



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2013

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Intérêt pronostique du Total Lesion Glycolysis dans l'évaluation  
thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire sous Taxol<sup>®</sup>-Avastin<sup>®</sup>**

**Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2013 au Pôle Recherche de la  
Faculté**

**Par Anaïs OLIVIER**

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur D. Huglo**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur J-J.Lafitte**

**Monsieur le Professeur M. Hebbar**

**Monsieur le Docteur A. Cortot**

**Monsieur le Docteur G. Petyt**

**Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur G. Petyt**

# Table des matières :

---

<b>1. Introduction</b> .....	<b>13</b>
<b>2. Etat des connaissances et Généralités</b> .....	<b>14</b>
2.1 Le cancer du poumon .....	14
2.1.1 <i>Epidémiologie</i> .....	14
2.1.2 <i>Facteurs de risques</i> .....	14
2.1.3 <i>Anatomo-pathologie</i> .....	15
2.1.4 <i>Classification TNM</i> .....	16
2.1.5 <i>Dépistage, Diagnostic et Bilan d'extension</i> .....	19
2.1.6 <i>Traitements</i> .....	22
2.2 La Tomographie par Emission de Positons au [18F]-FDG.....	24
2.2.1 <i>Détection des positons et formation de l'image</i> .....	24
2.2.2 <i>Métabolisme du glucose</i> .....	28
2.2.3 <i>le 18-FDG</i> .....	29
2.2.4 <i>Quantification et Standardized Uptake Value</i> .....	32
2.2.5 <i>Volume métabolique et TLG</i> .....	37
2.3 TEP et cancer du poumon .....	39
2.3.1 <i>Bilan d'extension initial en TEP</i> .....	39
2.3.2 <i>Evaluation thérapeutique en TEP</i> .....	41
2.3.3 <i>Suspicion de récurrence et TEP</i> .....	41
2.4 Chimiothérapie par paclitaxel et bévacicumab .....	42
2.4.1 <i>Paclitaxel</i> .....	42
2.4.2 <i>Bévacicumab</i> .....	43
2.4.3 <i>Justification de l'association Taxol®- Avastin®</i> .....	45
<b>3. Matériels et méthodes</b> .....	<b>47</b>
3.1 Patients.....	47
3.1.1 <i>Critères d'inclusion</i> :.....	47
3.1.2 <i>Critères de non inclusion</i> :.....	48
3.2 Matériel .....	48
3.2.1 <i>Protocole thérapeutique</i> .....	48
3.2.2 <i>Examens TEP <sup>18</sup>FDG</i> .....	49
3.3 Analyse statistique .....	52
<b>4. Résultats</b> .....	<b>53</b>

4.1 Réalisation des examens TEP .....	53
4.1.1 Examens réalisés .....	53
4.1.2 Activité injectée.....	53
4.1.3 Délai injection-acquisition .....	53
4.1.4 Glycémie veineuse .....	54
4.1.5 Suivi des patients.....	55
4.2 Evaluation des paramètres de la TEP pré-thérapeutique.....	55
4.2.1 $SUV_{max}$ initial .....	55
4.2.2 Volume métabolique initial .....	56
4.2.3 TLG Global initial .....	56
4.2.4 TLG « TNM » initial.....	57
4.2.5 Courbe ROC TLG global, en excluant les 2 patients décédés de lésions cérébrales.....	59
4.3 Evaluation des paramètres de suivi thérapeutique.....	59
4.3.1 $SUV_{max}$ sous traitement, étude en 2 groupes.....	60
4.3.2 Volume métabolique sous traitement, étude en 2 groupes.....	62
4.3.3 TLG sous traitement, étude en 2 groupes.....	64
4.4 Étude de la cinétique des variables sous traitement.....	65
4.4.1 Célérité.....	66
4.4.2 Valeurs extrapolées à 6 mois en utilisant la célérité.....	71
4.4.3 Valeurs extrapolées à 6 mois en utilisant le temps de doublement .....	75
4.5 Prédiction de la survie à 7mois, 9mois et 12 mois: recherche de seuils décisionnels sous traitement.....	77
4.5.1 Paramètres prédictifs de la survie à 7 mois .....	77
4.5.2 Paramètres prédictifs de la survie à 9 mois .....	79
4.5.3 Paramètres prédictifs de la survie à 12 mois.....	81
4.6 Résumé des principaux résultats.....	83
4.6.1 Valeur pronostique de la TEP pré-thérapeutique.....	83
4.6.2 Valeur pronostique de la TEP en cours de traitement.....	84
4.6.3 Seuils prédictifs de survie .....	85
<b>5. Discussion .....</b>	<b>86</b>
5.1 Discussion des résultats de l'étude .....	86
5.1.1 Examen pré thérapeutique.....	86
5.1.2 Examens d'évaluation thérapeutique .....	87
5.2 Considérations méthodologiques.....	89
<b>6. Conclusion .....</b>	<b>93</b>

# 1. Introduction

Le cancer du poumon est le cancer dont l'incidence est la plus élevée et représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme en France. Il présente généralement un pronostic péjoratif en raison d'un diagnostic bien souvent à un stade avancé ou d'emblée métastatique. Chez les patients diagnostiqués à ce stade, la chimiothérapie est reconnue comme étant le traitement le plus approprié(1). Il est donc important de trouver des facteurs pronostiques permettant d'identifier les patients qui tireront bénéfices de traitements intensifs, et de pouvoir évaluer précocement leur efficacité thérapeutique.

Ces dernières années ont vu la TEP au [18F]-FDG prendre une place importante dans la stadification des Cancers Bronchiques Non à Petites Cellules (CBNPC). Une méta-analyse de 2010(2) suggérait qu'un Standardized Uptake Values (SUV) élevé était un facteur de mauvais pronostic chez les patients porteurs de CBNPC. Cependant, le rôle et la valeur pronostique de la TEP au [18F]-FDG dans l'évaluation thérapeutique des patients atteints de CBNPC reste discutée et controversée. Certaines études ont montré un rôle potentiel de la TEP au [18F]-FDG et des valeurs de SUV dans les évaluations thérapeutiques, mais les résultats démontrent des divergences en terme de valeur pronostique (3,4).

Devant ces constatations, par cette étude, nous avons cherché à déterminer la valeur pronostique du Volume métabolique, du SUV max et du Total Lesion Glycolysis dans un groupe homogène de patients atteints de CBNPC, de stade évolué (IIIB ou IV), en pré thérapeutique et en cours de chimiothérapie par l'association de Taxol et Avastin.

## **2. Etat des connaissances et Généralités**

Ce chapitre amène les rappels techniques nécessaires à la bonne compréhension de l'utilisation de la TEP au [18F]-FDG et de différents index utilisés dans le suivi thérapeutique. Il apporte également des rappels cliniques concernant le cancer du poumon ainsi que la thérapie par l'association Paclitaxel – Bevacizumab. Il devrait permettre à chacun d'obtenir les réponses aux principales questions pouvant se poser lors du suivi thérapeutique par la TEP au [18F]-FDG des patients porteurs d'une néoplasie pulmonaire .

### **2.1 Le cancer du poumon**

#### **2.1.1 Epidémiologie**

Chaque année 1.380.000 personnes décèdent de cancers bronchiques dans le monde, l'incidence est de 1.610.000 nouveau cas par an, soit 12,7% de l'ensemble des nouveaux cancers (5) .Depuis la fin des années 1980, le cancer bronchique est devenu la première cause de mortalité par cancer chez la femme aux Etats-Unis.

En France, avec près de 30.000 décès par an, le cancer bronchique représente la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la deuxième cause chez la femme. Bien que chez les hommes, depuis une dizaine d'année l'incidence du cancer bronchique diminue, l'importante augmentation de l'incidence chez la femme permet d'expliquer l'augmentation de l'incidence globale (+0,5% par an).Cependant la diminution du tabagisme chez les femmes (déjà constatée chez les hommes) peut faire espérer une baisse de l'incidence dans cette population et par conséquence une baisse de l'incidence globale à partir de 2015(6).

#### **2.1.2 Facteurs de risques**

Le tabac est le facteur de risque principal d'apparition du cancer broncho-pulmonaire avec un Risque Relatif (RR) allant de 15 à 20 par rapport aux non fumeurs. Ce risque relatif diminue nettement après l'arrêt du tabac, il est estimé de 6 à 7, 5 à 10 ans après le sevrage et de 2 à 5 entre 15 et 20 ans après le sevrage tabagique (7).

Des facteurs de risques « aggravants » sont mis en évidence chez les patients fumeurs : le nombre élevé de cigarettes quotidiennes, la longue durée d'exposition au tabac, l'âge précoce de début du tabagisme, le type de cigarettes (absence de filtre, teneur élevée en goudrons) et l'inhalation de la fumée.

Chez le sujet non fumeur, le premier facteur de risque mis en évidence est le tabagisme passif, avec notamment un RR estimé à 1,2 chez la femme non fumeuse de mari fumeur (8).

Les expositions professionnelles représentent elles aussi des facteurs de risque :

-l'exposition à l'amiante (RR ajusté à l'âge et au tabagisme = 3,5) l'effet de l'exposition se multiplie avec celui du tabac (RR tabac+ amiante estimé à 80 par rapport au sujet non fumeur),

-les goudrons et suies,

-les radiations ionisantes et le radon (mines de fer et d'uranium),

-le cadmium, l'arsenic, le nickel et le chrome (9).

D'autres facteurs de risque restent moins étudiés comme les facteurs personnels : la susceptibilité génétique, les pathologies pulmonaires chroniques (pneumoconioses, fibrose pulmonaire, Broncho-pneumopathie chronique obstructive, plus discuté pour l'asthme)

En revanche, plusieurs études cas-témoin ont démontré le rôle protecteur d'un régime diététique riche en fruits et légumes(10) avec un rôle protecteur plus important attribué aux fruits qu'aux légumes indépendamment du tabagisme (11).

### **2.1.3 Anatomo-pathologie**

L'étude anatomopathologique est une étape cruciale dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires. Face à une lésion cliniquement ou radiologiquement suspecte, ce sont les prélèvements biopsiques ou cytologiques qui permettent le diagnostic positif de cancer pulmonaire et par conséquent l'élimination des diagnostics différentiels (métastase, lésion inflammatoire). L'anatomopathologie, en permettant notamment la différenciation entre cancer bronchique à petites cellules et CBNPC possède également un caractère pronostique. La caractérisation tumorale par biologie moléculaire permet éventuellement d'identifier des cibles spécifiques accessibles à un traitement par thérapie ciblée.

La quasi totalité des cancers broncho-pulmonaires primitifs correspondent à des carcinomes, les autres types histologiques (lymphomes, sarcomes) ne représentent que moins de 1% des cas(12).

La dernière classification anatomopathologique en date(13)est essentiellement basée sur la caractérisation tumorale en microscopie optique. Elle s'aide également de l'immunohistochimie bien que celle-ci ne soit théoriquement pas nécessaire pour classer les carcinomes bronchiques.

On met ainsi en évidence plusieurs types histologiques distincts :

-les dysplasies et cancers in situ

- les adénocarcinomes (31%) dont trois sous types sont décrits: papillaires, acinaires ou bronchiolo-alvéolaires
- les carcinomes épidermoïdes (29%)
- les carcinomes à grandes cellules (18%)
- les carcinomes à petites cellules (18%)
- les tumeurs carcinoïdes de sous types typiques ou atypiques (<5%)
- les carcinomes des glandes bronchiques de sous types carcinome adénoïde kystique et carcinome muco-épidermoïde (<5%)
- les carcinomes combinés de type adénoquameux (<5%)

Classiquement, en raison de différences à la fois pronostiques et thérapeutiques, on regroupe ces différents types histologiques en deux groupes principaux de carcinomes bronchiques :

**Les carcinomes à petites cellules**, dont les cellules se différencient de celles des autres carcinomes par une taille inférieure à 3 petits lymphocytes, des noyaux denses sans nucléoles et un cytoplasme à peine visible.

**Les carcinomes non à petites cellules**, regroupant principalement les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes plus ou moins bien différenciés et les carcinomes à grandes cellules et leurs variantes.

Dans les pays occidentaux, la répartition en fréquence des différents types histologiques s'est modifiée de façon assez récente, ainsi le carcinome épidermoïde qui était historiquement le plus fréquent, est devenu à ce jour moins fréquent que l'adénocarcinome. Ceci peut en partie s'expliquer par les changements de la composition des cigarettes et des habitudes des fumeurs (14).

#### 2.1.4 Classification TNM

Comme pour toute pathologie tumorale, le bilan d'extension du cancer bronchique suspecté ou prouvé histologiquement permet d'établir une « cartographie » de la pathologie tumorale, à la fois sur le plan de la localisation de la tumeur primitive (T), de l'envahissement des ganglions loco-régionaux (N) et sur la présence d'éventuelles métastases (M).

La classification TNM 2009 (7<sup>ème</sup> édition) s'appuie sur une étude rétrospective de l'« International Association for the Study of Lung Cancer » (IASLC), et permet d'effectuer une « stadification » du carcinome bronchique, permettant ainsi d'évaluer le pronostic du patient et constituant le principal critère de décision thérapeutique.

#### **2.1.4.1 « T » tumeur primitive**

**TX** : tumeur ne pouvant être évaluée ou démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou le lavage

**T0** : pas de signes de tumeur primitive

**Tis** : Carcinome in situ

**T1** : Tumeur de 3cm au plus, dans sa plus grande dimension

T1a < 2cm

T1b entre 2 et 3 cm

**T2** : < 7 cm ; atteint la bronche principale en restant à plus de 2cm de la carène, envahissement de la plèvre viscérale, atélectasie partielle

T2a entre 3 et 5cm

T2b entre 5 et 7 cm

**T3** : >7 cm ; envahissement de la paroi thoracique, du diaphragme, du péricarde, de la plèvre médiastinale ; atteinte de la bronche principale à moins de 2 cm de la carène ; nodule(s) satellite(s) dans le même lobe

**T4** : Envahissement du médiastin, du cœur, des gros vaisseaux, de la carène, de l'œsophage, des vertèbres ; nodule(s) satellite(s) dans un lobe différent homolatéral

La stadification « T » possède une nette valeur pronostique avec une survie à 5 ans de 77 % des patients classés T1a, 58% des patients classés T2a, 31 % des patients classés T3 et entre 11 et 28% selon l'envahissement du stade T4 (15).

#### **2.1.4.2 « N » adénopathies loco-régionales**

**NX** : statut ganglionnaire non évaluable

**N0** : pas de signes d'atteinte des ganglions loco-régionaux

**N1** : siège homolatéral, péri bronchique, hilair

**N2** : siège homolatéral, médiastinal, sous carénaire

**N3** : siège controlatéral, médiastinal ou hilair, scalène ou supra-claviculaire

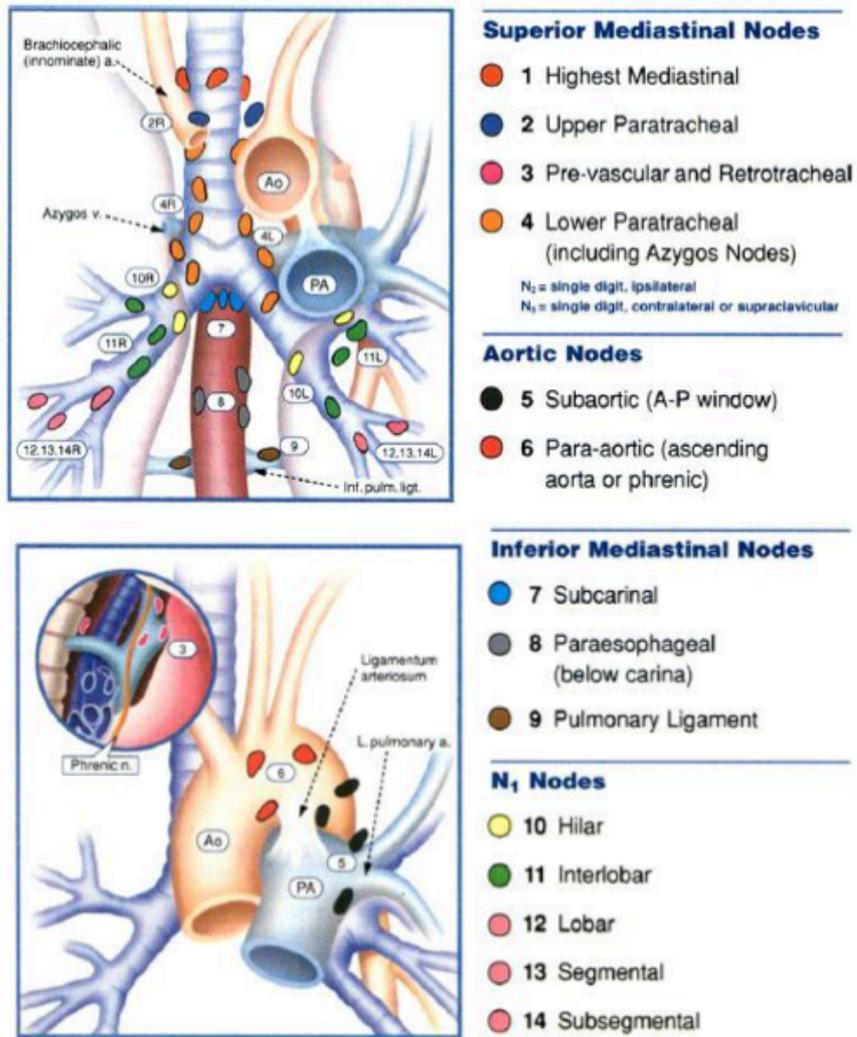


Figure 1 : les chaînes ganglionnaires médiastinales, classification internationale selon Montain et Dresler (16)

### 2.1.4.3 « M » métastases

**M0** : Pas de signe de métastase

**M1a** : Nodule(s) satellite(s) dans un lobe controlatéral ; nodule(s) pleural (aux) ; épanchement malin pleural ou péricardique

**M1b** : Métastases à distance

#### 2.1.4.4 Stades

Stage grouping			
Occult carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a,b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Figure 2 : IASLC Staging Manual, p24

Le stade TNM possède également une nette valeur pronostique, la médiane de survie globale d'un patient classé stade IA étant estimée à 59 mois contre 34 mois en stade IIA, 14 mois en stade IIIA ou 4 mois en stade IV (17).

### 2.1.5 Dépistage, Diagnostic et Bilan d'extension

#### 2.1.5.1 Clinique

A un stade précoce les signes cliniques sont fréquemment absents ce qui explique le retard au diagnostic bien souvent observé. La grande majorité des patients présentent des signes cliniques au diagnostic d'un cancer bronchique déjà évolué. On distingue les symptômes directement liés à la tumeur (toux, hémoptysie, dyspnée) et ceux liés à son extension locorégionale (dysphonie, syndrome cave supérieur, syndrome de Claude Bernard Horner) ou à distance (déficit neurologique, douleurs osseuses), ces derniers symptômes étant bien entendu de mauvais pronostic (18). De plus, 10 à 20% des patients présentent au diagnostic un syndrome paranéoplasique, pour lequel en revanche aucune valeur pronostique n'est

associée. L'index d'activité chiffré en échelle OMS (ou en index de Karnofsky) est un facteur pronostique clinique indépendant retrouvé dans la majorité des études (19).

#### ***2.1.5.2 Biologie***

Un bilan biologique standard est recommandé chez tout patient suspect de cancer bronchique (18), il n'existe pas de signes biologiques spécifiques du cancer bronchique, un syndrome inflammatoire est fréquemment retrouvé. Une hyponatrémie doit faire évoquer un syndrome de Schwartz-Bartter, une hypercalcémie, un syndrome paranéoplasique ou des métastases osseuses, une hypokaliémie, un syndrome de Cushing et des perturbations du bilan hépatique, des métastases. Certains marqueurs sériques ont également une valeur pronostique mais leur dosage est peu souvent réalisé en routine (20).

#### ***2.1.5.3 Radiographie de thorax***

La radiographie de thorax de face et de profil est généralement la première exploration para-clinique réalisée devant des symptômes cliniques thoraciques. Elle retrouve au moins une anomalie dans plus de 95 % des cancers bronchiques au diagnostic. Toute anomalie détectée entraîne généralement la réalisation d'un scanner thoracique. La découverte d'un épanchement pleural abondant peut permettre de poser l'indication d'une ponction évacuatrice et exploratrice qui, si elle retrouve des cellules tumorales, suffira à classer la tumeur en stade M1a.

#### ***2.1.5.4 Tomodensitométrie thoracique***

Le scanner (TDM) thoracique est réalisé dans la mesure du possible avec injection de produit de contraste en prenant soin d'inclure les apex pulmonaires et les aires surrénaliennes. Il apporte des informations indispensables au classement « T » de la classification TNM et permet d'étudier les critères d'opérabilité du patient. Concernant le statut « N », en prenant comme valeur seuil de positivité des ganglions un petit axe >10mm, la sensibilité et la spécificité du scanner, comparées à la référence qu'est l'histologie obtenue par chirurgie reste médiocre, de l'ordre de 60 et 80% respectivement (21,22). Il permet également de mettre en évidence d'autres pathologies associées comme l'embolie pulmonaire.

### ***2.1.5.5 Imagerie par résonance magnétique***

Hormis pour l'évaluation de certains envahissements pariétaux, elle a peu d'indications dans l'évaluation pré-thérapeutique des cancers bronchiques. En revanche pour le diagnostic de métastases cérébrales, elle possède une sensibilité et une spécificité nettement meilleure que le scanner (21), et que la TEP où le cerveau n'est pas évalué de façon satisfaisante en raison de son avidité physiologique pour le glucose.

### ***2.1.5.6 Endoscopie bronchique et anatomopathologie***

L'endoscopie bronchique est indispensable, surtout chez les patients potentiellement opérables. Cet examen permet d'obtenir le diagnostic histologique par le biais de biopsies, de préciser le stade « T » en évaluant l'extension aux bronches proximales, et parfois de préciser l'extension ganglionnaire « N » en réalisant des ponctions transbronchiques pour étude anatomopathologique, si nécessaire à l'aide d'une échographie endobronchique, de ganglions suspects en TDM ou en TEP (23).

L'exploration endoscopique doit dans la mesure du possible être complète, bilatérale afin de dépister d'éventuelles autres localisations infra-cliniques ou infra-radiologiques.

Elle permet également d'évaluer la faisabilité, et parfois de réaliser, un éventuel geste de désobstruction.

### ***2.1.5.7 Scintigraphie osseuse***

La scintigraphie osseuse est un examen facilement accessible, dont le nombre de « faux positifs » souvent critiqué a été amélioré par l'apparition de l'imagerie hybride (TEMP-TDM). Dans le bilan d'extension du cancer broncho-pulmonaire, sa valeur prédictive négative est bonne, de l'ordre de 90% chez les patients non symptomatiques (17,18). Elle possède néanmoins une sensibilité et une spécificité inférieures à celle de la TEP au 18FDG (sensibilité 74% contre 93% et spécificité 68% contre 93%). Ce manque de sensibilité est expliqué par la fixation indirecte du traceur, témoignant de la réaction ostéoblastique au contact de la métastase, inexistante en cas de lésion ostéolytique pure ou d'infiltration médullaire. La fixation du FDG s'effectuant directement par les cellules tumorales la sensibilité de la TEP ne dépend que du métabolisme de ces cellules tumorales mais reste limitée par la résolution spatiale et la fixation médullaire physiologique environnante. Toutefois le champ d'exploration de la scintigraphie osseuse est plus étendu que celui de la TEP (s'arrêtant généralement à mi-cuisse) et permet de détecter d'éventuelles acrométastases (24).

La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FNa, en contraste avec la scintigraphie osseuse conventionnelle, apparaît dotée d'une sensibilité lésionnelle proche des 100% associée à une spécificité voisine des 95% tous primitif, localisation et type métastatique confondus (25–27). En revanche cet examen, bien que plus rapide que la scintigraphie osseuse présente un coût important limitant encore son utilisation.

#### ***2.1.5.8 Echographie trans-oesophagienne (ETO)***

Elle permet d'explorer et de ponctionner certaines chaînes ganglionnaires médiastinales et pourrait ainsi, en précisant les statuts « T » et « N », permettre de diminuer le nombre d'explorations chirurgicales réalisées (28).

#### ***2.1.5.9 Explorations chirurgicales***

Leurs indications dépendent des résultats des précédentes investigations réalisées et sont généralement discutées en réunion de concertation pluridisciplinaire.

-La médiastinoscopie (incision sus-sternale) permet d'avoir accès aux chaînes ganglionnaires pré et latéro trachéales, pré et parfois sous carénaire et permet d'étudier un éventuel envahissement trachéal.

-La médiastinoscopie antérieure (incision para-sternale dans le 2ème ou 3ème espace intercostal) permet d'étudier le médiastin antérieur et les territoires pré et para-aortiques.

-La thoracoscopie permet l'exploration du médiastin et de la plèvre et, si nécessaire, l'abord de nodules pulmonaires suspects homo ou controlatéraux à la tumeur.

#### ***2.1.5.10 TEP au $^{18}\text{F}$ FDG***

La réalisation de la TEP au  $^{18}\text{F}$ FDG dans le bilan des néoplasies bronchiques est maintenant quasi systématique et son utilité dans le bilan initial a été largement démontrée, ce point sera développé en détail dans le chapitre « TEP et cancer du poumon ».

### **2.1.6 Traitements**

Les trois axes principaux du traitement du CBNPC sont la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

La chirurgie et la radiothérapie ont longtemps représenté les bases du traitement curatif des CBNPC, cependant depuis une vingtaine d'années la chimiothérapie a pris une place de plus en plus importante.

La chirurgie (pneumectomie, lobectomie ou résection atypique) ne doit être réalisée qu'à visée curative et doit dans tous les cas s'accompagner d'un curage ganglionnaire. Ses complications peuvent être lourdes avec notamment une diminution moyenne du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) de 20% pour une lobectomie et de 50% pour une pneumectomie et une mortalité de l'ordre de 3 à 8% selon le geste effectué.

Une chirurgie peut être proposée pour les stades I, II et IIIa (parfois après traitement néo-adjuvant) lorsque le patient et la tumeur répondent aux critères d'opérabilité. Les résections atypiques restent réservées aux patients dont la fonction ventilatoire est limitée.

En cas de localisations ganglionnaires médiastinales, une radiothérapie post-opératoire peut être proposée afin de réduire la fréquence des récidives locorégionales et d'augmenter possiblement la survie globale.

Pour les tumeurs de stade IA il semblerait qu'une chimiothérapie adjuvante contenant du cisplatine soit délétère, en revanche le débat reste ouvert pour les stades IB (29), mais la tendance bénéfique ne semble pas suffisante pour recommander la prescription de ce type de chimiothérapie adjuvante en traitement standard à ces stades.

A partir du stade II la chimiothérapie adjuvante contenant du cisplatine est maintenant largement utilisée. Des études ont mis en évidence un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie allant de 4% à 15% (RR = 0,69 à 0,86) (30,31).

Pour les patients inopérables, car en mauvais état général ou ayant une fonction ventilatoire limitée, en stade I, II et IIIa, la radiothérapie, éventuellement associée à une chimiothérapie, voire une chimiothérapie seule ou des soins de supports peuvent être discutés.

Pour les patients de stade IIIb, localement avancé, l'association radiothérapie- chimiothérapie, concomitantes ou séquentielle est retenue. La chimiothérapie est en général également à base de sel de platine. La radiothérapie peut être réalisée seule si l'état général du patient ne permet pas l'utilisation de la chimiothérapie.

Pour les patients stade IV, la chimiothérapie est le traitement retenu, mais elle n'est possible que si l'état général du patient le permet. Au stade métastatique, les chimiothérapies à base de sel de platine ont permis d'améliorer la médiane de survie de 6 à 8 semaines et d'améliorer la qualité de vie en comparaison aux soins de support (32). Cependant, ces résultats restent

modestes en comparaison avec d'autres types tumoraux plus chimiosensibles (sein par exemple) tant sur le plan de la réponse tumorale (réponses objectives selon les critères OMS ou RECIST de l'ordre de 30 à 40%) que sur la survie globale.

L'augmentation du nombre des molécules ou associations disponibles, l'amélioration des soins de support et la meilleure sélection des patients ont permis au cours des dernières années de développer une offre de soin au delà de la première ligne de chimiothérapie chez ces patients métastatiques, ce qui a permis en conséquence un allongement de la survie globale.

Les traitements symptomatiques restent primordiaux, à tous les stades de la maladie, avec en premier lieu la lutte contre la douleur mais également les gestes de désobstruction bronchique, le soutien psychologique, la prise en charge des nausées et vomissements et des éventuels syndromes paranéoplasiques.

## 2.2 La Tomographie par Emission de Positons au [18F]-FDG

Le principe de la TEP est d'utiliser un traceur radio-marqué pour en déduire le métabolisme d'une substance endogène similaire à ce traceur. La TEP au [18F]-FDG s'intéresse à la répartition, dans le temps et dans l'espace, du FDG, analogue du glucose.

Les paragraphes qui suivent tenteront de décrire de façon simple les bases physiques et instrumentales permettant le suivi des molécules de FDG ainsi que sa corrélation avec le métabolisme glucidique des cellules tumorales et les différentes méthodes de quantification qui en découlent.

### 2.2.1 Détection des positons et formation de l'image

#### 2.2.1.2 Création du positon

La tomographie par émission de positon fait appel à des traceurs marqués par un atome radioactif émetteur  $\beta^+$ .

La radioactivité  $\beta^+$  est produite par la transformation du proton du noyau de l'élément père en neutron avec émission d'un positon et d'un neutrino tous deux dotés d'une énergie cinétique (figure 4).

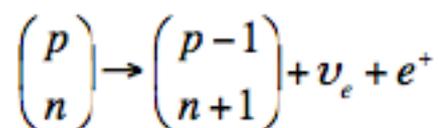


Figure 4 : désintégration  $\beta^+$ .

Le positon ainsi émis est l'antiparticule de l'électron, sa masse lui est donc égale ( $9,109\ 382\ 6(16) \times 10^{-31}$  kg) et sa charge qui sera positive est de  $+1,60217653 \times 10^{-19}$  Coulombs.

Du fait des interactions coulombiennes avec la matière environnante, le positon va être ralenti en perdant son énergie cinétique. Pour le Fluor18 son parcours n'excède jamais quelques millimètres, il est donc impossible de détecter directement ce rayonnement particulaire s'il est émis dans un organisme vivant.

La détection d'un traceur émetteur  $\beta^+$  est donc indirecte et fait appel au phénomène d'annihilation.

### 2.2.1.3 phénomène d'annihilation

Au terme de son parcours, le positon, particule d'antimatière qui a perdu la quasi totalité de son énergie cinétique, va s'annihiler avec un électron du milieu. Ce phénomène est à l'origine de l'émission de deux photons possédant une énergie égale à la masse au repos de chacune de ces deux particules soit 511 keV.

Ces deux photons sont émis de façon synchrone dans des directions approximativement opposées (conservation de l'impulsion), « en coïncidence » (figure 5).

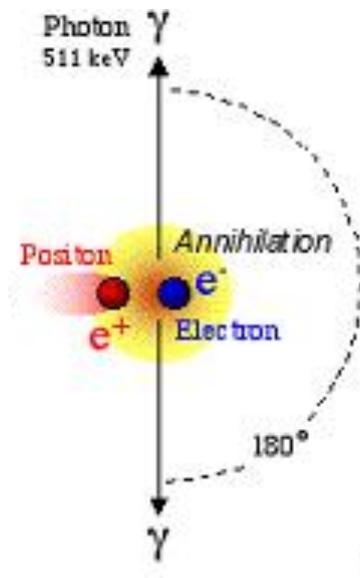


Figure 5 : principe de la désintégration et de l'annihilation (33)

Lors de l'acquisition d'une TEP, les deux photons d'annihilation vont traverser les différentes structures de l'organisme et seront ensuite détectés de façon simultanée par une couronne de détecteurs à scintillation entourant le patient.

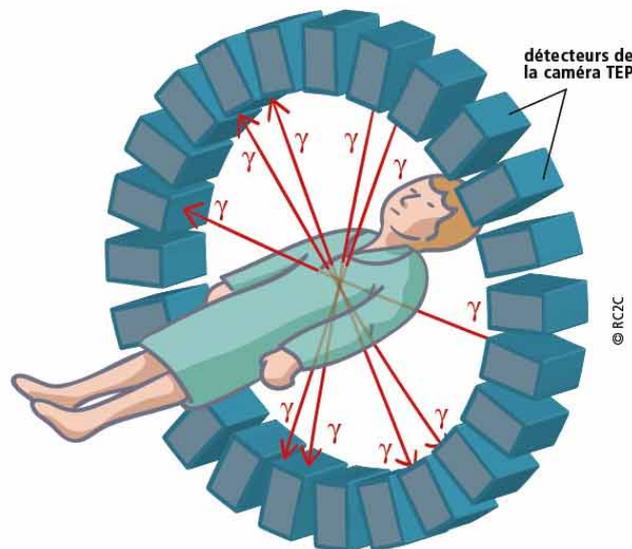


Figure 6: couronne de détecteurs à scintillation(34)

### 2.2.1.3 détection des photons d'annihilation

La couronne de détection entourant le patient est composée de multiples détecteurs, composés chacun d'un cristal scintillant inorganique et d'un système d'amplification par photomultiplicateurs. Chacun des deux photons d'annihilation est détecté par un détecteur différent et autonome (figure6). L'interaction des photons de haute énergie avec le cristal par effet Compton ou effet photoélectrique permet d'exciter le réseau cristallin. La désexcitation du cristal est à l'origine de l'émission de photons de basse énergie (scintillation). L'intensité de ce "flash" est directement liée à l'énergie du photon incident. Les photons de faible énergie interagissent avec la photocathode du photomultiplicateur et y arrachent des électrons qui seront accélérés dans sa chambre à vide par une haute tension. Ce courant électrique est amplifié par des dynodes successives. Le signal électrique est amplifié de façon exponentielle et reste proportionnel au nombre de photons interagissant initialement avec la photo cathode et donc à l'énergie du photon incident (figure 7).

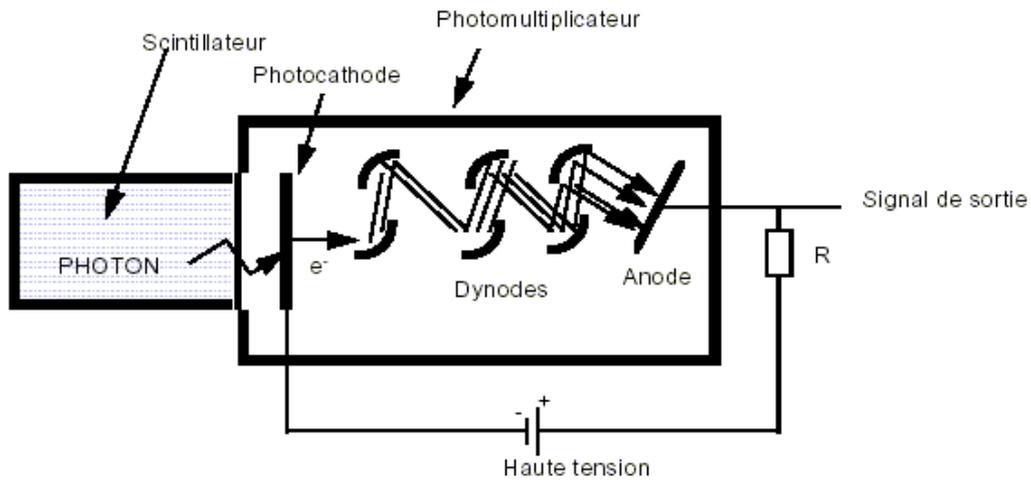


Figure 7 : photomultiplicateur(35)

#### 2.2.1.4 La collimation électronique

Les signaux de l'ensemble des photomultiplicateurs de la couronne de détection sont mesurés selon une fenêtre temporelle (de l'ordre de quelques nanosecondes) de façon à pouvoir considérer deux détections comme étant synchrones.

La détection d'un événement en coïncidence permet alors de définir une ligne de coïncidence entre deux détecteurs sur laquelle a eu lieu l'annihilation du positon (figure 8)

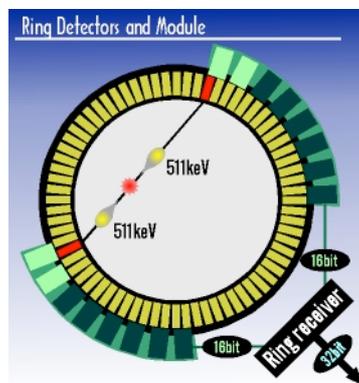


Figure 8 : anneau de détection de la TEP, visualisation de la ligne de coïncidence (36)

Les évènements détectés de manière synchrone peuvent correspondre à des coïncidences « vraies » (provenant de l'annihilation d'un seul positon), des coïncidences « diffusées » (changement de direction d'un photon par interaction par effet Compton avec un électron du patient ou du détecteur) ou des coïncidences fortuites (provenant de deux annihilations ayant lieu en même temps) (figure 9).

Ces différents biais potentiels ne peuvent être corrigés lors de l'acquisition et font l'objet de corrections suivant des modèles propres à chaque constructeur.

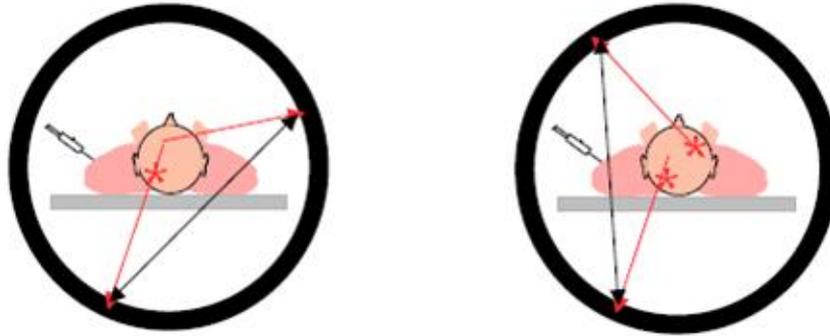


Figure 9 : coïncidences diffusées et fortuites (37)

## 2.2.2 Métabolisme du glucose

### 2.2.2.1 Métabolisme du glucose dans une cellule saine

Le glucose (figure 10) est la principale source d'énergie de la cellule. Il permet la production d'ATP et de NADPH par la glycolyse puis la phosphorylation oxydative ou la voie des lactates, et la production d'ADN, ARN et coenzymes par la voie des pentoses phosphates.

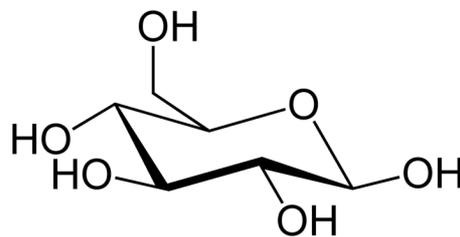


Figure 10: glucose(38)

Le glucose est hydrosoluble, son passage à travers la bicouche lipidique membranaire est donc quasi nul. Son transport est facilité par les différentes isoformes du transporteur GLUT qui effectuent un transport molécule par molécule, dans un sens ou dans l'autre selon le modèle dit de conformation alternée. Chaque isoforme de GLUT joue un rôle dans le métabolisme glucidique de part son expression dans des types cellulaires différents, sa spécificité pour le glucose et ses caractéristiques de cinétique et de régulation de son expression (39).

La glycolyse consiste en l'assimilation du glucose et la production de pyruvate, cette étape de régénération de l'ATP ne nécessite pas d'oxygène. Sa première réaction consiste en la transformation du glucose en glucose-6-phosphate, réaction spontanément irréversible,

catalysée par une kinase (hexokinase souvent située dans le muscle, ou glucokinase, spécifique, située dans le foie et le pancréas).

### 2.2.2.2 Métabolisme du glucose dans une cellule tumorale

La cellule tumorale possède une particularité métabolique appelée « effet Warburg » (figure11). Ce phénomène fut démontré en 1956 par Otto Warburg qui découvrit que la cellule tumorale consommait plus de glucose grâce à une augmentation de la glycolyse anaérobie (même en présence d'oxygène) au détriment de la voie de la phosphorylation oxydative (cycle de Krebs) et ce, dès l'étape de tumorigenèse (40). Cette voie de production d'énergie étant moins efficace, la consommation de glucose par la cellule tumorale est alors augmentée. L'avantage pour la cellule tumorale d'arrêter prématurément le métabolisme du glucose est d'utiliser les produits intermédiaires de la glycolyse afin de synthétiser les acides nucléiques nécessaires à la duplication de leur génome et à la prolifération cellulaire.

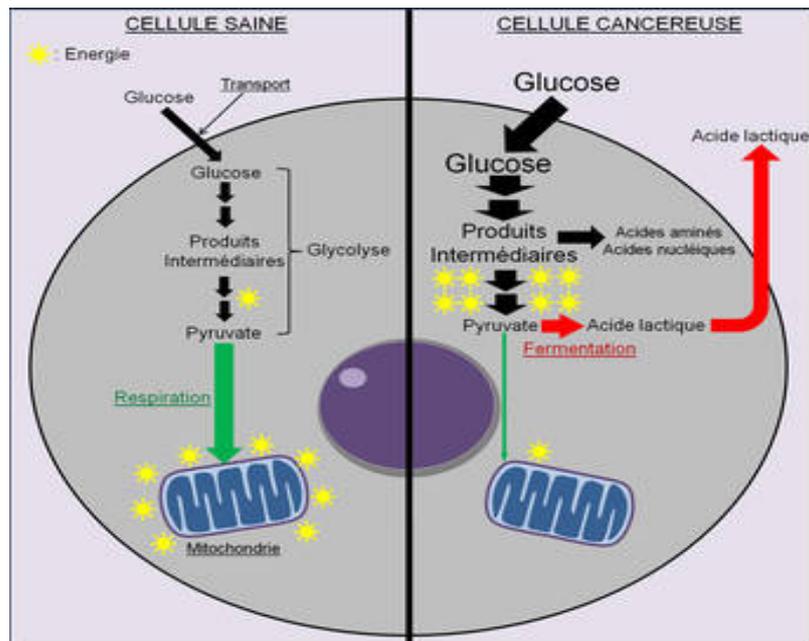


Figure 11 : métabolisme glucidique d'une cellule saine et tumorale(41)

C'est ce phénomène de « surconsommation » de glucose par la cellule tumorale qui est mis à profit en TEP au [18F]-FDG pour détecter les lésions malignes.

### 2.2.3 le 18-FDG

Le [18F]-FDG a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en 1998 en France pour quelques indications limitées puis, depuis 2003, pour tout patient présentant un cancer et après discussion du dossier médical en réunion de concertation pluridisciplinaire.

### 2.2.3.1 Structure, métabolisme et pharmacocinétique

Le Fluorodesoxyglucose (FDG) est un analogue du glucose sur lequel le second carbone de la chaîne carbonée du glucose porte un groupement fluor au lieu du groupement alcool habituel (figure 12).

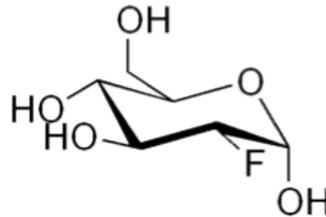


Figure 12 : 18 FDG (42)

Pour l'utilisation en TEP l'atome est un atome de fluor 18, émetteur de positon dont la demi-vie est de 109 minutes.

Le FDG est de façon analogue au glucose transporté par les GLUT puis phosphorylé par l'hexokinase ou la glucokinase tissulaire en fluorodesoxyglucose-6-phosphate. Celui ci ne peut être métabolisé par les enzymes habituelles et sa dégradation par les voies de la glycolyse et de la phosphorylation oxydative est impossible. Le FDG-6-phosphate ne diffuse pas à travers les membranes et ne peut utiliser les GLUT, il est donc piégé dans la cellule (figure 13), ce qui permet de repérer les tissus cibles en TEP.

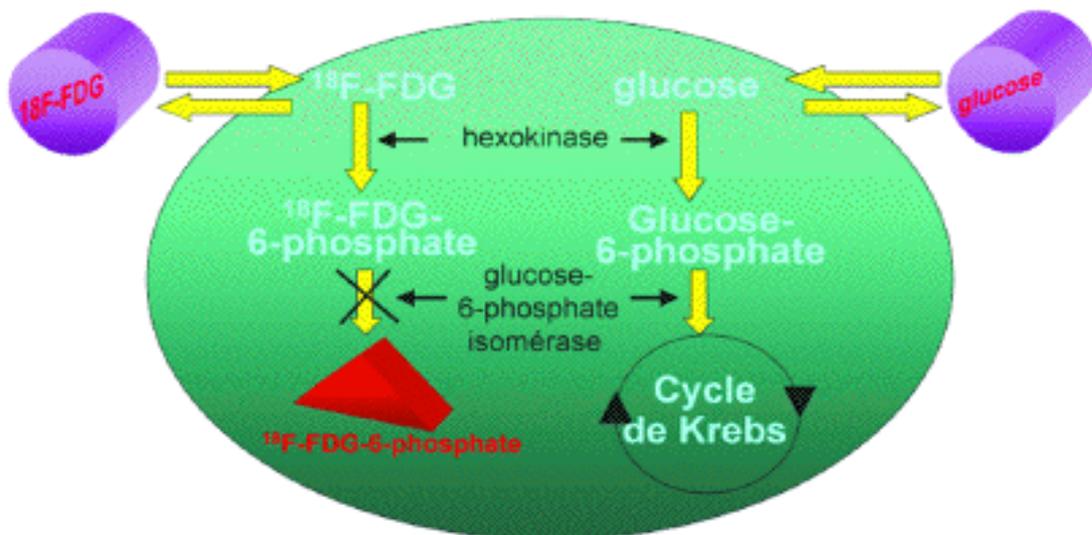


Figure 13 : métabolisme du glucose et du 18 FDG (43)

Lors de la décroissance du fluor 18 en oxygène 18, la molécule se recombine avec un ion hydrogène circulant pour reformer du glucose 6 phosphate et rejoindre les voies métaboliques classiques.

75% de l'activité injectée est « fixée » et décroît avec une demi-vie de 109 minutes égale à la période physique du fluor 18. Les 25% restants sont éliminés par voie urinaire avec une demi-vie d'environ 16 minutes.

### ***2.2.3.2 Distribution du FDG***

La fixation du FDG en TEP, une heure après une injection, est visualisée de façon physiologique en regard du cerveau en raison du métabolisme neuronal pour lequel le glucose est le substrat énergétique exclusif.

Il existe également une fixation physiologique hépatique et musculaire, qui est volontairement diminuée par un repos musculaire dans l'heure qui suit l'injection, et par la mise à jeun du patient 6 heures avant l'injection (pas de stockage du glucose sous forme de glycogène).

Le système urinaire est visualisé car le FDG contrairement au glucose, n'est que partiellement réabsorbé au niveau tubulaire et est donc majoritairement éliminé dans les urines.

D'autres organes présentent une fixation physiologique, mais plus modérée, en rapport avec leur métabolisme. C'est le cas des structures lymphoïdes ORL, de la moelle osseuse et de la rate.

De façon inconstante, et le plus souvent chez des patients jeunes, on retrouve une fixation de la graisse brune des régions cervicale, sus claviculaires, axillaires, para-rachidienne, médiastinale ou sous diaphragmatique. La graisse brune étant impliquée dans la thermogénèse, une influence de la température extérieure a été démontrée.

Ce phénomène, peut en partie être limité par la prise de bêtabloquant avant l'examen.

### ***2.2.3.3 Dosimétrie***

La dose efficace moyenne pour un examen de TEP/TDM prend en compte à la fois la dose imputable au radio traceur fluoré injecté pour la TEP et la dose du scanner.

Pour la TEP au 18 FDG la dose efficace moyenne est de 27 microSv/MBq, soit de 5 à 7 mSv par patient en respectant les activités recommandées.

Pour le scanner la dose efficace peu varier de 5 à 15 mSv selon la qualité d'image choisie: simple correction d'atténuation et repérage anatomique ou image diagnostique pour interprétation radiologique

La dose efficace totale de la TEP/TDM est ainsi de 10 à 15 mSv.

## 2.2.4 Quantification et Standardized Uptake Value

### 2.2.4.1 Notions préalables

Sous certaines conditions (correction d'atténuation, de diffusion, de coïncidences fortuites) la TEP permet de calculer la concentration d'un isotope dans un voxel à un instant donné. Le calcul de cette concentration dépend de nombreux paramètres physiologiques et pharmacocinétiques du traceur (44).

LE 18FDG se fixe de façon irréversible (en l'absence de phosphatase), cette fixation est donc directement liée à la consommation et au transport du glucose par la cellule.

Les échanges du FDG peuvent être représentés selon un modèle à 3 compartiments :

- le FDG plasmatique
- le FDG tissulaire
- le FDG-6-phosphate tissulaire

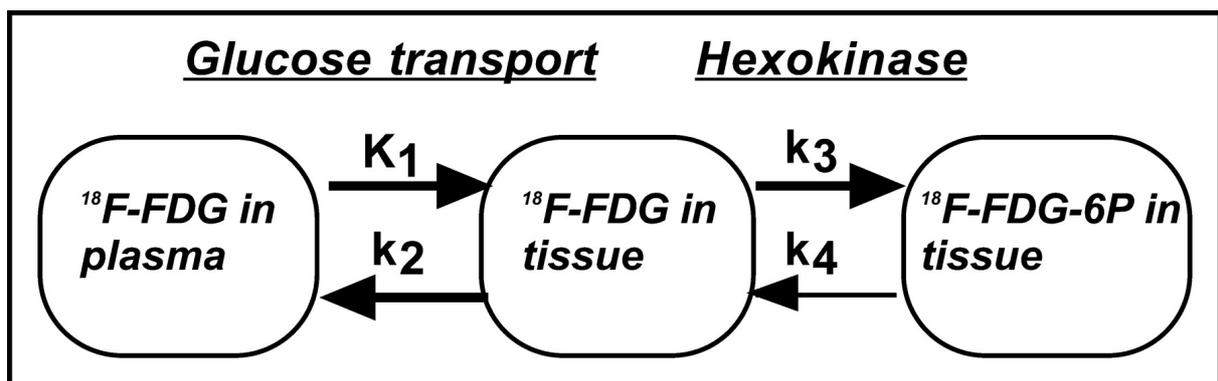


Figure 14 : modèle compartimental du FDG (45)

Les constantes de transfert visualisées en figure 14 représentent alors :

-k<sub>1</sub> : probabilité du transfert du FDG du plasma dans la cellule, il dépend donc de la perfusion tissulaire et du transport par les iso formes de GLUT.

-k<sub>2</sub> : probabilité de transfert du FDG cellulaire vers le compartiment vasculaire.

-k<sub>3</sub> : probabilité de phosphorylation du FDG par la l'hexokinase ou la glucokinase.

-k<sub>4</sub> : probabilité de déphosphorylation du FDG-6-phosphate par une phosphatase.

Cette dernière constante peut donc être considérée comme nulle en l'absence de phosphatase.

L'index métabolique du glucose est alors calculé :

$$\text{Index métabolique du glucose} = \frac{\text{Glycémie}}{\text{constante d'ajustement}} \times \left( \frac{k_1 \times k_2}{k_2 + k_3} \right)$$

La constante d'ajustement prend en compte les différences de transport et de phosphorylation existant entre le FDG et le glucose.

#### 2.2.4.2 Standardized Uptake Value (SUV)

Le SUV est un index simplifié mais corrélé à l'index métabolique du glucose sous trois conditions :

- On considère que la fixation du FDG est irréversible, et  $k_4$  est donc nulle.
- La quantité de FDG non métabolisé dans la cellule est nulle ; cette condition est respectée si un délai entre l'injection et l'acquisition est suffisant.
- La cinétique plasmatique du FDG ne dépend que du poids du patient et de l'activité injectée (en passant outre l'imprégnation insulinique, la fonction rénale)

Le SUV peut être calculé selon la formule :

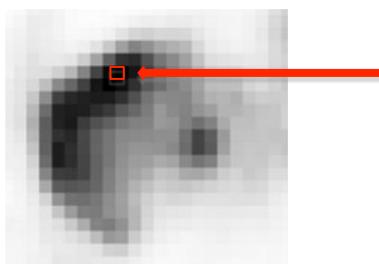
$$\text{SUV}_{bw} = \frac{C(t) \times \text{poids}}{\text{Activité injectée}}$$

Une bonne corrélation entre le SUV et l'index métabolique du glucose a été démontrée pour un bon nombre de types tumoraux comme le cancer bronchique (46), le sarcome (47) ou les cancers de la sphère ORL (48).

L'intervention du poids dans la formule du SUV a également été largement discutée et l'utilisation de la masse maigre avec le  $\text{SUV}_{lean}$  (SUL) (49) ou de la surface corporelle (50) pour le remplacer est parfois utilisée, mais la majorité des études restent souvent réalisées en utilisant le  $\text{SUV}_{bw}$ .

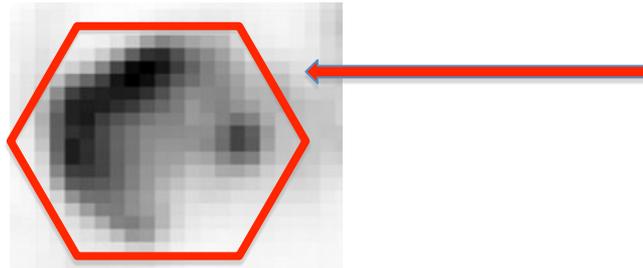
#### 2.2.4.3 Différents SUV

##### 2.2.4.3.1 SUV max



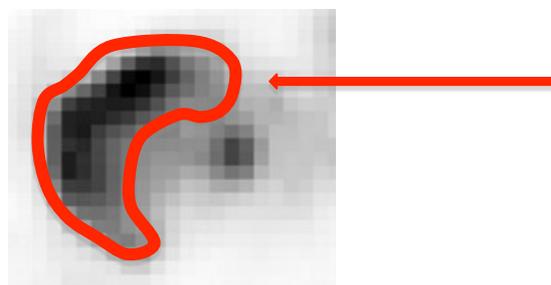
Il mesure le SUV sur un seul voxel, le plus fixant de la zone étudiée. Il ne dépend pas de l'utilisateur mais reste restrictif en décrivant le métabolisme d'une tumeur à partir d'un seul et unique voxel. Le  $SUV_{max}$  dépend également du protocole d'acquisition et de reconstruction, qui influe sur la résolution spatiale et le niveau de bruit dans l'image.

#### 2.2.4.3.2 $SUV_{mean}$



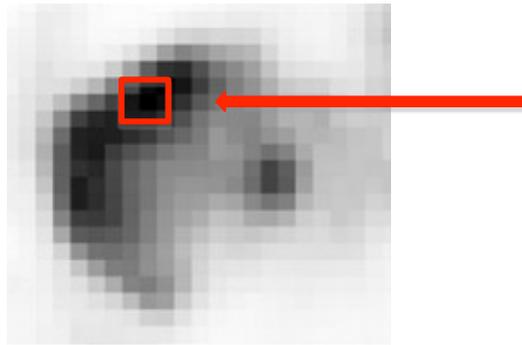
Il mesure le SUV moyen dans une région définie, tracée par l'observateur ou un algorithme automatique ou semi-automatique de segmentation. Cette mesure reflète donc l'activité métabolique moyenne de la tumeur mais ne tient pas compte de l'hétérogénéité de la tumeur. Ce SUV est dépendant de la méthode de segmentation qui trace la région et peut être biaisé pour les petites tumeurs (effet de volume partiel).

#### 2.2.4.3.3 $SUV_{40\%}$



C'est un SUV moyen dans une région tracée par seuil automatique exprimé comme un pourcentage de la valeur de SUV maximal. Il est donc peu dépendant de l'utilisateur, mais est parfois la source d'erreurs dues à l'activité des structures voisines de la tumeur.

#### 2.2.4.3.4 *SUV<sub>peak</sub>*



Ce SUV est calculé à partir d'une région d'intérêt égale à un volume de 1 ml, soit un nombre de voxel identique quelque soient la tumeur et la résolution des images utilisées. Ce SUV est peu dépendant de l'utilisateur et est moins sensible au volume partiel, c'est un compromis entre le SUV<sub>max</sub> et le SUV<sub>mean</sub>. C'est ce SUV qui est utilisé pour l'évaluation thérapeutique par les critères PERCIST (51).

#### 2.2.4.4 *Variabilité du SUV*

Malgré sa popularité et sa large utilisation, la fiabilité du SUV reste toujours controversée (52). En effet, la relation entre le SUV et le métabolisme glucidique est basée sur plusieurs hypothèses simplificatrices :

-la glycémie est considérée comme constante au cours de l'examen, ce qui n'est pas forcément le cas chez tous les patients , notamment chez les patients diabétiques ou dénutris . Lors des suivis thérapeutiques, une attention particulière doit être portée aux chiffres de glycémies qui doivent être proches afin de pouvoir réaliser de façon fiable des comparaisons de SUV(46).

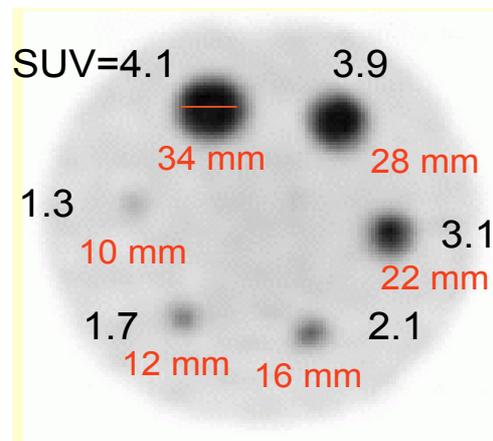
-La constante d'ajustement ne représente qu'une moyenne des modifications de la cinétique enzymatique induite par le marquage du glucose plutôt que du FDG.

L'hypothèse d'une cinétique vasculaire du FDG comparable entre différents examens est également très discutable, surtout pour évaluer une efficacité thérapeutique. Il existe en effet des modifications de la clairance du radio traceur, parfois importantes, notamment après des

chimiothérapies parfois néphrotoxiques, qui entraînent des surestimations du métabolisme glucidique et des modifications du volume de distribution du radio pharmaceutique (diminution du volume tumoral ou amaigrissement du patient) diminuant ainsi l'extraction vasculaire du FDG par les tissus sains.

Toutes ces hypothèses induisent donc des biais altérant la reproductibilité des mesures de SUV dans un voxel donné.

Le SUV est également sensible à la taille de la tumeur, ainsi les grosses tumeurs sont moins affectées par l'effet de volume partiel.



**Figure 15 : Différences de SUV mesurée dans 6 cibles de taille variable, possédant toutes la même concentration en radio-traceur, les cibles de grande taille sont moins affectées par l'effet de volume partiel et révèlent des SUV plus élevés que les cibles de plus petite taille .**

La variabilité du SUV peut également être induite par une différence de délai injection – acquisition. Le SUV reste une mesure de la fixation du FDG à un temps donné, qui ne correspond pas forcément au même point d'équilibre chez tous les sujets. Le SUV augmente avec le délai injection – acquisition, et cette partie du protocole est importante à respecter pour obtenir des mesures comparables en suivi thérapeutique.

Le SUV reste donc un index simple d'utilisation, permettant une étude plus complète que la seule analyse visuelle de l'image, mais la connaissance de ces limites reste nécessaire à sa bonne utilisation. Le  $SUV_{bw \max}$  ne représente l'activité métabolique de l'ensemble des cellules que d'un unique voxel de la lésion et néglige donc l'importance du nombre total de cellules au sein de la lésion tumorale étudiée. Sa valeur est donc très exposée aux fluctuations statistiques et aux effets de volume partiel. Il trouve une utilité toute particulière en évaluation

thérapeutique pour les pathologies où une réponse métabolique complète est recherchée (lymphome par exemple avec utilisation du delta SUV).

## **2.2.5 Volume métabolique et TLG**

L'évaluation thérapeutique en Imagerie morphologique ou en TEP essaye de prédire, de façon non invasive, la réponse histologique de la tumeur, soit le nombre de cellules tumorales résiduelles, viables, ainsi que leur agressivité. La présence de ces différents facteurs histologiques pourrait être à l'origine d'une récurrence à plus ou moins long terme et représente donc un facteur pronostique dans de nombreux types tumoraux.

Une évaluation thérapeutique peut donc avoir une valeur pronostique si elle tient à la fois compte de l'évolution du nombre de cellules tumorales mais également de leur potentiel évolutif.

### **2.2.5.1 Total Lesion Glycolysis**

Le Total Lesion Glycolysis (TLG) est un paramètre d'évaluation thérapeutique tenant à la fois compte du volume métabolique tumoral et de son activité, il est le produit du volume de la lésion et de son SUV moyen et représente donc la somme de l'ensemble des volumes élémentaires des voxels de la lésion, pondérés par leurs propres SUV moyens.

De nombreuses études ont montré l'intérêt de ce paramètre pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie mais également comme facteur pronostique dans les carcinomes épidermoïdes ORL (53), dans le cancer ovarien (54), dans le cancer de l'endomètre (55) et dans le CBNPC (56).

Cependant, la réalisation et l'évaluation du TLG restent très dépendantes de la méthode de définition du volume métabolique et donc de la différenciation des voxels appartenant à la lésion de ceux appartenant aux tissus sains avoisinants.

### **2.2.5.2 Segmentation et volume métabolique**

La segmentation consiste en la définition des frontières du volume métaboliquement actif. En TEP, la définition précise des bords du volume métabolique reste limitée par la résolution spatiale des machines. De nombreuses techniques de segmentation peuvent être utilisées et le choix de la méthode dépend de l'objectif souhaité :

-Obtenir les limites réelles du volume actif en réalisant une cartographie (utile en radiothérapie)

-Quantifier totalement la fixation (utile pour évaluer une réponse métabolique, avec le TLG par exemple)

La segmentation manuelle, peu utilisée et fastidieuse, reste peu reproductible et dépend totalement de la saturation des images.

La méthode par seuil fixe, consiste à créer un volume avec les voxels supérieurs à un seuil de SUV défini. C'est une méthode simple, mais qui est parfois la source d'erreur en sélectionnant des volumes n'appartenant pas à la tumeur (cœur, cerveau ... ).

Les méthodes les plus souvent employées utilisent la propagation depuis le pixel maximal de la tumeur avec un seuil pouvant correspondre :

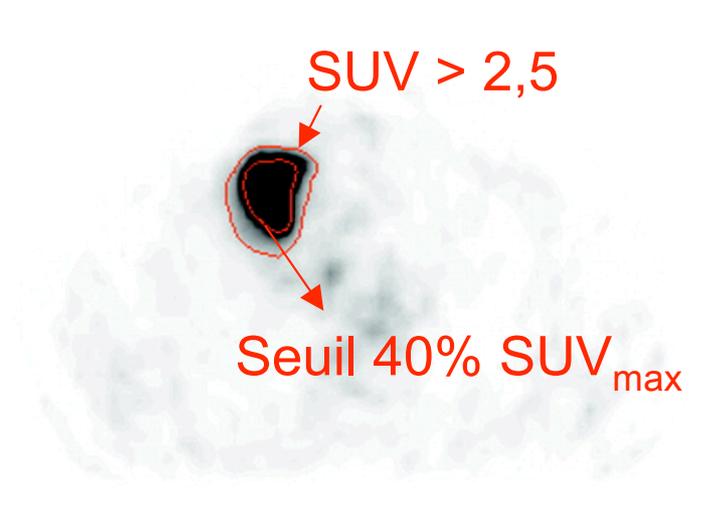
-à un seuil fixe : par exemple  $SUV = 2,5$  dans le poumon

-à un seuil correspondant à un pourcentage du  $SUV_{max}$  de la tumeur (souvent 42% qui se rapproche du volume anatomique) (57,58)

-à un seuil dépendant de l'activité maximale de la tumeur et du bruit de fond (59).

Des techniques plus complexes utilisant des seuils définis par méthode de la logique floue (60) , par détection de contours ajustés par itérations, par détection directe de contours (méthodes dérivatives ou de gradients morphologiques ) et par méthodes d'apprentissage ou de contours actifs sont parfois utilisées .

Les différents volumes d'une même lésion calculés selon les différentes méthodes citées peuvent être très différents et le choix de la méthode doit donc être adapté à l'objectif attendu.



**Figure 16 : différence de volume induite par le choix de la méthode de segmentation**

L'utilisation du TLG et du volume métabolique en évaluation thérapeutique est donc intéressante quand l'objectif attendu est de connaître le nombre de cellules résiduelles viables

et leur activité, à l'inverse du SUVmax qui paraît plus adapté pour vérifier la disparition de toute activité pathologique.

## **2.3 TEP et cancer du poumon**

### **2.3.1 Bilan d'extension initial en TEP**

#### ***2.3.1.2 bilan d'extension locorégional***

Pour l'évaluation de l'extension aux organes de voisinage tels que la plèvre, le péricarde, l'œsophage ou la paroi thoracique, la TEP, de part sa résolution, est moins adaptée que le scanner ou l'IRM.

En revanche, pour le bilan d'extension ganglionnaire médiastinal la sensibilité et la spécificité de la TEP sont bien meilleures que celles du scanner avec une sensibilité de 87% en TEP contre 66% en scanner et une spécificité de 95% en TEP contre 81% en scanner (61,62). Le gain de précision diagnostique de la TEP par rapport au scanner thoracique est estimé de 15 à 20 %. La valeur prédictive négative de la TEP au 18 FDG est excellente et une absence de fixation témoigne bien souvent d'une absence d'envahissement ganglionnaire.

En revanche, en raison de l'importance de la décision thérapeutique, en cas de fixation ganglionnaire un contrôle histologique est le plus souvent discuté afin d'écarter le risque de faux positifs. Ce risque de faux positif augmente de façon proportionnelle à la taille des ganglions (63), la sensibilité de la TEP augmente donc avec la taille ganglionnaire mais sa spécificité au contraire baisse avec celle-ci .

Ces différentes constatations permettent actuellement de se passer de médiastinoscopie (ou tout autre exploration invasive) en l'absence d'adénomégalie hyperfixante , avec pour réserve que la tumeur primitive soit bien avide de 18 FDG, qu'elle soit périphérique et qu'il ne s'y associe pas d'adénopathie hilare (64). En revanche, il est nécessaire de contrôler toute hyperfixation ganglionnaire afin de ne pas récuser une chirurgie alors que ces structures ganglionnaires peuvent être inflammatoires (65,66).

#### ***2.3.1.2 Impact sur le bilan d'extension à distance***

De façon fréquente la dissémination secondaire du CBNPC est multiple et son bilan impose classiquement la réalisation de plusieurs examens (67). La TEP, de part son exploration du « corps entier », permet d'effectuer une véritable cartographie de la dissémination tumorale.

10 à 29% des patients explorés en TEP se voient découvrir des lésions métastatiques, méconnues par le bilan d'extension d'imagerie morphologique classique (67–70). Néanmoins,

jusqu'à 50% des foyers d'hyperfixation uniques extra-thoraciques correspondent à des faux positifs et rendent donc nécessaires la confrontation à la clinique, l'imagerie et parfois à une étude histologique (71).

En revanche, lors d'études analysant certains sites métastatiques, la TEP semble plus intéressante pour les lésions surrenaliennes, en rectifiant notamment beaucoup de faux positifs du scanner correspondant à des lésions bénignes. Les faux négatifs existent également et correspondent le plus souvent à des nécroses tumorales ou à des métastases de petite taille (72-74).

Pour les lésions osseuses secondaires, nous avons vu précédemment que la sensibilité et la spécificité de la TEP au 18FDG étaient supérieures à celles de la scintigraphie osseuse.

Pour la recherche de lésions cérébrales secondaires, l'IRM reste l'examen de choix avec des performances nettement supérieures à la TEP au FDG et au scanner cérébral.

Globalement, les différentes études rapportent une modification de la stratégie thérapeutique induite par la TEP dans 18 à 62% des cas (75,76).

Devant toutes ces constatations en France comme aux Etats-Unis la TEP est maintenant recommandée dans le bilan initial des cancers bronchiques potentiellement éligibles à une chirurgie (20,21)(57).

### ***2.3.1.3 Valeur pronostique du SUV dans le bilan initial***

La valeur pronostique de la TEP au 18FDG au diagnostic a été évaluée dans plusieurs études (77-82)(83-87). Ces études ont démontré que la TEP au FDG pré-thérapeutique n'améliore pas seulement la stadification mais apporte également des informations pronostiques importantes. Ainsi des patients qui présentaient un SUVmax de la lésion primitive peu élevé possédaient une survie globale et une survie sans progression plus élevée que les patients qui présentaient un SUVmax important. Higashi et al. (77) et Sasaki et al. (84) démontraient que le SUV max de la tumeur primitive avait une meilleure valeur pronostique que le stade TNM pour prédire la récurrence chez les patients porteurs de CBNPC. En revanche, la valeur pronostique du SUVmax des ganglions loco-régionaux reste plus incertaine et n'est pas clairement définie.

Les différentes analyses uni-variées réalisées pour déterminer une valeur seuil de SUV de la tumeur primitive pour discriminer les bons des plus mauvais pronostics retrouvaient des valeurs s'étendant de 5 à 20. Il semble donc plus raisonnable de penser qu'il n'existe pas réellement une valeur seuil mais plutôt une « zone de transition » dans laquelle le pronostic se dégrade progressivement. Les écarts de valeur seuil retrouvés entre ces différentes études

peuvent être expliqués par l'hétérogénéité des cohortes de patients mais également par les différences de protocoles d'acquisition utilisés entraînant des valeurs de SUV très variables, s'additionnant à la différence existant déjà d'une machine à l'autre entre les différents sites.

### **2.3.2 Evaluation thérapeutique en TEP**

La TEP au 18FDG est maintenant un outil d'évaluation thérapeutique reconnu et largement utilisé, et ce, dans de nombreux cancers. Les premiers résultats marquants sont obtenus avec l'utilisation de la TEP dans les critères de Cheson, depuis 2007, pour l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie des lymphomes non hodgkiniens (88)

Depuis, de nombreux résultats ont été publiés sur l'évaluation de la réponse thérapeutique notamment dans le cancer colique (89,90), le cancer du col de l'utérus (91), les sarcomes des tissus mous de haut grade (92), les ostéosarcomes (93) et bien entendu le CBNPC (94,95).

Dans le cadre de l'évaluation thérapeutique des tumeurs solides, les critères PERCIST1.0 ont été proposés, ils utilisent la mesure du SUV et définissent de nombreux critères rendant possible la comparaison intra et inter site (96).

Pour le CBNPC plusieurs études ont retrouvé des résultats prometteurs indiquant que le SUV post-thérapeutique serait un facteur pronostique indépendant, supérieur au résultat du scanner thoracique (97–100).

De plus, la notion de réponse complète est importante et est souvent recherchée pour évaluer de nouvelles thérapies, or, en scanner il est parfois difficile de différencier le tissu tumoral résiduel du tissu cicatriciel. Plusieurs études ont démontré l'apport de la TEP au 18FDG dans ces situations délicates d'évaluation thérapeutique (101,102).

Toutes les études sur le sujet démontrent également que le SUV de la lésion résiduelle après chimiothérapie est, de même que le SUV pré-thérapeutique, un facteur pronostic indépendant important. Les patients présentant des réponses métaboliques complètes ont bien entendu un meilleur pronostic que les patients présentant des masses résiduelles hyperfixantes après chimiothérapie.

### **2.3.3 Suspicion de récurrence et TEP**

Une étude menée par Hellwig et al. (103) montre que la TEP au FDG aide à sélectionner les patients récidivants qui pourraient bénéficier d'une reprise chirurgicale. Dans cette étude la TEP détectait les récurrences de CBNPC avec une sensibilité de 93%, une spécificité de 89% (soit une exactitude de 92%), et la valeur de SUV de la récurrence tumorale était de nouveau un

facteur pronostic indépendant. Le SUV dans la lésion de récurrence était significativement plus élevé ( $10,6 \pm 5,1$ ) que dans les remaniements post thérapeutiques bénins ( $2,1 \pm 0,6$ ). La médiane de survie des patients présentant un SUV bas était significativement plus longue (SUV < 11 = 46 mois) que chez les patients présentant un SUV élevé de la récurrence (SUV > 11 = 3 mois). Hick et al.(104) ont étudié des patients suspects de récurrence plus de 6 mois après la fin du traitement et ont montré une sensibilité de la TEP de 98% dans ce contexte.

## **2.4 Chimiothérapie par paclitaxel et bévécizumab**

### **2.4.1 Paclitaxel**

Le Taxol® a obtenu l'A.M.M en première ligne dans les CBNPC en 1996. Des taux de réponse s'étalant entre 3 et 62% en association avec un dérivé du platine sont rapportés (105).

#### ***2.4.1.1 mécanisme d'action***

Le paclitaxel est un taxoïde extrait de l'if, le dérivé obtenu par biosynthèse est nommé Taxol. Il se lie à la tubuline et favorise ainsi sa polymérisation en microtubules.

Cette fixation stabilise les microtubules et inhibe leur capacité de dépolymérisation conduisant ainsi à l'interruption de la mitose et de la réplication cellulaire.

#### ***2.4.1.2 pharmacocinétique***

La liaison du paclitaxel aux protéines plasmatiques est forte, de l'ordre de 95 à 98%.

Le paclitaxel présente une bonne diffusion tissulaire mais passe peu la barrière hémato-encéphalique. Il est métabolisé au niveau hépatique par les cytochromes P450.

L'élimination est en majeure partie biliaire et plus faiblement urinaire (10%), sous forme inchangée, dans les 48h. La demi-vie d'élimination est de 19h.

#### ***2.4.1.3 Indications ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en oncologie thoracique***

- CBNPC avancé, en association avec le cisplatine
- CBNPC chez les malades qui ne sont pas candidats à une chirurgie potentiellement curative et/ou une radiothérapie

#### ***2.4.1.4 Indications hors AMM en situation temporairement acceptable en oncologie thoracique***

- CBNPC localement avancé non résecable en association à la radiothérapie

-CBNPC localement avancé ou métastatique en première ligne en association au carboplatine ou à la gemcitabine.

#### ***2.4.1.5 Utilisation mais insuffisance des données en oncologie thoracique***

-CBNPC en situation adjuvante, localement avancé ou métastatique en première ligne et en association avec l'oxaliplatine ou le carboplatine et gemcitabine

-CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapie(s) antérieure(s)

-CBNPC diffus en première ligne.

#### ***2.4.1.6 Mode d'administration et posologie***

Le paclitaxel s'administre en perfusion intraveineuse de durée variable de 3 à 24h.

Lorsque l'administration hebdomadaire est préférée, la perfusion s'effectue sur une heure.

Dans le cancer bronchique la posologie habituelle est de 175 mg/m<sup>2</sup>.

#### ***2.4.1.7 Contre-indications et précautions d'emploi***

Les principales contre-indications sont la grossesse, l'allaitement, l'hypersensibilité aux produits ou aux excipients, la dysfonction hépatique sévère, la neutropénie sévère et les infections concomitantes graves.

Une adaptation de la posologie doit être effectuée en fonction de la Numération de Formule Sanguine et une surveillance hématologique est nécessaire.

Une adaptation posologique doit également être effectuée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Une prémédication avec notamment utilisation de dexaméthasone et antihistaminiques est indispensable.

L'utilisation doit être prudente chez les malades ayant des antécédents cardiaques.

Les effets secondaires principaux sont des neutropénies et des troubles neurosensoriels.

### **2.4.2 Bévacicumab**

L'angiogenèse est la formation de capillaires sanguins à partir de vaisseaux préexistants, elle est indispensable à la croissance tumorale et au développement de métastases en permettant un apport suffisant en oxygène et en nutriments. Le Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est un facteur de croissance endothélial, surexprimé et produit par les cellules tumorales. Le VEGF se fixe sur les récepteurs des cellules endothéliales et déclenche l'angiogenèse (prolifération, survie et migration des cellules endothéliales) permettant ainsi le

développement de néo vaisseaux immatures, anormaux et perméables induisant une croissance tumorale et une potentielle dissémination tumorale.

Le Bévacicumab est l'agent anti-angiogénique dont le développement est le plus avancé en cancérologie bronchique, il a été évalué en premier lieu chez des patients en première ligne thérapeutique dans une étude de phase II, randomisée, multicentrique, chez des patients atteints de CBNPC ne relevant pas d'un traitement locorégional (soit stade IIIB avec épanchement pleural ou stade IV)(106). La survie globale était discrètement améliorée dans le bras Bévacicumab (17,7 contre 14,9 mois). L'étude des principaux effets secondaires tels que le risque hémorragique a permis de redéfinir les critères d'inclusion pour une nouvelle étude de phase II/III qui a permis de démontrer une survie globale significativement améliorée dans le bras Bévacicumab (12,3 mois contre 10,3). C'est sur la base de cette étude (107) que le Bévacicumab a été commercialisé aux Etats-Unis dès la fin de l'année 2006 .

#### ***2.4.2.1 mécanisme d'action***

C'est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe spécifiquement au Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) circulant et en inhibe l'activité biologique, et de ce fait la fixation sur ses récepteurs. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs et la perméabilité vasculaire.

#### ***2.4.2.2 pharmacocinétique***

La demi vie d'élimination est d'environ 20 jours.

#### ***2.4.2.3 Indications ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en oncologie thoracique***

-Première ligne du CBNPC avancé ou non opérable, métastatique ou en rechute, en association à une chimiothérapie à base de platine dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.

#### ***2.4.2.4 Utilisation mais insuffisance des données en oncologie thoracique***

-CBNPC localement avancé ou métastatique après chimiothérapies antérieures  
-CBNPC non épidermoïde et à potentiel hémorragique faible, en phase péri-opératoire : néo adjuvant, adjuvant ou en radio-chimiothérapie concomitante.

#### ***2.4.2.5 Mode d'administration et posologie***

Il doit être administré en perfusion intraveineuse lente, et après la chimiothérapie anticancéreuse. Lors de la première administration il est préférable de passer la perfusion en 90 minutes et si la tolérance est bonne la deuxième peut se passer en 60 minutes et les suivantes en 30 minutes.

Dans le cancer du poumon une posologie de 7,5 ou 15 mg/kg toutes les 3 semaines est généralement utilisée.

#### ***2.4.2.6 Contre-indications et précautions d'emploi***

Les principales contre-indications sont l'hypersensibilité, la grossesse et l'allaitement ainsi que les métastases cérébrales non traitées.

Il est important de respecter un délai d'au minimum 28 jours entre une chirurgie et le début de traitement par le bévacicumab car il existe un risque hémorragique, de perforation digestive ainsi que des complications de la cicatrisation des plaies. Les précautions sont les mêmes entre la fin du traitement et un geste opératoire .Il faut également suspendre le traitement en cas de complication de cicatrisation ou d'intervention chirurgicale planifiée.

Il est nécessaire de vérifier l'absence d'antécédent datant de moins de 6 mois, d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'angor instable, d'insuffisance cardiaque sévère ou d'arythmie , de trouble de la coagulation d'hémorragie ou de thrombopénie.

Une surveillance de la protéinurie et un arrêt en cas d'élévation de celle ci est nécessaire(108)

### **2.4.3 Justification de l'association Taxol®- Avastin®**

#### ***2.4.3.1 justifications de l'utilisation du Taxol ®***

Le paclitaxel associé au cisplatine a été évalué dans le traitement du CBNPC avancé lors de deux études cliniques de phase III (367 patients sous des schémas à base de paclitaxel)(109,110). Il s'agissait dans les deux cas d'études randomisées, l'une portant sur une comparaison avec le traitement par le cisplatine, l'autre utilisant comme comparateur le téniposide suivi par du cisplatine (367 patients sous schéma comparateur). Les résultats étaient concordants : pour le critère d'efficacité principal, la mortalité, aucune différence significative n'a été notée (temps médians de survie de 8,1 et 9,5 mois sous les schémas à base de paclitaxel, 8,6 et 9,9 mois sous les schémas comparateurs). De même, aucune différence significative n'a été observée entre les traitements en termes de survie sans progression. Il y avait un bénéfice significatif en termes de taux de réponse. Les résultats en matière de qualité de vie suggèrent un bénéfice avec les schémas à base de paclitaxel (en termes de perte

d'appétit) mais apportent clairement la preuve de l'infériorité des schémas à base de paclitaxel pour ce qui est de la neuropathie périphérique ( $p < 0,008$ ). Le paclitaxel est aujourd'hui utilisé principalement en association avec le carboplatine. Cette association sert de schéma de référence dans de nombreux essais (107,111).

L'utilisation de paclitaxel hebdomadaire, comme dans notre étude, mais en seconde ligne a été évaluée dans plusieurs études de phase II, avec des taux de réponse variant de 6 à 38%, des médianes de survie globale de 8 à 13,6 mois et des taux de survie à 1 an de 18 à 53% qui se comparent favorablement avec les résultats des autres drogues référencées dans cette indication (112,113).

#### ***2.4.3.2 justification de l'utilisation de l'Avastin® (bevacizumab)***

L'utilisation de l'Avastin est basée sur les résultats de l'étude AVAIL, étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant le bévacizumab en association au cisplatine et à la gemcitabine versus placebo en association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé (114). Après inclusion de plus de 1000 patients, on notait une amélioration de la survie sans progression, critère principal de jugement, dans le bras bevacizumab par rapport au bras placebo (médianes 6,7 contre 6,1 mois, hazard ratio 0,75,  $p = 0,003$ ) mais sans bénéfice significatif en termes de survie globale. Parmi les explications avancées pour rendre compte de l'absence de bénéfice en terme de survie globale, un antagonisme pharmacodynamique entre la gemcitabine et le bevacizumab a été évoqué, l'association n'induisant pas la mobilisation de cellules souches endothéliales, contrairement à l'association paclitaxel-bevacizumab, synergique pour l'induction d'une circulation de cellules souches endothéliales, et favorisant ainsi la normalisation du réseau vasculaire tumoral (113).

#### ***2.4.3.3 justification de l'association***

Le choix de l'association de bevacizumab et paclitaxel repose sur des arguments de synergie entre ces deux molécules qui ont été suggérés par différentes données précliniques et cliniques et sur le profil de tolérance de cette association.

Une étude a montré que les agents anti-angiogéniques étaient plus efficaces lorsqu'ils étaient associés à des chimiothérapies capables d'induire des progéniteurs endothéliaux circulants (115). Parmi les différentes chimiothérapies testées dans cette étude, le paclitaxel était celle qui entraînait la plus forte mobilisation de progéniteurs endothéliaux. De plus, il a été observé que le VEGF pouvait inhiber l'effet anti-angiogénique des taxanes tels que le docetaxel, effet qui pouvait être restauré par l'ajout d'anticorps anti- VEGF (116). Enfin, il a été démontré

que l'utilisation de faibles doses de paclitaxel renforçait son activité anti-angiogénique en inhibant spécifiquement le réseau de tubuline des cellules endothéliales à ces doses (117).

Dans le cancer du sein métastatique, l'ajout de bevacizumab au paclitaxel en première ligne a presque doublé le taux de réponse et la survie sans progression avec une médiane de 11,3 mois dans le groupe bevacizumab contre 5,8 mois dans le groupe paclitaxel seul (HR = 0,48 ; IC 95 % [0,39; 0,61];  $p < 0,0001$ )(118)

Enfin, deux études rétrospectives indépendantes ont évalué l'association de bevacizumab et paclitaxel dans le CBNPC non-épidermoïde métastatique, au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. Dans la première étude, rétrospective, 15 patients ont été traités avec du bevacizumab et paclitaxel toutes les 4 semaines. Le taux de réponse objective était de 44% selon les critères RECIST. La médiane de survie sans progression était de 4,6 mois (119). Dans la seconde étude, 20 patients ont été traités en quatrième ligne ou au-delà avec bevacizumab et paclitaxel toutes les 3 semaines. Le taux de réponse selon les critères RECIST était de 40% et le taux de contrôle de la maladie était de 75%. La médiane de survie sans progression était de 6,4 mois et celle de survie globale était de 9,6 mois (120).

### **3. Matériels et méthodes**

#### **3.1 Patients**

19 patients ont été inclus de façon rétrospective entre mars 2009 et septembre 2012 puis prospective de septembre 2012 au 10 avril 2013 (date de dernière inclusion) pour avoir réalisé au moins une TEP au 18 FDG lors du traitement d'un carcinome pulmonaire par l'association Taxol-Avastin. 53 examens TEP réalisés lors de ce traitement ont été étudiés.

Le tableau 1 présente les caractéristiques des patients de l'étude ainsi que le stade de la maladie selon la classification TNM.

##### **3.1.1 Critères d'inclusion :**

- Patient présentant un CBNPC de stade IIIb ou de stade IV selon la classification TNM 2009
- Patient présentant un CBNPC de type « non-épidermoïde », confirmé histologiquement ou cytologiquement
- Patients en traitement par l'association Taxol®-Avastin®
- Patient ayant bénéficié d'un suivi comprenant au moins 1 examen par TEP en pré-thérapeutique ou en cours de traitement par l'association Taxol®-Avastin®

-Homme ou Femme de 18 ans ou plus

### 3.1.2 Critères de non inclusion :

-Patients ne répondant pas à l'ensemble des critères d'inclusion

-Progression cérébrale isolée justifiant l'instauration du traitement par Taxol Avastin :

la fixation physiologique cérébrale intense du FDG rendant illusoire toute valeur pronostique de l'examen pour les localisations secondaires cérébrales.

N°	Age	Histologie	Stade TNM	Nombre de lignes antérieures reçues	OMS	Métastase(s) cérébrale(s)
1	77	Adénocarcinome	IV	3	1	OUI
2	68	Adénocarcinome	IV	4	1	OUI
3	62	Adénocarcinome	IV	3	1	OUI
4	51	Carcinome Indifférencié	IV	3	0	OUI
5	58	Adénocarcinome	IV	3	1	OUI
6	53	Adénocarcinome	IV	5	0	NON
7	61	Adénocarcinome	IV	4	2	OUI
8	58	Adénocarcinome	IV	3	1	OUI
9	52	Adénocarcinome	IIIB	3	1	NON
10	48	Adénocarcinome	IV	4	0	NON
11	49	Adénocarcinome	IV	2	0	OUI
12	67	Adénocarcinome	IV	3	1	OUI
13	58	Adénocarcinome	IV	3	2	NON
14	64	Adénocarcinome	IV	3	0	OUI
15	55	Adénocarcinome	IIIB	2	0	OUI
16	58	Carcinome à grandes cellules	IV	4	1	OUI
17	76	Adénocarcinome	IV	4	1	NON
18	54	Adénocarcinome	IV	4	1	OUI
19	86	Carcinome à grandes cellules	IIIB	4	1	NON

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et des lésions

## 3.2 Matériel

### 3.2.1 Protocole thérapeutique

L'ensemble des patients inclus a bénéficié d'un traitement par l'association des chimiothérapies :

-Taxol®, administrée en Intraveineuse à la posologie de 90mg/m<sup>2</sup> à J1, J8 et J15 ou à la posologie de 175mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.

-Avastin®, administré en Intra veineux à la posologie de 10mg/m<sup>2</sup> à J1 et J15 ou à la posologie de 15mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines

### **3.2.2 Examens TEP <sup>18</sup>FDG**

#### ***3.2.2.1 Délai de réalisation***

La TEP initiale était réalisée dans les 15 jours précédant le début du traitement par paclitaxel-bevacizumab. Les TEP suivantes étaient réalisées tous les 3 cycles de chimiothérapie, le plus souvent entre 15 et 21 jours après la dernière cure, soit immédiatement avant la cure suivante. Les patients ont été suivis jusqu'au décès ou jusqu'au 10 Avril 2013 pour les patients survivants.

#### ***3.2.2.2 Protocole d'acquisition***

L'ensemble des examens TEP a été réalisé sur le Tepographe de l'hôpital C. Huriez, Tomographe à émission de positon couplé à un tomodensitomètre 16 coupes Discovery RX (G E M S Milwaukee, USA, résolution spatiale : FWHM4mm).

L'injection de 200 à 370 MBq de <sup>18</sup>FDG était réalisée chez des patients à jeun depuis plus de 6h et après contrôle de la glycémie veineuse. L'acquisition était réalisée après un délai d'au moins 60 minutes de repos, en position semi-couchée.

Un balayage était effectué du crâne à la racine des cuisses par en moyenne 6 à 10 pas successifs de 2 minutes

Ce balayage était précédé par l'acquisition TDM permettant notamment la correction d'atténuation.

La reconstruction faisait appel à un algorithme itératif de type OSEM3D (21 sous ensembles 2 itérations, matrice 256x256) avec correction du diffusé et des coïncidences fortuites.

#### ***3.2.2.3 Traitement des images***

Pour chaque examen, les mesures de SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>mean</sub> et de volumes métaboliques ont été réalisées à l'aide du logiciel open source Osirix®(121). Les mesures de SUV étaient réalisées sur la tumeur primitive et l'ensemble des cibles ganglionnaires et métastatiques du patient. Le volume métabolique a été mesuré de manière semi automatique en utilisant un algorithme

de segmentation de voisinage permettant de définir un volume d'intérêt. La segmentation a été effectuée en utilisant un seuil fixe de  $SUV \geq 2,5$  gm/ml. Le SUV moyen a été mesuré dans chacun de ces volumes d'intérêt. Ces mesures de volume ont été réalisées pour la tumeur primitive, les ganglions et les métastases (figure 17, 18 et 19). Pour chaque lésion (T, N et M), le TLG était ensuite calculé selon la formule :

$$TLG = SUV_{mean} \times \text{Volume métabolique}$$



**Figure 17 : exemple de définition du volume métabolique et de SUV d'une lésion métastatique (patient 17) avec le logiciel Osirix®**

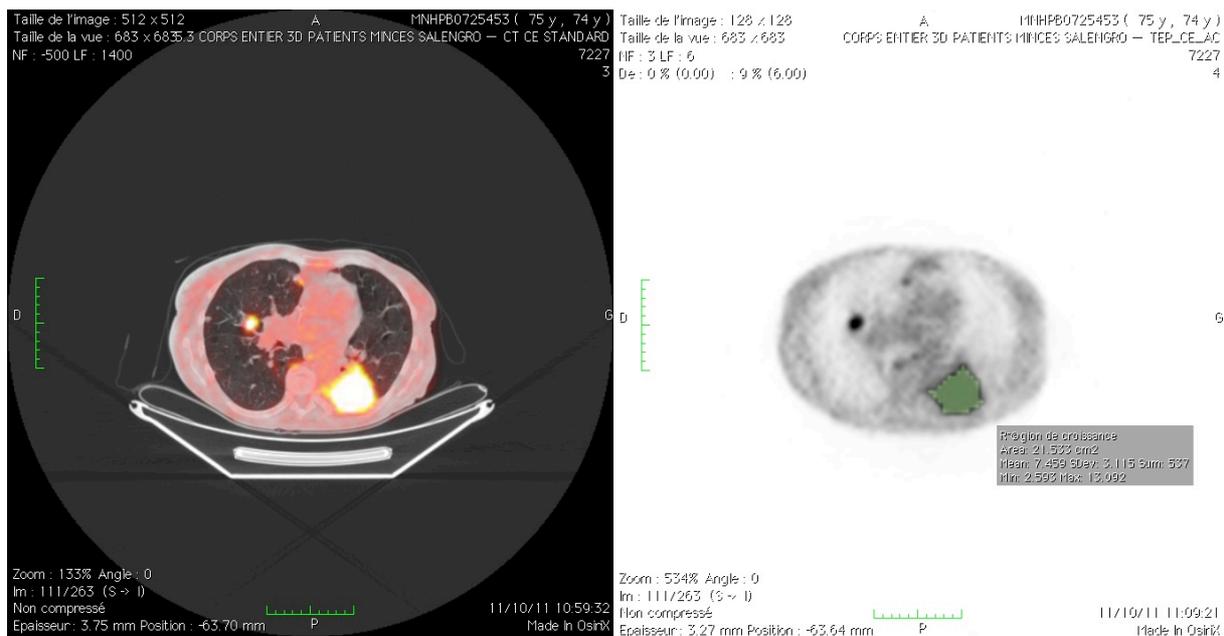


Figure 18 : définition du volume métabolique et des SUV de la lésion primitive (patient 17)

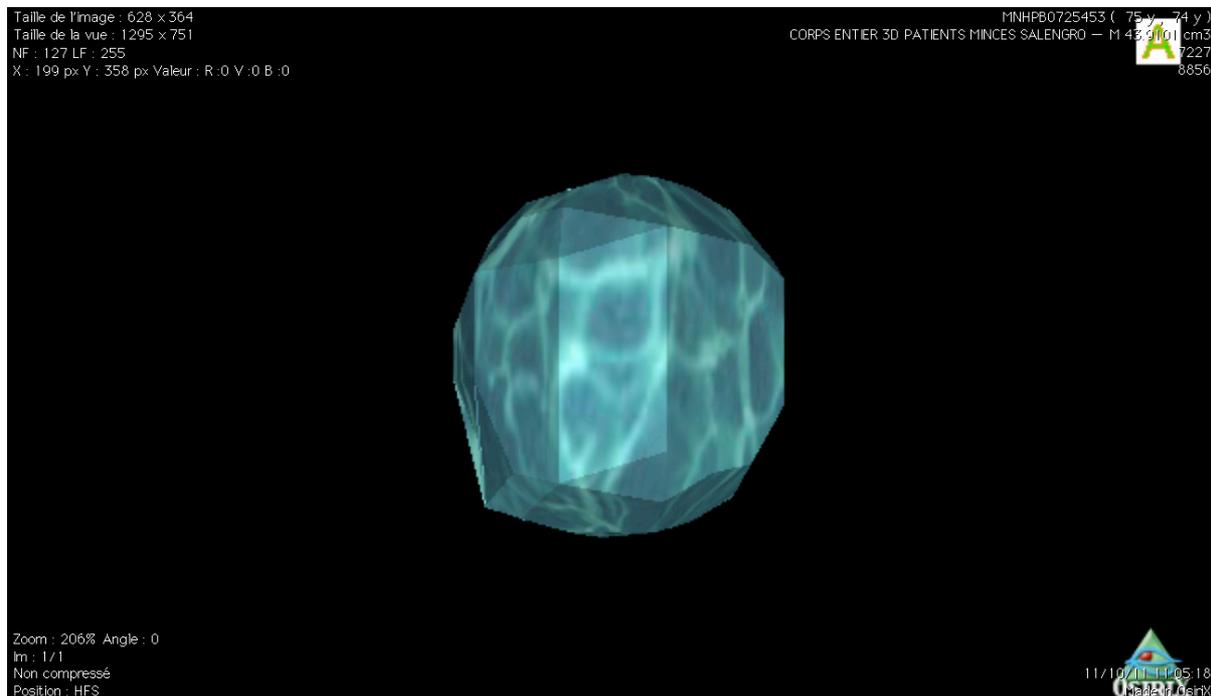


Figure 19 : Volume métabolique d'une lésion métastatique délimitée par seuil fixe à 2,5 (patient 17)

### **3.2.2.4 paramètres étudiés**

Deux groupes de patients ont été comparés en fonction de la valeur de chacun des paramètres de SUVmax, de Volume métabolique et de Glycolyse lésionnelle totale (TLG) :

- le SUVmax, le MV et le TLG de l'ensemble des lésions du patient (SUVmax, MV et TLG),
- de la lésion primitive (SUVt, MVt, TLGt),
- des lésions ganglionnaires (SUVn, MVn, TLGn)
- des lésions métastatiques (SUVm, MVm, TLGm)

Les groupes de patients à "haut risque" vis à vis d'un paramètre TEP ont été définis comme présentant une valeur de MV ou TLG plus élevés que la valeur médiane du paramètre dans la population et par rapport un seuil de 10 mg.L-1 pour la valeur du SUV. Les groupes à "faible risque" correspondant aux patients présentant une valeur inférieure à la médiane.

La valeur pronostique de ces différents paramètres était étudiée lors des examens pré thérapeutique et lors des examens sous traitement. L'évolution de ces différents paramètres faisait également l'objet d'une étude en prenant en compte la célérité de ceux-ci (c'est à dire la valeur de l'augmentation ou de la diminution de chacun de ces paramètres par unité de temps sous traitement et lors de l'évaluation initiale de la réponse pour les patients ayant bénéficiés d'une TEP initiale et d'une TEP à 3 cures).

## **3.3 Analyse statistique**

La survie a été calculée pour chaque examen depuis la date de réalisation de l'examen jusqu'au décès du patient ou la date de fin de l'étude pour les patients survivants. Le caractère pronostic de la TEP au 18 FDG a été étudié pour la TEP initiale et pour les TEP réalisées sous traitement. Les survies globales ont été étudiées selon la méthode de Kaplan Meyer par le logiciel Prism6 (GraphPad Inc., la Jolla, USA).

Les survies des différents groupes de patients ont été comparées par la méthode de comparaison des survies médianes selon Gehan Breslow Wilcoxon et par la méthode du Log-Rank. L'hypothèse nulle était l'absence de différence entre les survies. Elle était rejetée pour un risque alpha de 0,05. L'excès de risque de décès dans le groupe à "haut risque" était mesuré par le Hazard ratio défini par le test du Log-Rank.

Sous traitement, les courbes ROC des mesures de SUVmax, Volume métabolique global et de TLG total ont été tracées en considérant la survie à 7, 9 et 12 mois. Les Seuils présentant un rapport de vraisemblance maximal ont été retenus leur Sensibilités et Spécificités sont exposées.

## **4. Résultats**

Entre mars 2009 et Avril 2013, 14 hommes et 5 femmes répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été inclus. Ils étaient âgés de 48 à 86 ans (médiane 58 ans). Tous présentaient un cancer broncho pulmonaire non à petites cellules.

### **4.1 Réalisation des examens TEP**

#### **4.1.1 Examens réalisés**

Un total de 52 TEP a été étudié et se répartissait de la manière suivante :

- 14 TEP pré-thérapeutiques
- 38 TEP d'évaluation thérapeutique : 14 TEP à 3 cures, 7 TEP à 6 cures, 5 TEP à 9 cures, 2 TEP à 12 cures, 2 TEP à 15 cures, 3 TEP à 18 cures , 2 TEP à 21 cures , 2 TEP à 24 cures, 1 TEP à 27 cures.

La TEP pré thérapeutique n'a pas été réalisée chez 5 des 19 patients avant l'initiation du traitement par Taxol-Avastin car la preuve de la progression sous la ligne de chimiothérapie précédente avait été apportée par un autre examen d'imagerie (Scanner).

La TEP à 3 cures de Taxol®-Avastin® n'a pu être réalisée chez 5 patients sur les 19 inclus : un patient (n°4) est décédé avant cette première évaluation thérapeutique, un patient (n°3) a été suivi par d'autres examens que le TEP pendant la première année de traitement, une patiente bénéficiera de sa TEP tout prochainement et les deux patients restants (n°16 et n°17) ont fait la preuve d'une progression clinique et radiologique avant la réalisation de la TEP à 3 cures.

#### **4.1.2 Activité injectée**

L'activité moyenne injectée était de 266MBq de [18F]-FDG (minimum220 MBq, maximum 360MBq, écart type 45MBq) lors des TEP pré-thérapeutiques et de 255MBq de [18F]-FDG (minimum195 MBq, maximum 315MBq, écart type 33MBq) lors des TEP d'évaluation.

#### **4.1.3 Délai injection-acquisition**

Le délai injection-acquisition moyen était de 75 minutes, au minimum 60 minutes et au maximum 100 minutes lors des TEP pré-thérapeutiques. Pour les TEP d'évaluation le délai moyen était de 76 minutes, au minimum 55 minutes et au maximum 105 minutes.

La répartition des délais injection-acquisition est présentée sur la figure 20.

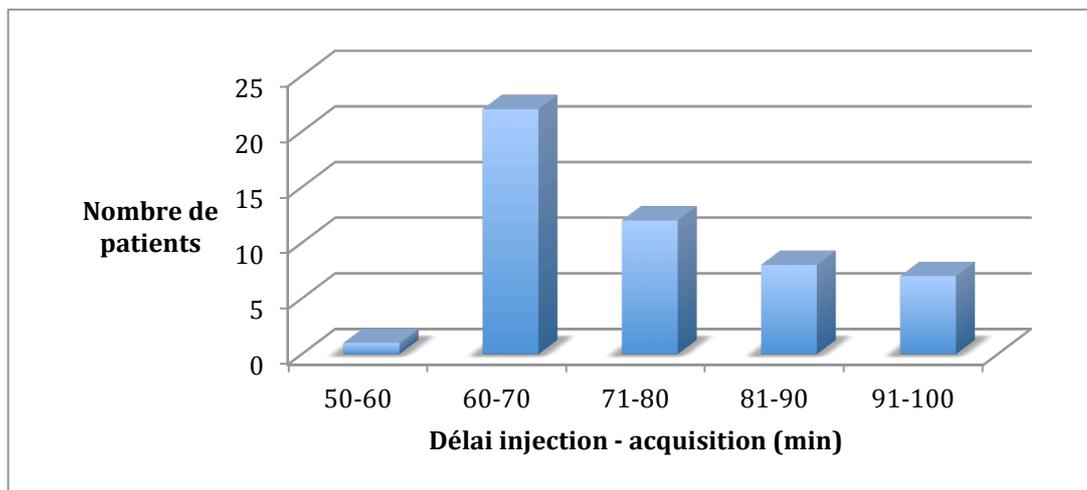


Figure 20 : répartition des patients selon le délai injection-acquisition

#### 4.1.4 Glycémie veineuse

La glycémie moyenne lors de l'injection du [18F]-FDG était de 0,95g/L (minimum 0,60g/L, maximum 1,31g/L, écart type 0,19g/L) en pré-thérapeutique. Lors des TEP d'évaluation la glycémie moyenne lors de l'injection du [18F]-FDG était de 1,04g/L (minimum 0,75g/L, maximum 2,11g/L, écart type 0,24g/L). Un seul patient présentait une glycémie supérieure à 1,60g/L et était diabétique non insulino-dépendant déclaré comme équilibré à l'inclusion (patient n°9).

Les variations de la glycémie ont été notamment étudiées pour les 10 patients ayant bénéficiés d'une TEP pré-thérapeutique et d'une TEP d'évaluation à 3 cures. Les modifications de glycémie s'étendaient de 10,1% de diminution à 55,5% d'augmentation, toutefois 1 seul patient présentait une variation de plus de 20% et correspondait au patient diabétique (patient n°9).

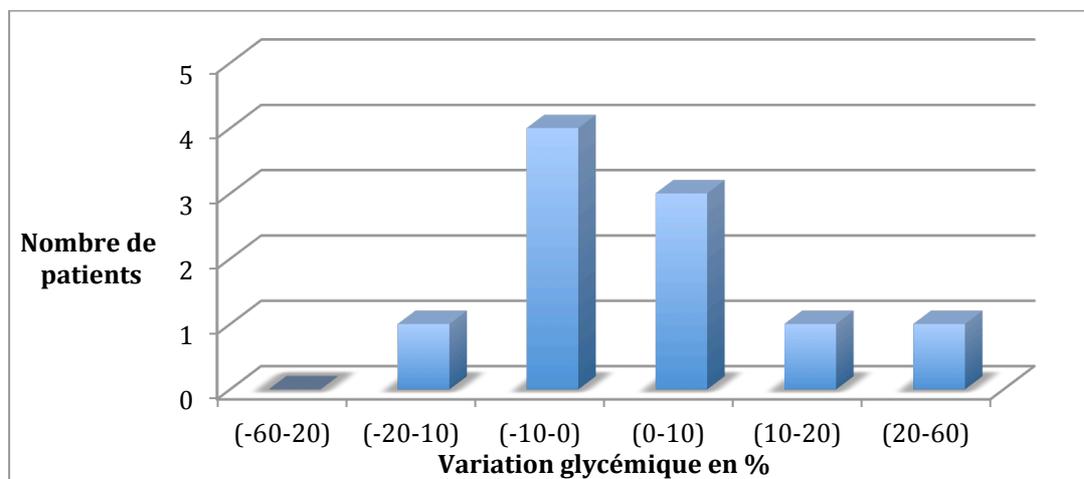


Figure 11 : variation glycémique entre les examens pré thérapeutiques et à 3 cures (en %)

### **4.1.5 Suivi des patients**

Le suivi moyen des patients était calculé à partir de la date de la première cure de Taxol-Avastin jusqu'au 10 avril 2013 (date d'arrêt de l'étude) ou jusqu'à la date de décès. Le suivi moyen était de 362 jours (minimum 75 jours, maximum 1016 jours).

## **4.2 Evaluation des paramètres de la TEP pré-thérapeutique**

14 patients ont bénéficié d'une TEP avant l'instauration du traitement par Taxol-Avastin, 9 sont décédés lors du suivi qui était en moyenne de 10,46 mois (2,5 à 23 mois).

### **4.2.1 SUV<sub>max</sub> initial**

#### ***4.2.1.1 Étude en 2 groupes : SUVmax faibles et élevés.***

Dans le groupe des faibles SUVmax, 7 patients présentaient des SUVmax compris entre 3,08 et 10,83 gm/ml. Dans le groupe des SUVmax élevés 7 patients présentaient des SUVmax compris entre 11,1 et 25,6 gm/ml.

La médiane de survie dans le groupe SUVmax faibles était 8 mois contre 11 mois dans le groupe SUVmax élevé. Cette différence n'était significative ni avec le test de GBW (p=0,80) ni avec le Log Rank (HR 1,108 [0,272 – 5,49] et p= 0,886).

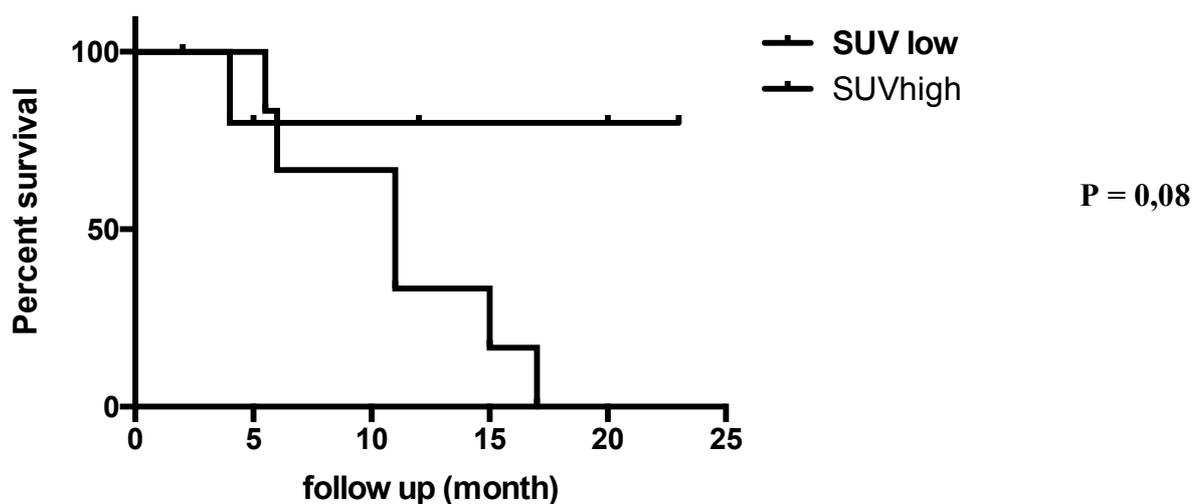
#### ***4.2.1.2 Étude en 2 groupes en excluant 2 patients***

Pour cette deuxième partie, 2 patients ont été exclus de l'étude puisqu'ils représentaient un biais dans l'évaluation de la survie sous Taxol-Avastin. En effet, ces deux patients avaient été inclus dans l'étude en raison d'une progression majoritairement cérébrale, ils possédaient tous deux peu de lésions visibles en TEP, et leur décès est survenu assez précocement, avec notamment preuve à l'autopsie pour l'un d'entre eux, d'un décès causé par une lésion cérébrale comblant le 4<sup>ème</sup> ventricule. A l'issue de cette exclusion, 2 groupes de 6 patients ont été constitués en fonction du SUVmax.

Dans le groupe des faibles SUVmax, 6 patients présentaient des SUVmax compris entre 6 et 11,1 gm/ml. Dans le groupe des SUVmax élevés 6 patients présentaient des SUVmax compris entre 11,87 et 25,6 gm/ml.

La médiane de survie dans le groupe SUVmax faibles ne pouvait être calculée car l'effectif de patients décédés n'était pas atteint, elle était de 11mois dans le groupe SUVmax élevé. La différence de survie n'était significative ni avec le test de GBW (p=0,28) ni avec le Log Rank (HR 3,97 [0,89 – 17,6] et p= 0,08).

## Survival proportions: Survival of initial SUV



### 4.2.2 Volume métabolique initial

#### 4.2.2.1 Étude en 2 groupes définis selon le volume métabolique

Dans le groupe 1, 7 patients présentaient des volumes tumoraux compris entre 1 et 44 ml. Dans le groupe 2, 7 patients présentaient des volumes tumoraux compris entre 48 et 380 ml. La médiane de survie dans le groupe 1 était de 17 mois contre 11 mois dans le groupe 2. Cette différence n'était significative ni avec le test de GBW ( $p=0,87$ ) ni avec le Log Rank (HR 1,37 [0,32 – 5,84] et  $p=0,66$ ).

#### 4.2.2.2 Étude en 2 groupes après avec exclu les deux patients

Dans le groupe 1, les 6 patients présentaient des Volumes tumoraux compris entre 15 et 48 ml. Dans le groupe 2 les 6 patients présentaient des volumes tumoraux compris entre 74 et 380 ml.

La médiane de survie dans le groupe 1 était de 17 mois contre 11 mois dans le groupe 2. Cette différence n'était significative ni avec le test de GBW ( $p=0,20$ ) ni avec le Log Rank (HR 2,41 [0,406 – 14,31] et  $p=0,33$ ).

### 4.2.3 TLG Global initial

#### 4.2.3.1 Étude en 2 groupes définis selon le TLG

Dans le groupe 1, les 7 patients présentaient des TLG compris entre 2,1 et 222gm. Dans le groupe 2 les 7 patients présentaient des TLG compris entre 236 et 3059 gm.

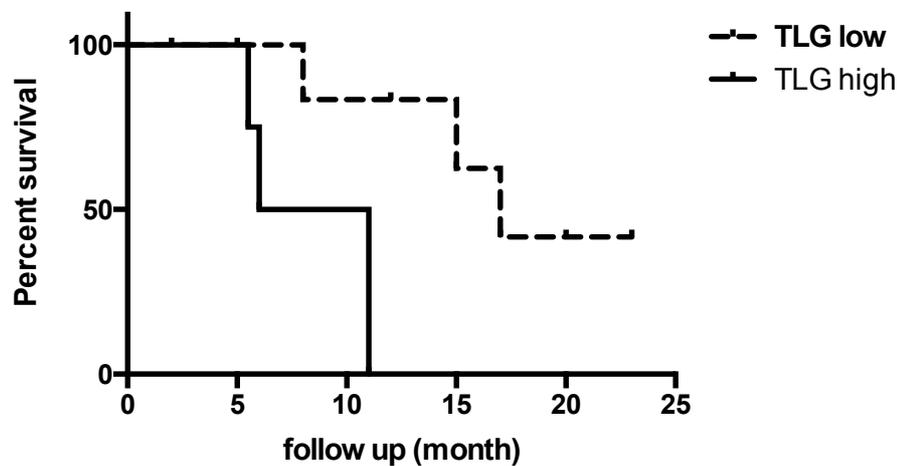
La médiane de survie dans le groupe 1 était de 17 mois contre 11 mois dans le groupe 2. Cette différence n'était significative ni avec le test de GBW ( $p=0,37$ ) ni avec le Log Rank (HR 2,84 [0,65 – 12,31] et  $p=0,16$ ).

#### 4.2.3.2 Étude excluant les deux patients

Dans le groupe 1, les 6 patients présentaient des TLG compris entre 61 et 236gm. Dans le groupe 2 les 6 patients présentaient des TLG compris entre 337 et 3059 gm.

La médiane de survie dans le groupe 1 était de 17 mois contre 8,5 mois dans le groupe 2. Cette différence était significative avec le test de GBW ( $p=0,0174$ ) et avec le Log Rank (HR 11,83 [1,69 – 84,8] et  $p=0,014$ ).

#### Survival proportions: Survival of initial TLG



**P = 0,014**

#### 4.2.3.3 Définition du seuil le plus efficace à posteriori

Les deux patients possédant des TLG à 337 et 666gm étant toujours vivants mais après un court délai de suivi (5 et 2 mois), l'aspect de la courbe de survie décrit ci-dessus ne varie pas avant un seuil de 1000gm.

#### 4.2.4 TLG « TNM » initial

Cette partie de l'étude a été réalisée d'emblée en excluant les 2 patients décédés de leurs métastases cérébrales.

##### 4.2.4.1 TLG « T » initial

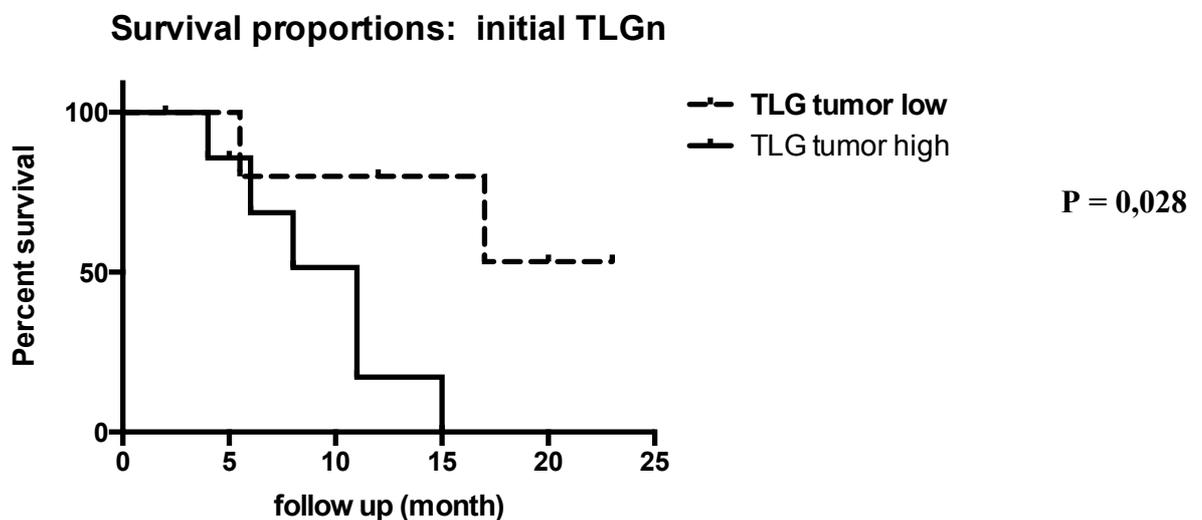
Dans le groupe 1, 6 patients présentaient des TLG « T » compris entre 0 et 120gm. Dans le groupe 2, 6 patients présentaient des TLG « T » compris entre 147 et 2580 gm.

La médiane de survie dans le groupe 1 était de 17 mois contre 11mois dans le groupe 2. Cette différence n'était significative ni avec le test de GBW ( $p=0,83$ ) et avec le Log Rank (HR 1,33 [0,1448 – 2,89] et  $p= 0,71$ ).

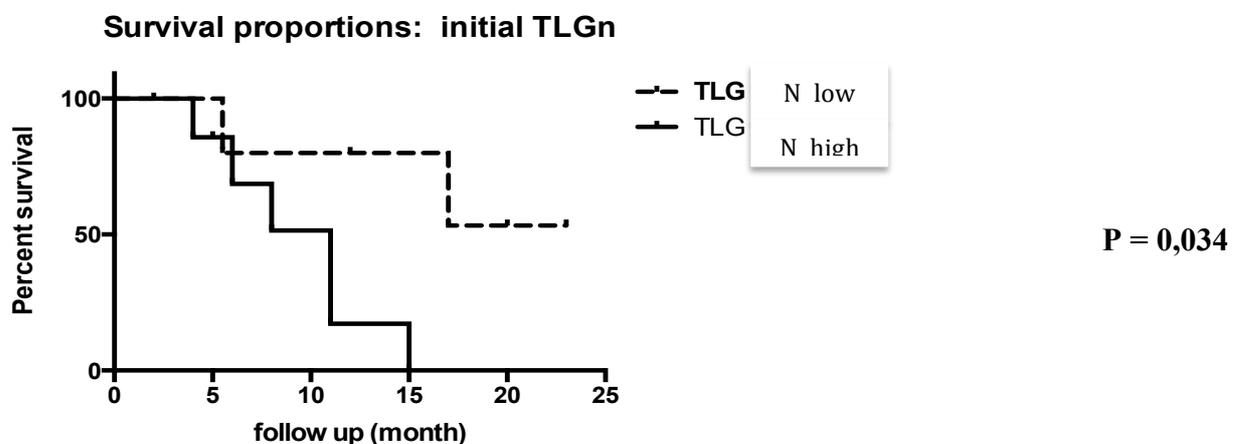
#### 4.2.4.2 TLG « N » initial

Dans le groupe 1, 6 patients présentaient des TLG « N »compris entre 0 et 16,2gm. Dans le groupe 2, 6 patients présentaient des TLG « N » compris entre 33,3 et 470 gm.

La médiane de survie dans le groupe 1 n'était pas calculée car l'effectif de patients décédés n'était pas atteint, elle était de 11mois dans le groupe 2. Cette différence était significative avec le test de GBW ( $p=0,08$ ) et avec le Log Rank (HR 5,65 [1,19 – 26,5] et  $p= 0,0287$ ).



Ces valeurs étaient également significatives sans l'exclusion des 2 patients tant avec le test de GBW ( $p= 0,09$ ) qu'avec le Log Rank (HR 4,87[1,126 – 21,1] et  $p= 0,034$ ).



#### 4.2.4.3 TLG « M » initial

Dans le groupe 1, 6 patients présentaient des TLG « M » compris entre 0 et 46gm. Dans le groupe 2 les 6 patients présentaient des TLG « M » compris entre 56 et 1473 gm.

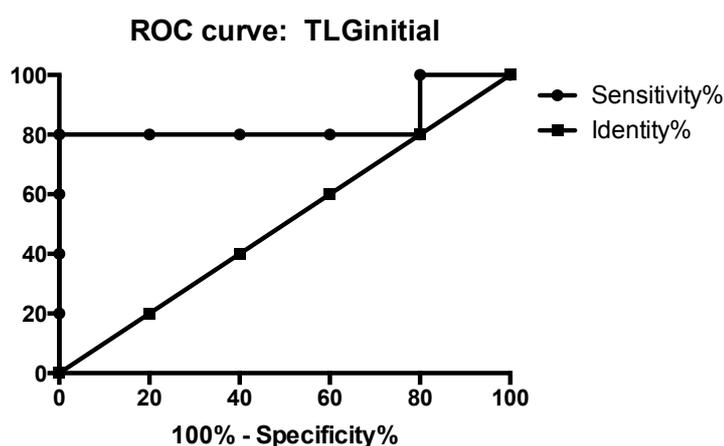
La médiane de survie dans le groupe 1 était de 15 mois contre 11mois dans le groupe 2. Cette différence n'était pas significative, ni avec le test de GBW ( $p=0,73$ ) ni avec le Log Rank (HR 0,59 [0,11 – 2,88] et  $p= 0,73$ ).

#### 4.2.5 Courbe ROC TLG global, en excluant les 2 patients décédés de lésions cérébrales

La courbe ROC est réalisée avec 10 patients donc 5 seulement sont survivants à 12 mois.

L'aire sous la courbe était de 0,84[0,54 – 1,13] et  $p= 0,07$ .

Le meilleur seuil retrouvé était de 229gm avec une sensibilité à 80% et une spécificité à 80% et un Likelihood ratio = 4.



### 4.3 Evaluation des paramètres de suivi thérapeutique

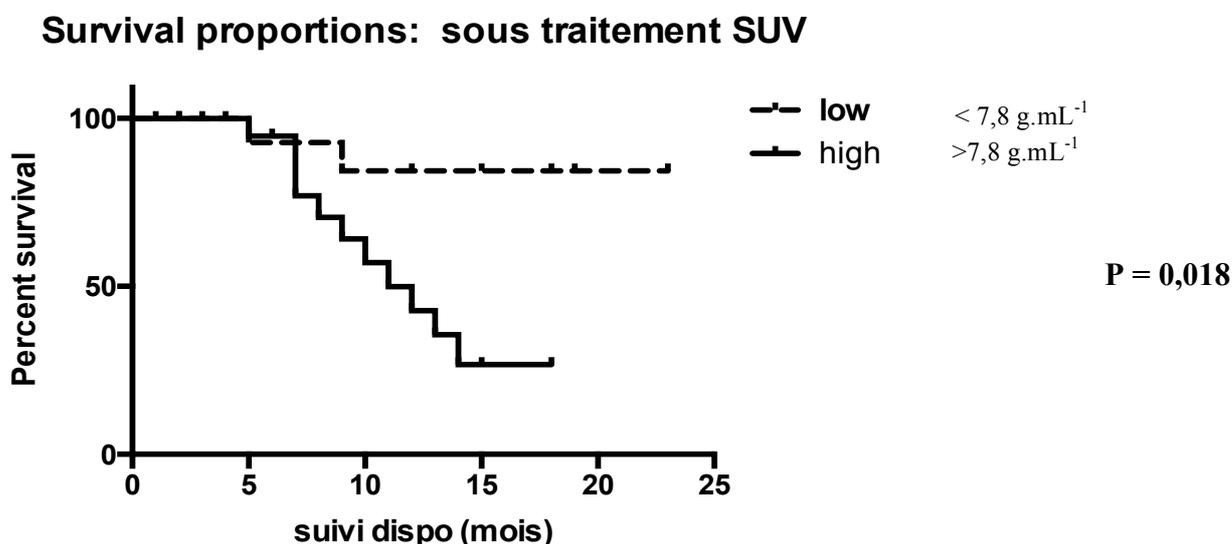
16 patients ont bénéficié de TEP de suivi thérapeutique soit un total de 38 TEP sous traitement.

### 4.3.1 SUV<sub>max</sub> sous traitement, étude en 2 groupes

#### 4.3.1.1 SUV<sub>max</sub> global sous traitement

Dans le groupe des faibles SUV<sub>max</sub> (<7,8gm/ml), les 19 TEP présentaient des SUV<sub>max</sub> compris entre 0 et 7,82 gm/ml. Dans le groupe des SUV<sub>max</sub> élevés (>7,8gm/ml) les 19 TEP présentaient des SUV<sub>max</sub> compris entre 7,88 et 24,5 gm/ml.

La médiane de survie dans le groupe SUV<sub>max</sub> faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 11mois dans le groupe SUV<sub>max</sub> élevé. Cette différence était significative tant avec le test de GBW (p=0,0062) qu'avec le Log Rank (HR 4,94 [1,28 – 11,3] et p= 0,0184).

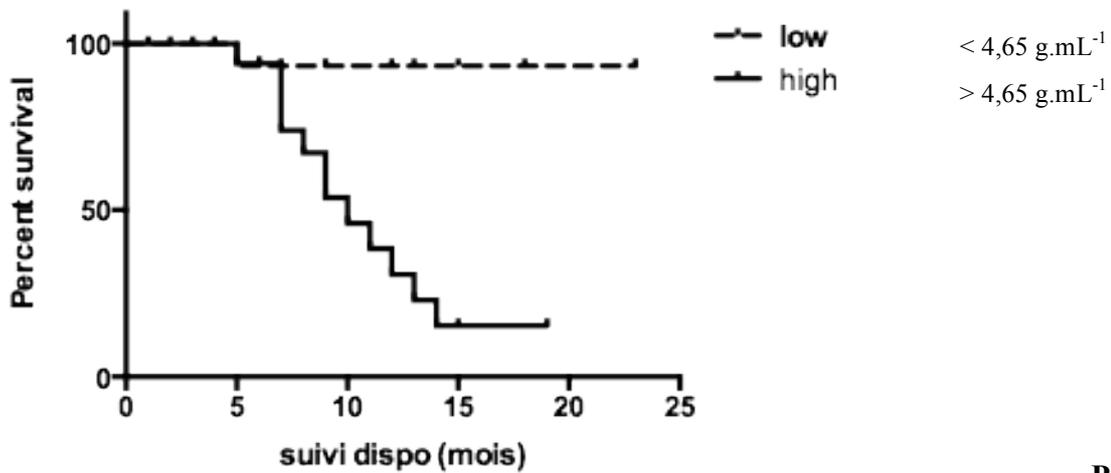


#### 4.3.1.2 SUV<sub>max</sub> « T » sous traitement

Dans le groupe des faibles SUV<sub>max</sub> « T », les 19 TEP présentaient des SUV<sub>max</sub> « T » compris entre 0 et 4,26 gm/ml. Dans le groupe des SUV<sub>max</sub> « T » élevés les 19 TEP présentaient des SUV<sub>max</sub> « T » compris entre 4,61 et 24,5 gm/ml.

La médiane de survie dans le groupe SUV<sub>max</sub> « T » faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 10mois dans le groupe SUV<sub>max</sub> « T » élevé. Cette différence était significative tant avec le test de GBW (p=0,003) qu'avec le Log Rank (HR 15,09 [2,633 – 23,49] et p= 0,003).

### Survival proportions: sous traitement SUVt



**P = 0,003**

#### 4.3.1.3 SUVmax « N » sous traitement

Dans le groupe des SUVmax « N » nuls, les 20 TEP présentaient des SUVmax « N » à 0. Dans le groupe des SUVmax « N » élevés les 18 TEP présentaient des SUVmax « N » compris entre 3,06 et 17,7 gm/ml.

La médiane de survie dans le groupe SUVmax « N » nuls n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 11mois dans le groupe SUVmax « N » élevé. Cette différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,13$ ) qu'avec le Log Rank (HR 2,09 et  $p= 0,16$ ).

#### 4.3.1.4 SUVmax « M » sous traitement

Dans le groupe des faibles SUVmax « M », les 19 TEP présentaient des SUVmax « M » compris entre 0 et 5,61 gm/ml. Dans le groupe des SUVmax « M » élevés les 19 TEP présentaient des SUVmax « M » compris entre 6,11 et 13,24 gm/ml.

La médiane de survie dans le groupe SUVmax « M » faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 13mois dans le groupe SUVmax « M » élevé. Cette différence n'était pas significative ni avec le test de GBW ( $p=0,18$ ) ni avec le Log Rank (HR 1,87 et  $p= 0,25$ ).

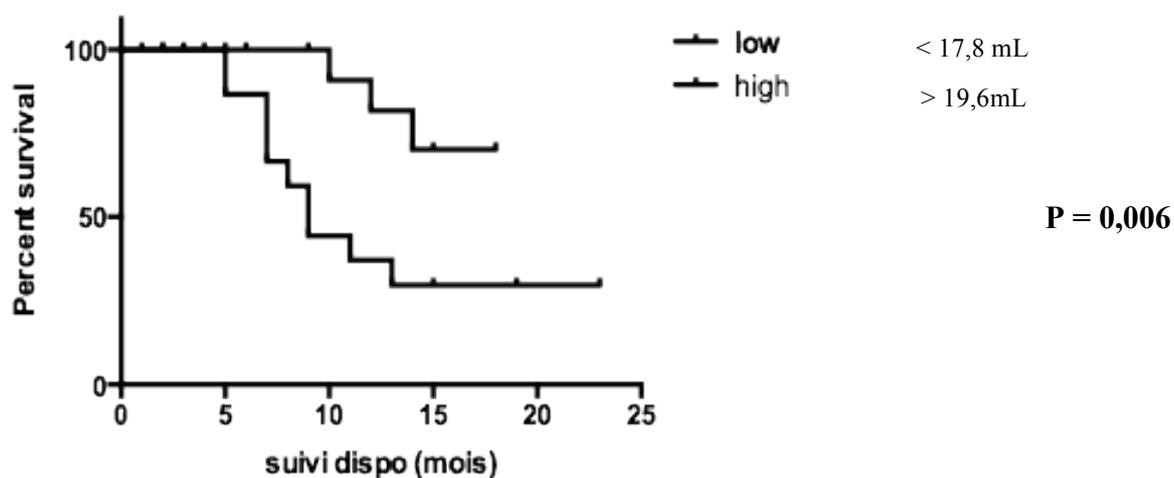
## 4.3.2 Volume métabolique sous traitement, étude en 2 groupes

### 4.3.2.1 Volume métabolique global sous traitement

Dans le groupe des faibles volumes métaboliques, les 19 TEP présentaient des volumes compris entre 0 et 17,8mL. Dans le groupe des volumes métaboliques élevés les 19 TEP présentaient des volumes compris entre 19,6 et 241,31mL.

La médiane de survie dans le groupe volumes métaboliques faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 9mois dans le groupe volumes métaboliques élevés. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,002$ ) qu'avec le Log Rank (HR 4,87 [1, 603 – 14, 67] et  $p=0,0063$ ).

### Survival proportions: sous traitement volume métabolique

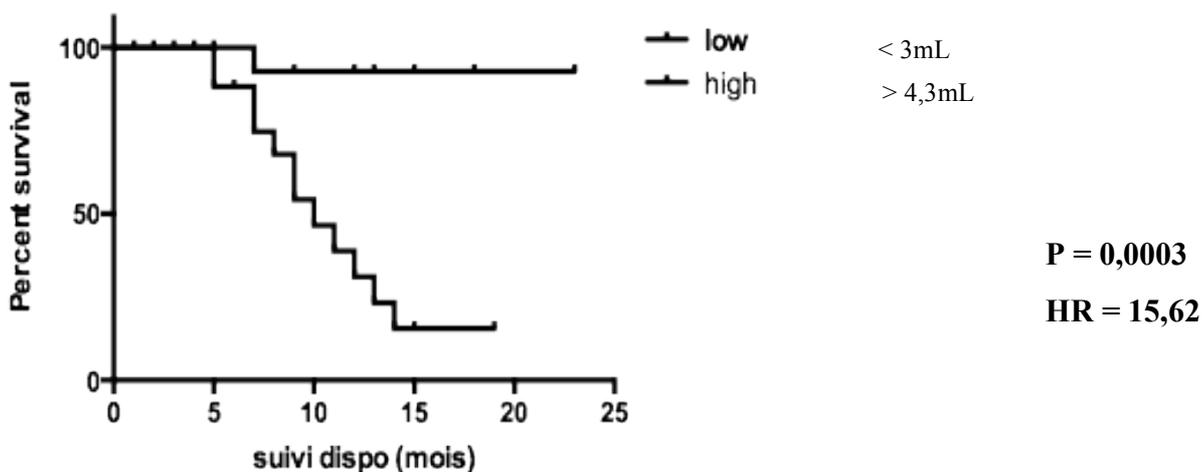


### 4.3.2.2 Volume métabolique « T » sous traitement

Dans le groupe des faibles volumes métaboliques « T », les 19 TEP présentaient des volumes compris entre 0 et 2,93ml. Dans le groupe des volumes métaboliques « T » élevés les 19 TEP présentaient des volumes compris entre 4,3 et 138ml.

La médiane de survie dans le groupe volumes métaboliques « T » faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 10 mois dans le groupe volumes métaboliques « T » élevés. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,0016$ ) qu'avec le Log Rank (HR 15,62 [2, 72 – 24, 43] et  $p=0,0003$ ).

### Survival proportions: sous traitement volume métabolique t



#### 4.3.2.3 Volume métabolique « N » sous traitement

Dans le groupe des volumes métaboliques « N » nuls, les 21 TEP présentaient un volume métabolique « N » égal à 0. Dans le groupe des volumes métaboliques « N » élevés les 17 TEP présentaient des volumes compris entre 0,34 et 59,9 ml.

La médiane de survie dans le groupe volumes métaboliques « N » nuls n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 11mois dans le groupe volumes métaboliques « N » élevés. Cette différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,04$ ) qu'avec le Log Rank (HR 2,64 [0,88 – 7,84] et  $p=0,087$ ).

#### 4.3.2.4 Volume métabolique « M » sous traitement

Dans le groupe des faibles volumes métaboliques « M », les 19 TEP présentaient des volumes compris entre 0 et 4,17ml. Dans le groupe des volumes métaboliques « M » élevés les 19 TEP présentaient des volumes compris entre 5,77 et 156ml.

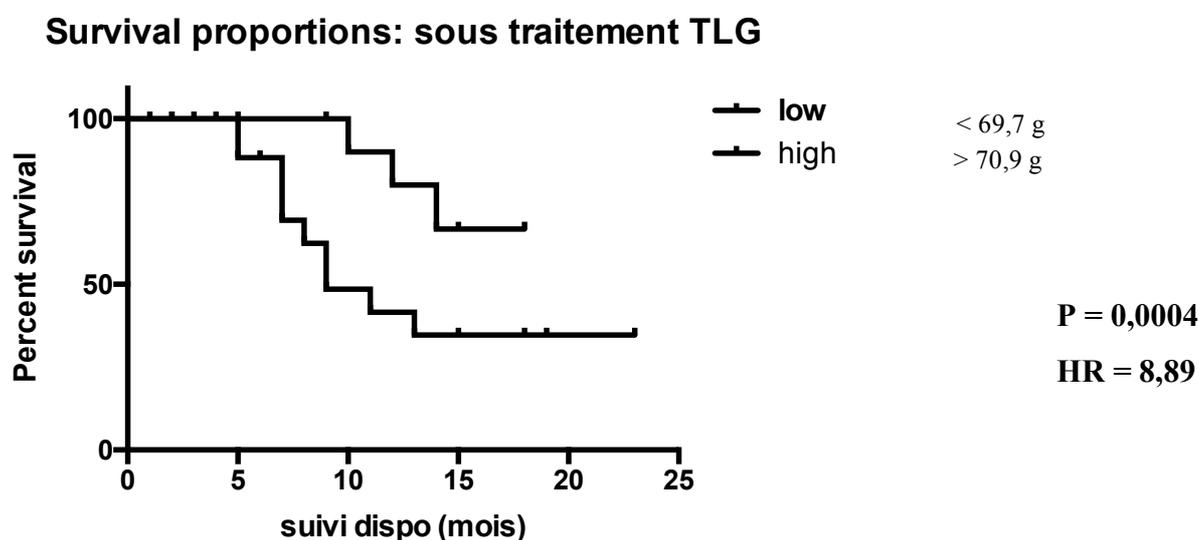
La médiane de survie dans le groupe volumes métaboliques « M » faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 13mois dans le groupe volumes métaboliques « M » élevés. Cette différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,16$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,98 et  $p=0,21$ ).

### 4.3.3 TLG sous traitement, étude en 2 groupes

#### 4.3.3.1 TLG global sous traitement

Dans le groupe des faibles TLG, les 19 TEP présentaient des TLG compris entre 0 et 69,73 gm. Dans le groupe des TLG élevés les 19 TEP présentaient des valeurs comprises entre 70,9 et 1394 gm.

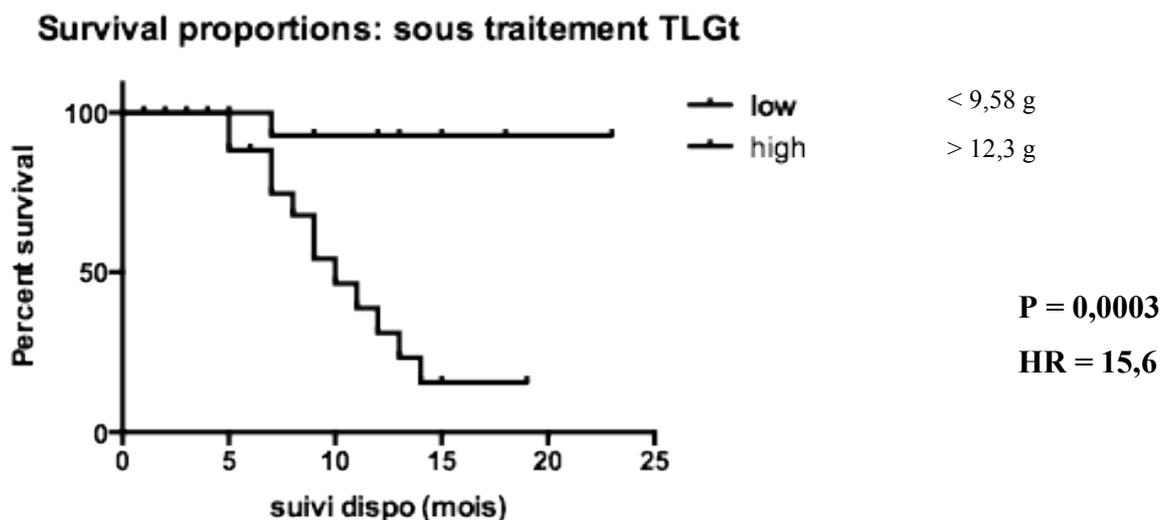
La médiane de survie dans le groupe TLG faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 9mois dans le groupe des TLG élevés. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,0003$ ) qu'avec le Log Rank (HR 8,89 [2,668 – 25] et  $p= 0,0004$ ).



#### 4.3.3.2 TLG « T » sous traitement

Dans le groupe des faibles TLG « T », les 19 TEP présentaient des TLG compris entre 0 et 9,58 gm. Dans le groupe des TLG « T » élevés les 19 TEP présentaient des valeurs comprises entre 12,3 et 988 gm.

La médiane de survie dans le groupe TLG faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 10mois dans le groupe des TLG « T » élevés. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,0016$ ) qu'avec le Log Rank (HR 15,62 [2,72 – 24,4] et  $p= 0,0003$ ).



#### 4.3.3.3 TLG « N » sous traitement

Dans le groupe des TLG « N » nuls, 21 TEP présentaient un TLG égal à 0. Dans le groupe des TLG « N » élevés les 17 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,99 et 405 gm.

La médiane de survie dans le groupe TLG « N » nuls n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 11mois dans le groupe des TLG « N » élevés. Cette différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,04$ ) qu'avec le Log Rank (HR 2,60 et  $p= 0,087$ ).

#### 4.3.3.4 TLG « M » sous traitement

Dans le groupe des faibles TLG « M », les 19 TEP présentaient des TLG compris entre 0 et 12,4 gm. Dans le groupe des TLG « M » élevés les 19 TEP présentaient des valeurs comprises entre 13,99 et 565 gm.

La médiane de survie dans le groupe TLG faibles n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% contre 13mois dans le groupe des TLG « T » élevés. Cette différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,21$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,76 et  $p= 0,30$ ).

### 4.4 Étude de la cinétique des variables sous traitement

Pour l'étude de la cinétique des différentes variables sous traitement par Taxol-Avastin, chaque examen TEP a été comparé à l'examen suivant, réalisant ainsi 23 couples de valeur.

#### 4.4.1 Célérité

La célérité est représentée par la valeur de la variation de la variable étudiée divisée par le délai séparant les 2 évaluations.

##### *4.4.1.1 Célérité du SUVmax (en g/ml/mois) sous traitement*

###### *-SUV global*

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du SUV global.

Dans le groupe des célérités négatives (diminution entre deux examens successifs) les 11 TEP présentaient des célérités comprises entre -0,6 et 0g/ml/mois. Dans le groupe des célérités positives (progression) les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,4 et 3,1g/ml/mois.

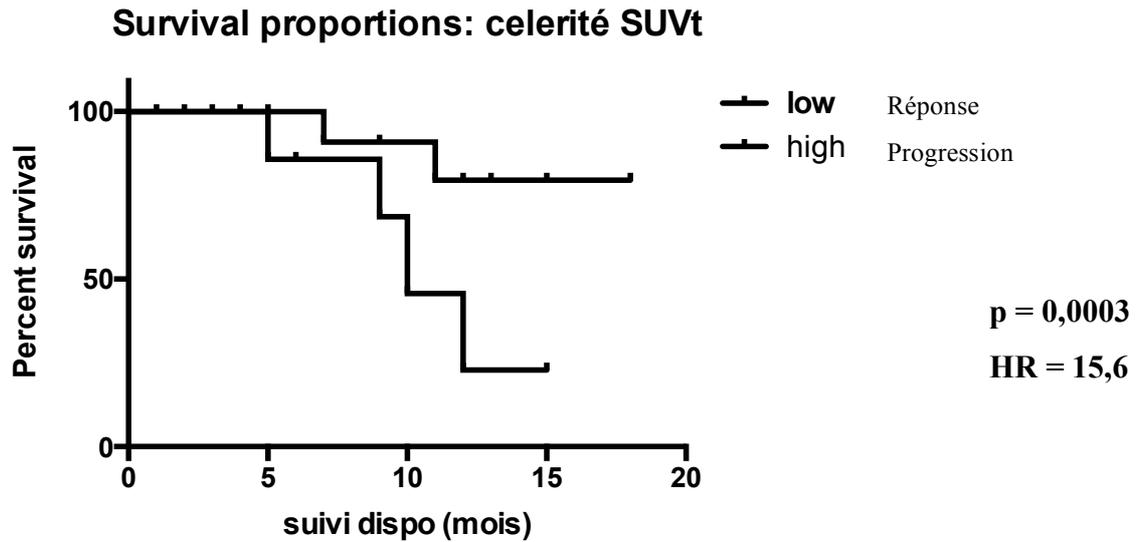
La médiane de survie dans le groupe répondeur n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 12mois dans le groupe des célérités positives. Cette différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,13$ ) qu'avec le Log Rank (HR 4,053 et  $p= 0,16$ ).

###### *-SUV de la lésion primitive (SUVt)*

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du SUV « T ».

Dans le groupe des célérités négatives les 13 TEP présentaient des célérités comprises entre -1,4 et 0g/ml/mois. Dans le groupe des célérités positives les 10 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,1 et 3,1g/ml/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 10mois dans le groupe des célérités positives. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,06$ ) qu'avec le Log Rank (HR 6,52[1,098 – 38,3] et  $p= 0,039$ ).



#### - *SUV ganglionnaire (SUVn)*

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du SUV des lésions ganglionnaires.

Dans le groupe des célérités négatives les 16 TEP présentaient des célérités comprises entre -1 et 0g/ml/mois. Dans le groupe des célérités positives les 7 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,1 et 1,2g/ml/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives et positives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,34$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,88 et  $p= 0,48$ ).

#### - *SUV métastatique (SUVm)*

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du SUV « M ».

Dans le groupe des célérités négatives les 14 TEP présentaient des célérités comprises entre -1,9 et 0g/ml/mois. Dans le groupe des célérités positives les 7 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,3 et 1,3g/ml/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives et positives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,33$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,41 et  $p= 0,67$ ).

#### 4.4.1.2 Célérité du volume métabolique (en ml/mois) sous traitement

##### - Volume métabolique global

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du Volume métabolique global.

Dans le groupe des faibles célérités les 11 TEP présentaient des célérités comprises entre -26,5 et 1,5 ml/mois. Dans le groupe des célérités élevées les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 1,5 et 72,4 ml/mois.

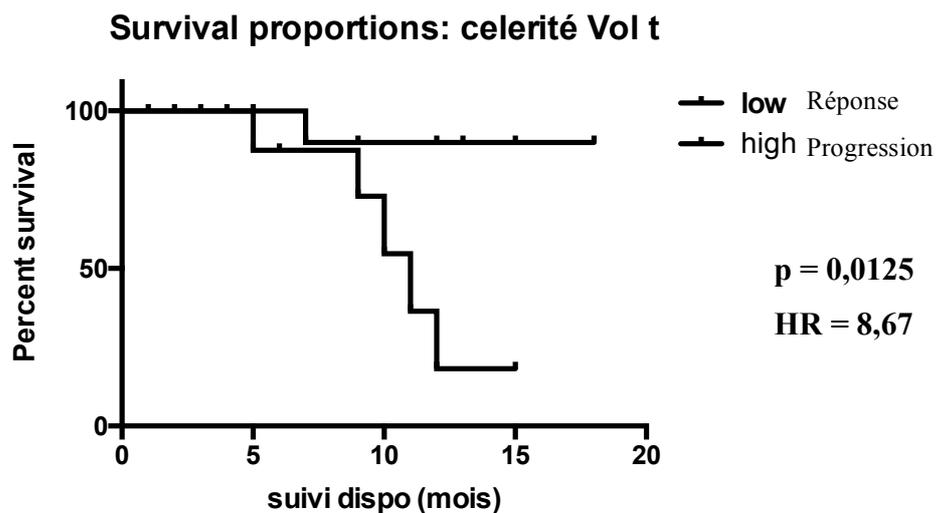
La médiane de survie dans le groupe célérités négatives et positives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,46$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,60 et  $p=0,57$ ).

##### - Volume métabolique de la lésion primitive (MVt)

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du volume métabolique « T ».

Dans le groupe des célérités négatives les 12 TEP présentaient des célérités comprises entre -12 et 0 ml/mois. Dans le groupe des célérités positives les 11 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,2 et 6,2 ml/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11 mois dans le groupe des célérités positives. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,03$ ) qu'avec le Log Rank (HR 8,67 [1,59 – 47] et  $p=0,0125$ ).



#### **- Volume métabolique ganglionnaire (MVn)**

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du Volume métabolique « N »

Dans le groupe des célérités négatives les 16 TEP présentaient des célérités comprises entre - 3,5 et 0 ml/mois. Dans le groupe des célérités positives les 7 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,1 et 2,9 ml/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives et positives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,54$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,43 et  $p=0,63$ ).

#### **- volume métabolique métastatique (MVm)**

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du Volume métabolique « M »

Dans le groupe des célérités négatives les 13 TEP présentaient des célérités comprises entre - 15,6 et 0 ml/mois. Dans le groupe des célérités positives les 10 TEP présentaient des valeurs comprises entre 1,2 et 65,4 ml/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives et positives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=1$ ) qu'avec le Log Rank (HR 0,70 et  $p=0,68$ ).

### **4.4.1.3 Célérité des TLG (en g/mois) sous traitement**

#### **- TLG global sous traitement**

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du TLG global.

Dans le groupe des faibles célérités les 11 TEP présentaient des célérités comprises entre - 90,3 et 3,9 g/mois. Dans le groupe des célérités élevées les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 4,1 et 263,7 g/mois.

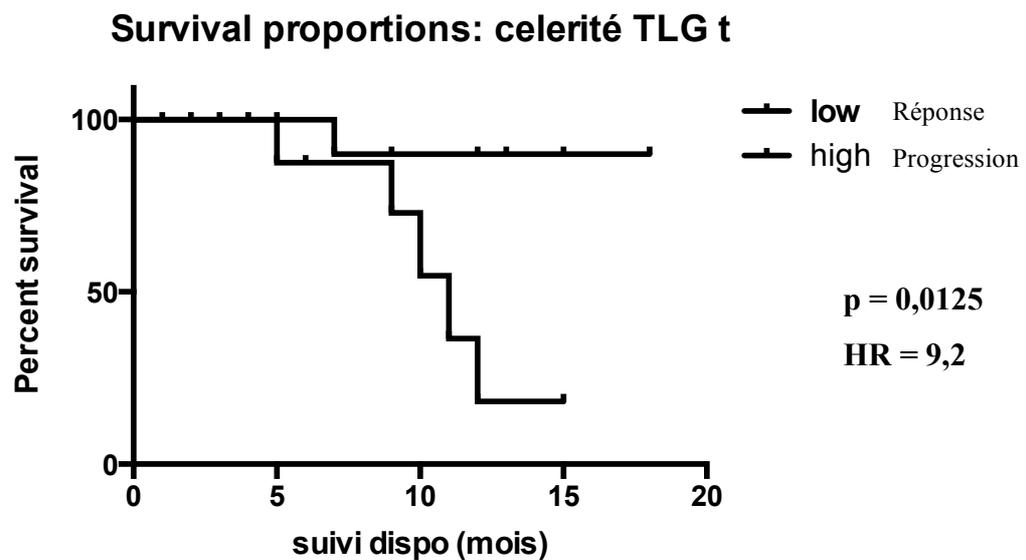
La médiane de survie dans le groupe célérités négatives et positives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,58$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,621 et  $p=0,57$ ).

#### **- TLG de la lésion primitive (TLGt) sous traitement**

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du TLG « T ».

Dans le groupe des célérités négatives les 12 TEP présentait des célérités comprises entre - 58,7 et 0 g/mois. Dans le groupe des célérités positives les 11 TEP présentait des valeurs comprises entre 0,6 et 44,5 g/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11 mois dans le groupe des célérités positives. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,034$ ) qu'avec le Log Rank (HR 9,21[1,64 – 46,3] et  $p=0,0125$ ).



#### - TLG ganglionnaire (TLGn)

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du TLG « N ».

Dans le groupe des célérités négatives les 16 TEP présentait des célérités comprises entre - 10,6 et 0 g/mois. Dans le groupe des célérités positives les 7 TEP présentait des valeurs comprises entre 0,3 et 10,4 g/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives et positives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,34$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,8 et  $p=0,46$ ).

#### - TLG métastatique (TLGm)

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction de la célérité du TLG « M ».

Dans le groupe des célérités négatives les 14 TEP présentaient des célérités comprises entre - 52,7 et 0 g/mois. Dans le groupe des célérités positives les 9 TEP présentaient des valeurs comprises entre 1,2 et 240 g/mois.

La médiane de survie dans le groupe célérités négatives et positives n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,85$ ) qu'avec le Log Rank (HR 0,79 et  $p= 0,79$ ).

#### 4.4.2 Valeurs extrapolées à 6 mois en utilisant la célérité

Pour cette partie de l'étude, nous avons utilisé des « extrapolations » à 6 mois de chacun des paramètres en considérant la vitesse d'évolution constante.

##### 4.4.2.1 SUV max prévue après 6 mois de traitement

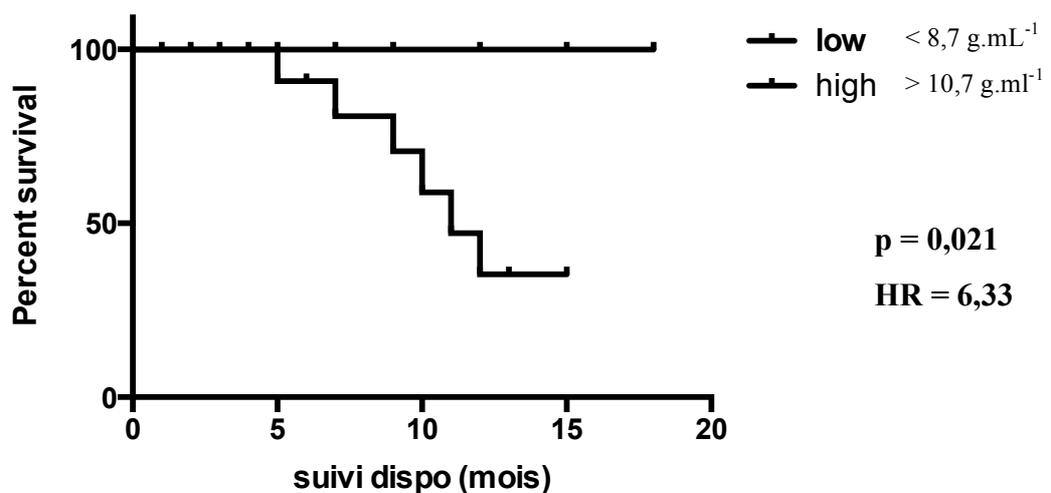
###### - SUV global

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction du SUV global prévu à 6 mois.

Dans le groupe des faibles SUVmax les 11 TEP présentaient des SUVmax compris entre -0 et 8,7 g/ml. Dans le groupe des SUVmax élevés les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 10,7 et 35,1 g/ml.

La médiane de survie dans le groupe faibles SUVmax n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11 mois dans le groupe des SUVmax élevés. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,029$ ) qu'avec le Log Rank (HR 6,33[1, 322 – 33, 18] et  $p= 0,0215$ ).

##### Survival proportions: SUV max à 6 mois

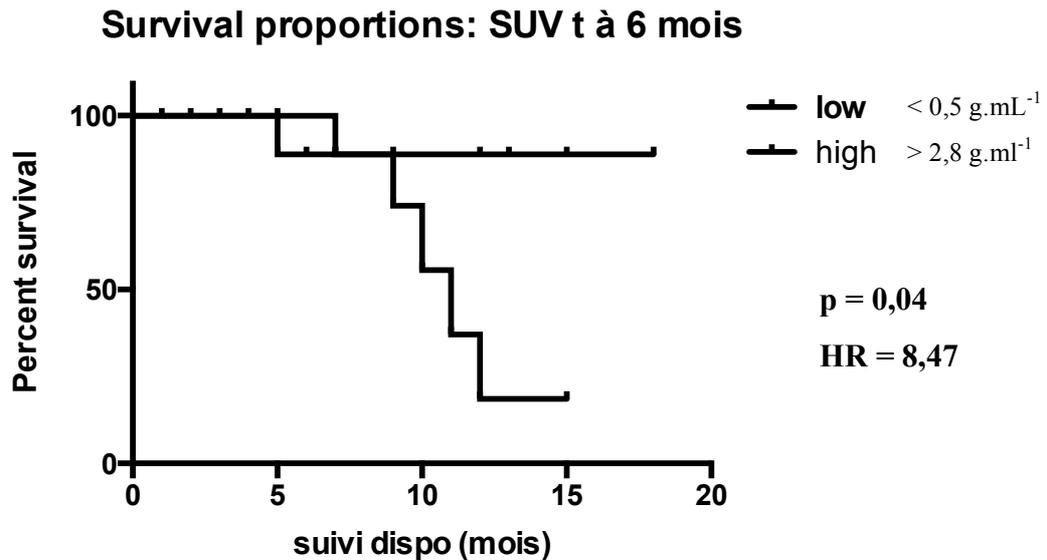


###### - SUVt

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction du SUV « T » prévu à 6 mois.

Dans le groupe des faibles SUVmax les 11 TEP présentaient des SUVmax compris entre - 6,50 et 0,5 g/ml. Dans le groupe des SUVmax élevés les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 2,8 et 35,1 g/ml.

La médiane de survie dans le groupe faibles SUVmax n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11mois dans le groupe des SUVmax élevés. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,049$ ) qu'avec le Log Rank (HR 8,47[1,48 – 40] et  $p=0,0171$ ).



#### - *SUVn*

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction du SUV « N » prévu à 6 mois.

Dans le groupe des faibles SUVmax les 15 TEP présentaient des SUVmax compris entre - 6,30 et 0 g/ml. Dans le groupe des SUVmax élevés les 8 TEP présentaient des valeurs comprises entre 2,5 et 17,3 g/ml.

La médiane de survie dans le groupe faibles SUVmax n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11mois dans le groupe des SUVmax élevés. Cette différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,07$ ) qu'avec le Log Rank (HR 3,3et  $p=0,14$ ).

#### - *SUVm*

Deux groupes de TEP ont été constitués en fonction du SUV « M » prévu à 6 mois.

Dans le groupe des faibles SUVmax les 11 TEP présentaient des SUVmax compris entre -5 et 0,9 g/ml. Dans le groupe des SUVmax élevés les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 3,4 et 21 g/ml.

La médiane de survie dans le groupe faibles SUVmax et SUVmax élevés n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,63$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,12 et  $p=0,86$ ).

#### 4.4.2.2 Volume métabolique prévu à 6 mois de traitement

##### - Volume métabolique global

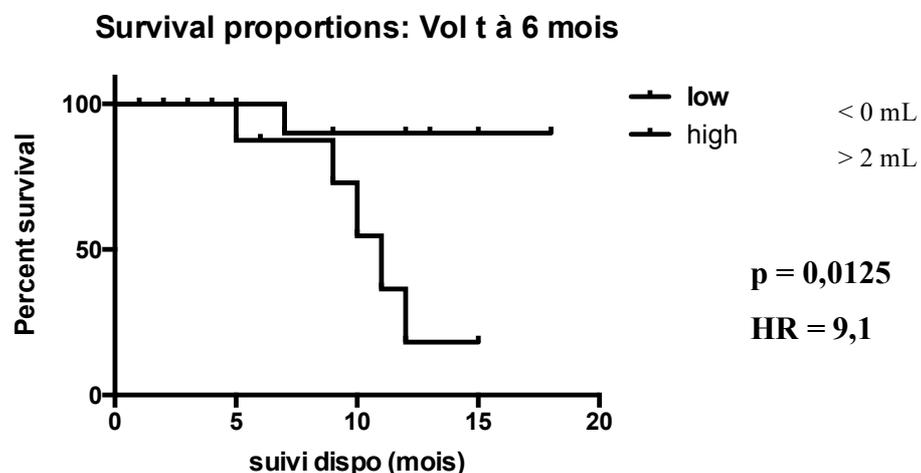
Deux groupes de TEP ont été constitués. Dans le groupe des faibles volumes les 11 TEP présentaient des volumes compris entre -128,7 et 32,8 ml. Dans le groupe des volumes élevés les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 34,2 et 609 ml.

La médiane de survie dans le groupe des faibles volumes n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et était de 11 mois dans le groupe 2. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,22$ ) qu'avec le Log Rank (HR 2,74 et  $p=0,22$ ).

##### - Volume métabolique t

Deux groupes de TEP ont été constitués. Dans le groupe des faibles volumes les 12 TEP présentaient des volumes compris entre -78 et 0ml. Dans le groupe des SUVmax élevés les 11 TEP présentaient des valeurs comprises entre 2 et 102 ml.

La médiane de survie dans le groupe faibles volumes n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11 mois dans le groupe des volumes élevés. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,034$ ) qu'avec le Log Rank (HR 9,21[1,624 – 46,3] et  $p=0,0125$ ).



#### **- Volume métabolique n**

Deux groupes de TEP ont été constitués. Dans le groupe des faibles volumes les 16 TEP présentaient des volumes compris entre -19,8 et 0 ml. Dans le groupe des volumes élevés les 7 TEP présentaient des valeurs comprises entre 1 et 24,6 ml.

La médiane de survie dans les deux groupes n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,34$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,81 et  $p=0,46$ ).

#### **- Volume métabolique m**

Deux groupes de TEP ont été constitués. Dans le groupe des faibles volumes les 12 TEP présentaient des volumes compris entre -67,8 et 0 ml. Dans le groupe des volumes élevés les 11 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,1 et 549 ml.

La médiane de survie dans les deux groupes n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=1$ ) qu'avec le Log Rank (HR 0,7 et  $p=0,68$ ).

#### **4.4.2.3 TLG prévu à 6 mois de traitement**

##### **- TLG global**

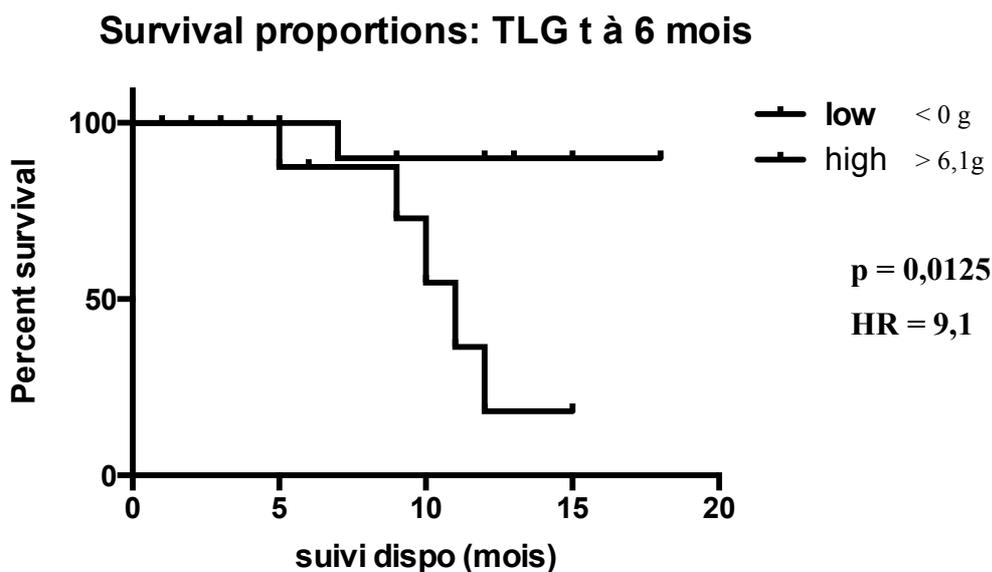
Deux groupes de TEP ont été constitués. Dans le groupe des faibles TLG les 11 TEP présentaient des TLG compris entre -439 et 109 g. Dans le groupe des TLG élevés les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 120 et 2211 g.

La médiane de survie dans le groupe des faibles TLG n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et était de 11 mois dans le groupe 2. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,57$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,45 et  $p=0,54$ ).

##### **- TLGt**

Deux groupes de TEP ont été constitués. Dans le groupe 1 les 12 TEP présentaient des TLG compris entre -349 et 0g. Dans le groupe 2 les 11 TEP présentaient des valeurs comprises entre 6,1 et 584 g.

La médiane de survie dans le groupe 1 n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11 mois dans le groupe 2. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,034$ ) qu'avec le Log Rank (HR 9,21[1,62 – 46,3] et  $p=0,0125$ ).



#### **-TLGn**

Deux groupes de TEP ont été constitués. Dans le groupe 1 les 16 TEP présentaient des TLG compris entre -59,9 et 0 g. Dans le groupe 2 les 7 TEP présentaient des valeurs comprises entre 2,9 et 87,2 g.

La médiane de survie dans les groupes 1 et 2 n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,34$ ) qu'avec le Log Rank (HR 1,81 et  $p=0,46$ ).

#### **- TLGm**

Deux groupes de TEP ont été constitués. Dans le groupe 1 les 13 TEP présentaient des TLG compris entre -227 et 0 g. Dans le groupe 2 les 10 TEP présentaient des valeurs comprises entre 0,9 et 2009 g.

La médiane de survie dans les groupes 1 et 2 n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50%. La différence n'était pas significative tant avec le test de GBW ( $p=0,85$ ) qu'avec le Log Rank (HR 0,79 et  $p=0,79$ ).

### **4.4.3 Valeurs extrapolées à 6 mois en utilisant le temps de doublement**

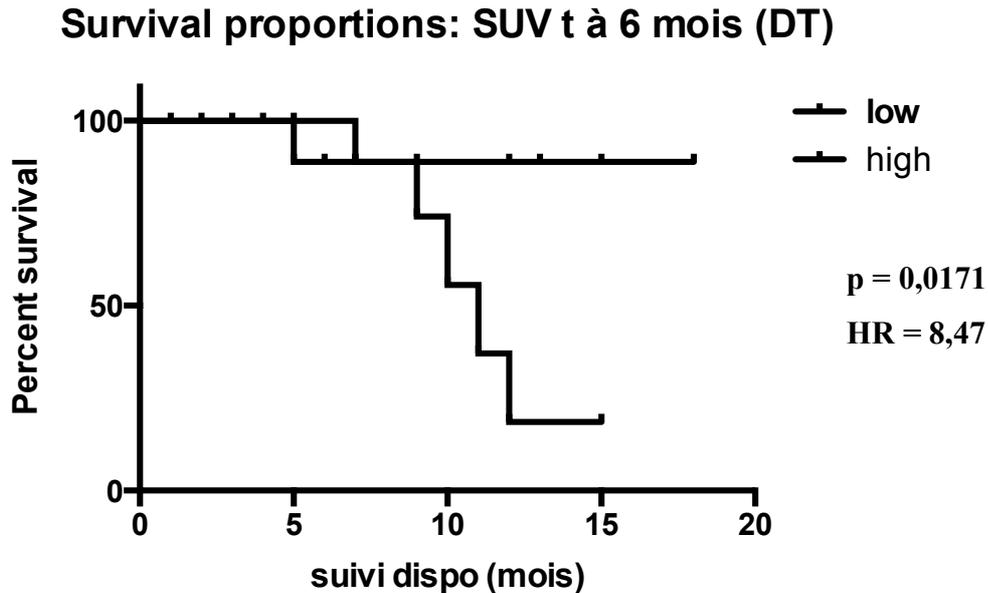
Pour cette partie de l'étude l'extrapolation à 6 mois a été réalisée en considérant une croissance exponentielle à partir d'un temps de doublement.

La encore les résultats statistiquement significatifs concernent les variables « Tumorales » et seules celles ci seront développées ci dessous.

#### 4.4.3.1 SUVt

Dans le groupe 1 les 11 TEP présentaient des SUVmax compris entre 0 et 1,5g/ml. Dans le groupe 2 les 12 TEP présentaient des valeurs comprises entre 2,9 et 74 g/ml.

La médiane de survie dans le groupe 1 n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11mois dans le groupe 2. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,048$ ) qu'avec le Log Rank (HR 8,47[1,48 – 40,6] et  $p= 0,0171$ ).

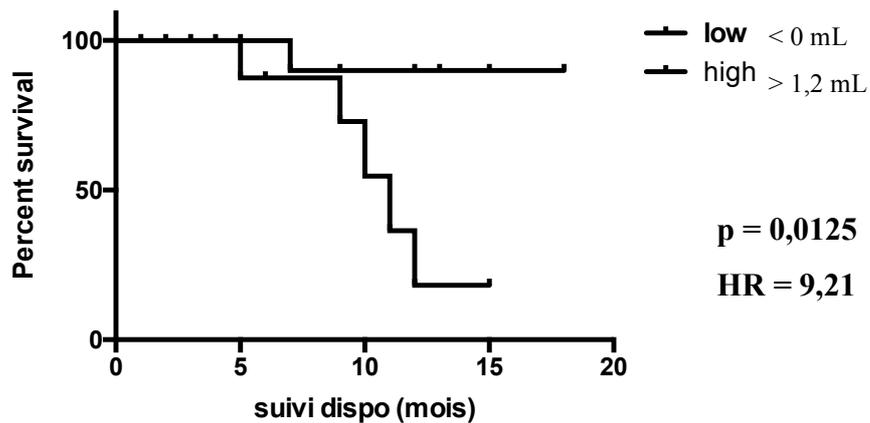


#### 4.4.3.2 Volume métabolique t

Dans le groupe 1 les 12 TEP présentaient des volumes de 0ml. Dans le groupe 2 les 11 TEP présentaient des valeurs comprises entre 1,2 et 671,2 ml.

La médiane de survie dans le groupe faibles volumes n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11mois dans le groupe des volumes élevés. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,034$ ) qu'avec le Log Rank (HR 9,21[1,624 – 46,3] et  $p= 0,0125$ ).

### Survival proportions: Vol t à 6 mois (DT)

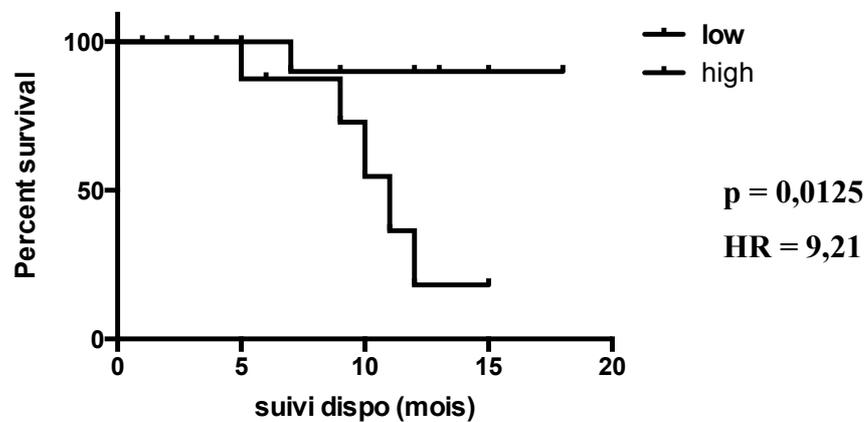


#### 4.4.3.3 TLGt

Dans le groupe 1 les 12 TEP présentaient des TLG de 0g. Dans le groupe 2 les 11 TEP présentaient des valeurs comprises entre 3,7 et 2886 g.

La médiane de survie dans le groupe 1 n'était pas calculée car l'effectif de patient décédé n'atteignait pas 50% et de 11mois dans le groupe 2. Cette différence était significative tant avec le test de GBW ( $p=0,034$ ) qu'avec le Log Rank (HR 9,21 [1,62 – 46,3] et  $p=0,0125$ ).

### Survival proportions: TLG t à 6 mois (DT)



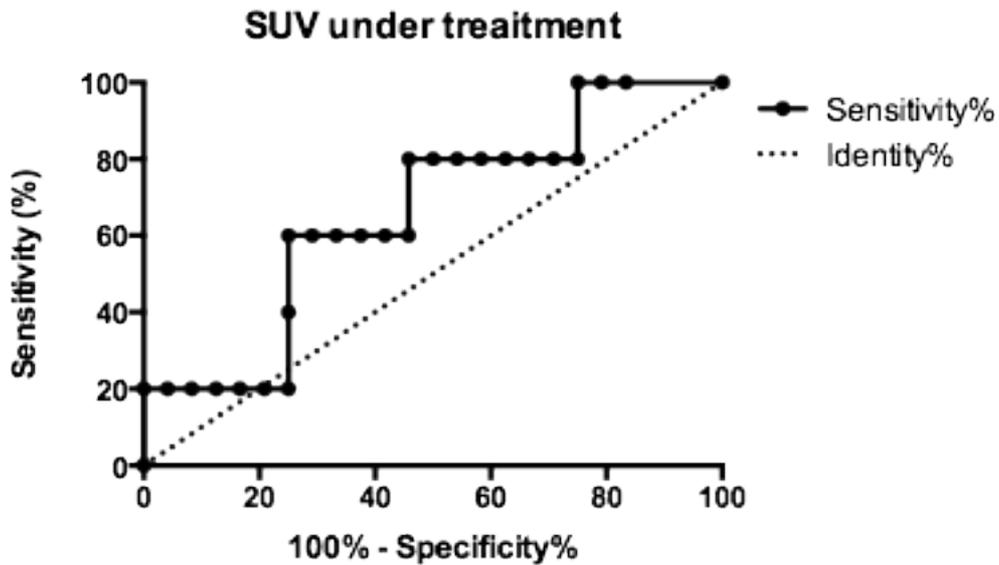
## 4.5 Prédiction de la survie à 7mois, 9mois et 12 mois: recherche de seuils décisionnels sous traitement

### 4.5.1 Paramètres prédictifs de la survie à 7 mois

Cette partie de l'étude a été réalisée sur les 29 TEP sous traitement de patients ayant bénéficié d'un suivi minimum de 7 mois. Cinq TEP correspondent à des patients décédés et 24 à des patients toujours vivants à l'issue des 7 mois.

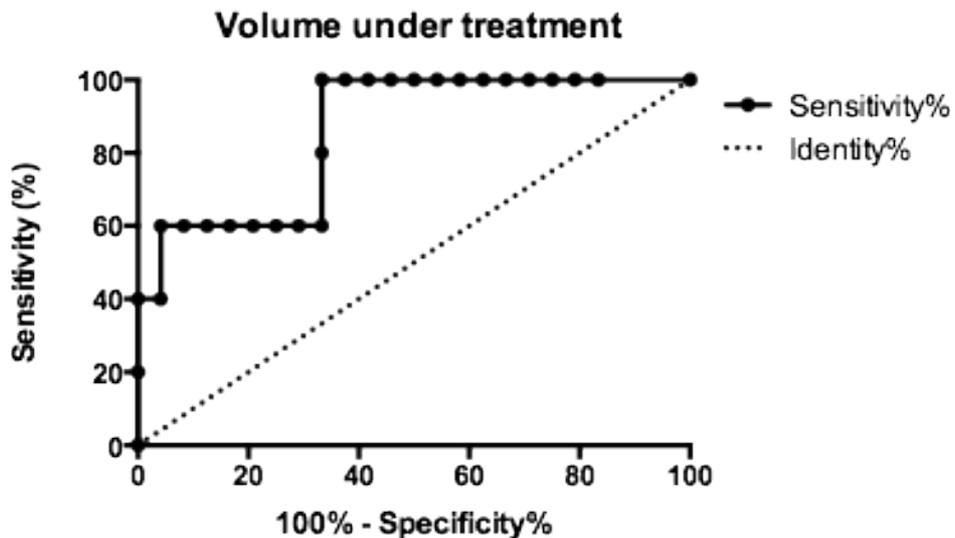
#### 4.5.1.1 Analyse ROC SUVmax et survie à 7 mois

La courbe ROC du test « SUV » pour identifier les patients décédés au 7<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale à 0,65 et ne peut être considérée comme statistiquement différente de la droite d'identité ( $p= 0,27$ ). Pour un seuil de SUVmax de 10g.mL-1, la sensibilité est de 60% et la spécificité de 66,7%.



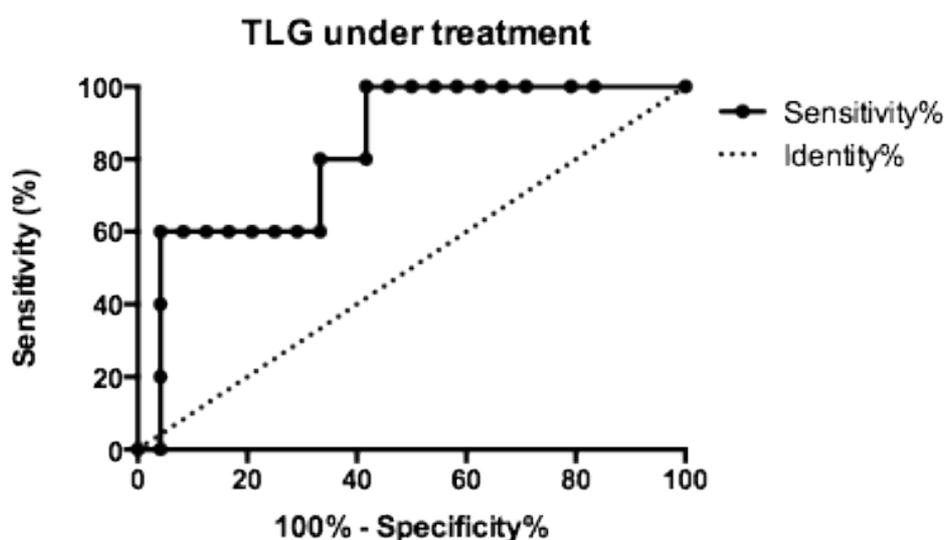
#### 4.5.1.2 Analyse ROC Volume métabolique et survie à 7 mois

La courbe ROC du test « Volume métabolique » pour identifier les patients décédés au 7<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale à 0,85 [0,69 – 1,02], et cette courbe est statistiquement différente de la ligne d'identité ( $p= 0,013$ ). Pour un seuil de 100 mL, la sensibilité du test est de 60% et la spécificité de 95%.



#### 4.5.1.3 Analyse ROC TLG et survie à 7 mois

La courbe ROC du test « TLG » pour identifier les patients décédés au 7<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale à 0,82 ; cette courbe est statistiquement différente de la ligne d'identité ( $p= 0,024$ ). Pour un seuil de 500 g la sensibilité est de 60% et la spécificité de 95,8%.

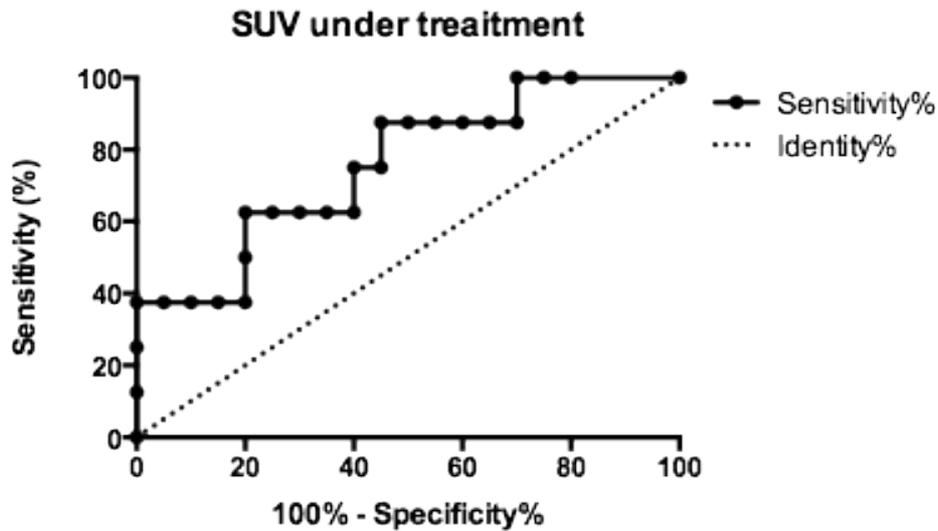


#### 4.5.2 Paramètres prédictifs de la survie à 9 mois

Cette partie de l'étude a été réalisée sur les 28 TEP sous traitement de patients ayant bénéficié d'un suivi minimum de 9 mois. Huit TEP correspondent à des patients décédés et 20 à des patients toujours vivants à l'issue des 9 mois.

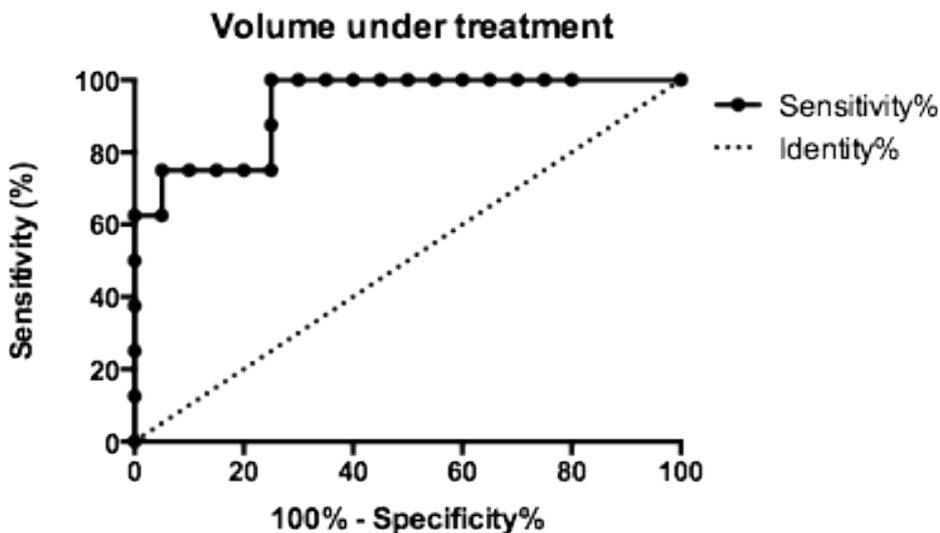
##### 4.5.2.1 Analyse ROC SUVmax et survie à 9 mois

La courbe ROC du test « SUV » pour identifier les patients décédés au 9<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale à 0,75 ( $p=0,03$ ). Pour un seuil de 10 g.mL<sup>-1</sup> la sensibilité est de 62,5% et la spécificité de 70%.



#### 4.5.2.2 Analyse ROC Volume métabolique et survie à 9 mois

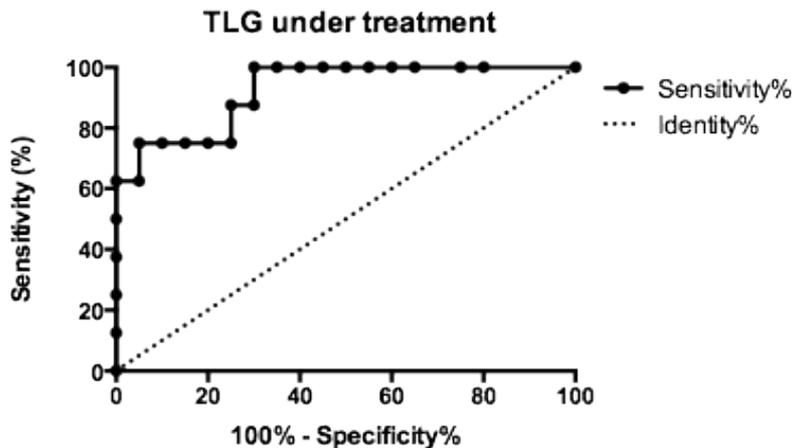
La courbe ROC du test « Volume métabolique » pour identifier les patients décédés au 9<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale 0,93 (p= 0,00045). Pour un seuil de 55 mL la sensibilité est de 75% et la spécificité de 95%.



A noter que pour un seuil de volume métabolique > 74,2ml on constate 100% de décès à 9mois et pour un seuil de volume métabolique < 21,7ml 100% de survie à 9 mois.

#### 4.5.2.3 Analyse ROC TLG et survie à 9 mois

La courbe ROC du test « Volume métabolique » pour identifier les patients décédés au 9<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale à 0,92 (p= 0,00054) . Pour un seuil de 250 g , la sensibilité est de 75 % et la spécificité de 95%.



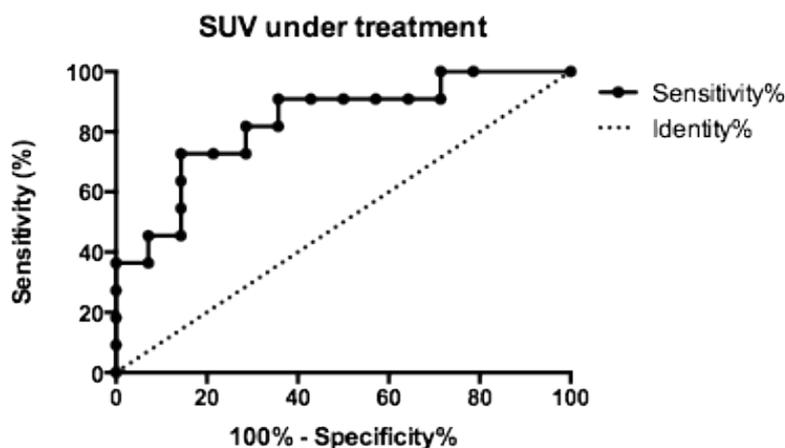
A noter que pour un seuil de TLG > 300g on constate 100% de décès à 9 mois et pour un seuil de TLG < 70g, 100% de survie à 9mois.

### 4.5.3 Paramètres prédictifs de la survie à 12 mois

Cette partie de l'étude a été réalisée sur les 25 TEP sous traitement de patients ayant bénéficié d'un suivi minimum de 12 mois. Onze TEP correspondent à des patients décédés et 14 à des patients toujours vivants à l'issue des 12 mois.

#### 4.5.3.1 Analyse ROC SUVmax et survie à 12 mois

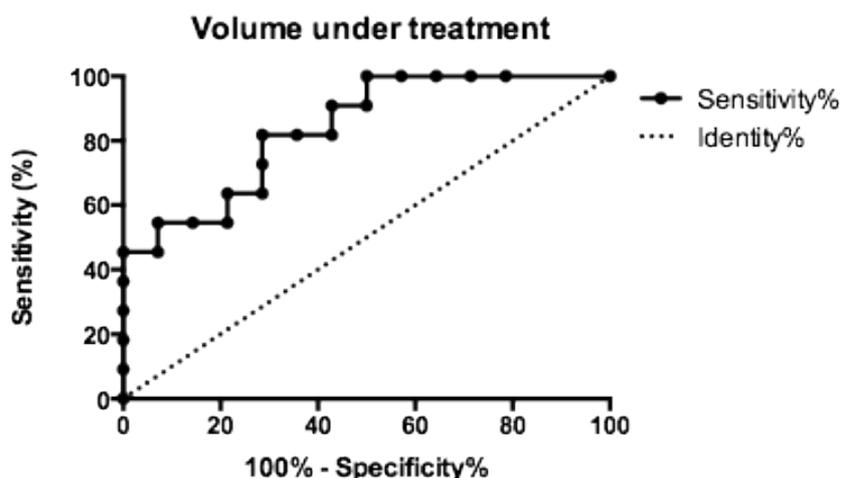
La courbe ROC du test « SUV » pour identifier les patients décédés au 12<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale à 0,83(p=0,005). Pour un seuil de 10 g.mL<sup>-1</sup> la sensibilité est de 72,7% et la spécificité de 78,5%.



A noter que pour un seuil de SUVmax > 15,7g/ml on constate 100% de décès à 12 mois et pour un seuil de SUVmax < 5,5g/ml 100% de survie à 12 mois.

#### 4.5.3.2 Analyse ROC Volume métabolique et survie à 12 mois

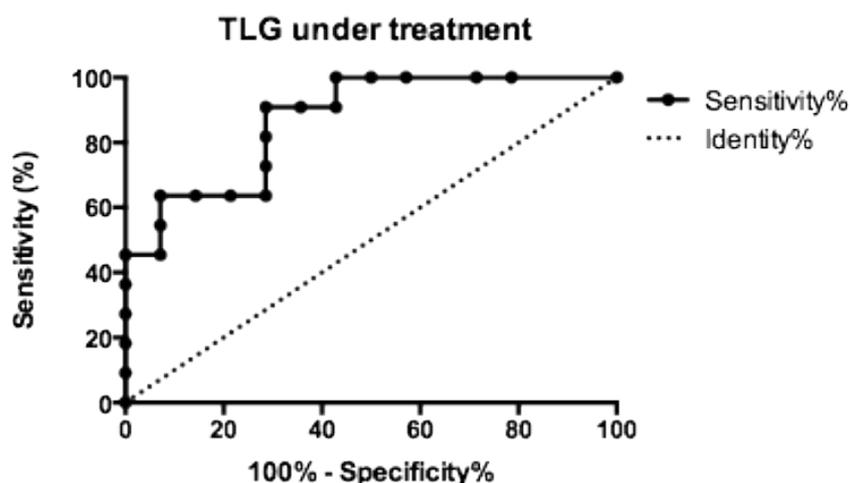
La courbe ROC du test « Volume métabolique » pour identifier les patients décédés au 12<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale 0,83 (p= 0,004). Pour un seuil de 55 mL la sensibilité est de 54% et la spécificité de 92%.



A noter que pour un seuil de volume métabolique > 75ml on constate 100% de décès à 12 mois et pour un seuil de volume métabolique < 50ml 100% de survie à 12 mois.

#### 4.5.3.3 Analyse ROC TLG et survie à 12 mois

La courbe ROC du test « Volume métabolique » pour identifier les patients décédés au 12<sup>ème</sup> mois après l'évaluation est représentée ci-dessous. L'aire sous la courbe est égale à 0,87 (p= 0,0018) . Pour un seuil de 215 g , la sensibilité est de 63,6 % et la spécificité de 92,8%.



A noter que pour un seuil de TLG > 340g on constate 100% de décès à 12 mois et pour un seuil de TLG < 50g 100% de survie à 12 mois.

## 4.6 Résumé des principaux résultats

Les principaux résultats sont ici résumés sous forme de 2 tableaux. Pour plus de simplicité, seules les valeurs après exclusion des deux patients décédés de lésions cérébrales ont été représentées. Les valeurs suivies d'un \* possèdent un p compris entre 0,01 et 0,05 les valeurs suivies d'un \*\* possèdent un p<0,01.

### 4.6.1 Valeur pronostique de la TEP pré-thérapeutique

	Seuils	Médiane de survie	p GBW	Hazard Ratio	IC 95%	p
SUVmax	< 11,1g/ml	Non Définie	0,28	3,97	(0,89-17,6)	0,08
	> 11,87g/ml	11 mois				
Volume métabolique	<48ml	17 mois	0,2	2,41	(0,406-14,31)	0,33
	>74ml	11 mois				
TLG Global	<236g	17 mois	0,0174	11,83	(1,69-84,8)	0,014*
	>337g	8,5 mois				
TLGt	<120g	17 mois	0,83	1,33	(0,1448-2,89)	0,71
	>147g	11 mois				
TLGn	<16,2g	Non Définie	0,08	5,65	(1,19-26,5)	0,029*
	>33,3g	11 mois				
TLGm	<46g	15 mois	0,73	0,59	(0,36-8,05)	0,73
	>56g	11 mois				

Parmi les différents paramètres évalués en pré-thérapeutique, seuls le TLG global et le TLG n (ganglionnaire) font apparaître une valeur pronostique significative.

#### 4.6.2 Valeur pronostique de la TEP en cours de traitement

	Seuils	Médiane de survie	p GBW	Hazard Ratio	IC 95%	P
<b>SUVmax global</b>	<7,8g/ml	Non Définie	<b>0,062</b>	<b>4,94</b>	(1,28-11,3)	<b>0,018 *</b>
	>7,8g/ml	11 mois				
<b>SUVt</b>	<4,26g/ml	Non Définie	0,003	<b>15,09</b>	(2,633-23,49)	<b>0,003**</b>
	>4,61g/ml	10 mois				
SUVn	= 0g/ml	Non Définie	0,13	2,09	(X-X)	0,16
	>3,06g/ml	11 mois				
SUVm	<5,61g/ml	Non Définie	0,18	1,87	(X-X)	0,25
	>6,11g/ml	13 mois				
<b>MV global</b>	<17,8ml	Non Définie	0,002	<b>4,87</b>	(1,603-14,67)	<b>0,006**</b>
	>19,6ml	9 mois				
<b>MVt</b>	<2,93ml	Non Définie	0,0016	<b>15,62</b>	(2,72-24,43)	<b>0,0003**</b>
	>4,3ml	10 mois				
MVn	0ml	Non Définie	0,04	2,64	(0,88-7,84)	0,087
	>0,34ml	11mois				
MVm	<4,17ml	Non Définie	0,16	1,98	(X-X)	0,21
	>5,77ml	13 mois				
<b>TLG global</b>	<69,73g	Non Définie	0,0003	<b>8,89</b>	(2,668-25)	<b>0,0004**</b>
	>70,9g	9 mois				
<b>TLGt</b>	<9,58g	Non Définie	0,0016	<b>15,62</b>	(2,72-24,4)	<b>0,0003**</b>
	>12,3g	10 mois				
TLGn	0g	Non Définie	0,04	2,60	(X-X)	0,087
	>1g	11 mois				
TLGm	<12,4g	Non Définie	0,21	1,76	(X-X)	0,30
	>13,99g	13 mois				

Parmi les différents paramètres évalués en cours de traitement par Taxol<sup>®</sup>-Avastin<sup>®</sup>, les SUV<sub>max</sub> global, SUV t, volumes métaboliques (MV) global, MVt, TLG global et TLGt sont des facteurs pronostiques significatifs. Les Hazard ratios les plus élevés sont obtenus avec le TLG global et les mesures de SUV, MV et TLG de la lésion primitive.

### 4.6.3 Seuils prédictifs de survie

		Aire sous la courbe	p	Seuil optimal	Sensibilité	Spécificité	% décès
SUV <sub>max</sub>	à 7mois	0,65	0,27	10g.ml-1	60	66,7	17
	à 9mois	0,75	<b>0,03*</b>	10g.ml-1	<b>62,5</b>	<b>70</b>	29
	à 12 mois	0,83	<b>0,005**</b>	10g.ml-1	<b>72,7</b>	<b>78,5</b>	44
MV	à 7mois	0,85	<b>0,013*</b>	100mL	60	95	17
	à 9mois	0,93	<b>0,00045**</b>	55mL	75	95	29
	à 12 mois	0,83	<b>0,004**</b>	55mL	54	92	44
TLG	à 7mois	0,82	<b>0,024*</b>	500g	60	95,8	17
	à 9mois	0,92	<b>0,00054**</b>	250g	75	95	29
	à 12 mois	0,87	<b>0,0018**</b>	215g	63,6	92,8	44

Les sensibilités et spécificités vis à vis de la survie à 7, 9 et 12 mois sont supérieurs pour le MV et le TLG que le SUV<sub>max</sub>. Plus la prévision s'effectue à long terme, plus le seuil pour identifier les patients de bon pronostic doit être bas.

## 5. Discussion

### 5.1 Discussion des résultats de l'étude

#### 5.1.1 Examen pré thérapeutique

##### 5.1.1.1 SUV<sub>max</sub>

Dans notre étude le SUV<sub>max</sub> ne semble pas un facteur pronostique de survie significatif, ces résultats concordent avec ceux de Lee et al.(122)et l'étude prospective de Vesselle et al.(123) ; dans cette dernière étude le seuil de SUV<sub>max</sub> était de 7. En revanche, une méta analyse incluant environ 1000 patients de stade I à III de CBNPC trouvait qu'un SUV<sub>max</sub> élevé (supérieur à la médiane dans chaque étude) était un facteur pronostique de survie significatif, mais les analyses multi variées n'avaient pu être réalisées(2). Ainsi le rôle du SUV<sub>max</sub> pré-thérapeutique comme facteur pronostic dans le cancer du poumon est toujours controversé.

##### 5.1.1.2 TLG et volume métabolique

Dans notre étude seul le TLG possède une valeur pronostique de survie significative. Ce résultat est tout a fait concordant avec celui retrouvé par Zhu et al.(124) dans leur étude concernant des cancers bronchiques à petites cellules en situation pré-thérapeutique.

Si on étudie les différentes composantes du TLG, selon la classification TNM seul le TLG « N » reste un facteur pronostique de décès statistiquement significatif.

Ainsi la masse métabolique tumorale pulmonaire et métastatique semble être un éléments pronostique moins essentiels que la masse métabolique ganglionnaire chez les patients atteints d'adénocarcinome évolués. Cependant dans notre étude, nous n'avons pas évalué les éventuels antécédents d'irradiation médiastinale, paramètre susceptible d'interférer avec le TLG n.

En revanche, contrairement au TLG, dans notre étude le Volume métabolique pré-thérapeutique (qui ne tient pas compte de la SUV moyenne) n'est pas un facteur pronostic de survie indépendant. Ceci semble en contradiction avec la plupart des analyses et est probablement du à la faiblesse de notre effectif.

En effet dans l'étude de Liao et al.(125) concernant 169 patients naïfs de tout traitement les auteurs retrouvaient une très bonne valeur prédictive du volume métabolique, supérieure à celle du TLG, elle même supérieure à celle du SUV<sub>max</sub>.

Ces résultats étaient globalement les mêmes en analyse multivariée ce qui laisse à penser que ces trois variables seraient des facteurs indépendants du stade, de l'âge et du sexe.

Ces résultats concordent avec ceux de notre étude montrant des Hazard ratios plus importants pour les lésions ganglionnaires que pour les lésions primitives ou métastatiques.

Le fait que notre étude soit univariée et en deux groupes induit des hazard ratios plus élevés que dans l'étude de Liao et al. ; ceci peut s'expliquer par un probable effet seuil.

Comment expliquer cette valeur pronostique discordante selon les TLG t, n et m?

Contrairement à ce qui était attendu, dans notre étude, l'extension de la maladie métastatique ne semble pas être un facteur influençant la survie de manière significative chez ces patients de stade 4. Deux hypothèses peuvent être envisagées :

-le traitement par Taxol - Avastin n'a été proposé que chez des patients pour lesquels l'état général était conservé excluant peut-être les patients pour lesquels la maladie métastatique était à l'origine de symptômes ou de complications.

-le suivi systématique de ces patients par la TEP au 18FDG permet probablement d'anticiper les complications de la maladie métastatique (notamment fracturaires du squelette axial) et de proposer des traitements palliatifs locaux adaptés, retardant la survenue des complications conduisant au décès.

Enfin, rappelons que nous avons exclu les deux patients pour lesquels le traitement a été instauré du fait d'une progression cérébrale isolée lors du traitement précédent.

Ainsi, tout comme dans l'étude de Liao et al.(125) notre étude retrouve une plus forte valeur pronostique du TLG ganglionnaire « N » chez les patients atteints de CBNPC de stade évolué. Si ces résultats devaient se confirmer sur de plus grandes études, la question de l'intérêt d'un traitement régional palliatif à visée ganglionnaire pourrait se poser ?

### **5.1.2 Examens d'évaluation thérapeutique**

Sous traitement, les paramètres de SUVmax global, SUV tumoral, de volume métabolique global et tumoral, de TLG global et tumoral apparaissent des facteurs significatifs du pronostic.

En revanche, le pronostic des patients n'est pas statistiquement lié à la masse et à l'activité des cibles métastatiques (SUVmax, Volume métabolique et TLG), ce qui diffère des résultats obtenus par Liao et al. Cet élément peut être lié au fait que ces métastases sont dépistées grâce

au suivi régulier par TEP et sont donc prises en charge et traitées plus rapidement ; ainsi une différence de traitement serait induite par la TEP.

La deuxième hypothèse serait qu'il existe un biais de recrutement dans cette étude avec globalement de faibles masses métastatiques pouvant fausser les résultats.

De la même manière dans notre étude le pronostic de survie des patients n'est pas statistiquement lié à la masse et à l'activité ganglionnaire ce qui diffère également avec les résultats obtenus par Liao et al.(125). Le plus grand effectif de l'étude de Liao explique probablement cette différence.

En revanche, tout comme cet auteur, nous mettons en évidence qu'en cours de traitement, le contrôle intra-thoracique (T) est l'élément pronostique principal.

Il nous a donc semblé intéressant de vérifier si ces résultats étaient déjà constatés des la première évaluation (à 3 cures).

Malheureusement seuls 9 patients ont bénéficié de la TEP pré thérapeutique et du bilan d'évaluation à 3 cures (la constatation de la progression ayant été faite cliniquement ou au scanner).

En raison de ce faible effectif, peu de paramètres sont significatifs. Cependant, la SUVmax globale (HR 6,8 [1, 24 – 24, 2] et p= 0,03), le volume métabolique ganglionnaire « N » (HR 5,9 [1, 98 – 50, 7] et p= 0,0095) et le TLG « N » (HR 5,9 [1, 98 – 50, 70] et p= 0,0095) sont déjà des facteurs pronostiques significatifs. Il apparaît donc essentiel pour conforter ces résultats que tous les patients bénéficient d'une TEP pré-thérapeutique et à 3 cures.

A notre connaissance aucune étude de célérité n'avait été réalisée sur le sujet précédemment, cette valeur permet de quantifier la variation d'un paramètre donné (SUV, MV, TLG) par unité de temps. En effet, étant donné les variations du rythme de réévaluation selon les patients (liée au rythme d'administration des cycles de chimiothérapie selon la tolérance mais aussi aux « engorgements » transitoires de la TEP) il nous a semblé important de considérer l'évolution par unité de temps. Dans notre étude seules les célérités des variables « Tumorales » (SUVmax, Volume métabolique et TLG) étaient statistiquement pronostiques de la survie des patients mais avec des Hazard ratios inférieurs à ceux des mesures ponctuelles.

Le nombre d'examen comparatifs est nettement plus faible que le nombre d'évaluations ponctuelles et peut peut-être expliquer ces différences. Toutefois, dans ce contexte de

traitement de 3 ou 4eme ligne, l'existence d'une réponse rapide peut probablement témoigner du potentiel évolutif de la tumeur et conduire, lors de la progression (malheureusement quasiment systématique) à un échappement rapide au traitement et à une évolution rapidement défavorable. L'intérêt clinique de ce paramètre reste donc à démontrer.

De la même façon, les extrapolations à 6 mois n'apportent pas d'élément pronostique supplémentaire.

## **5.2 Considérations méthodologiques**

### **5.2.2 Choix de la méthode de segmentation**

A ce jour, il n'existe pas de consensus quant à la technique appropriée pour définir un volume métabolique parmi les multiples méthodes de segmentation disponibles. Elles induisent une grande variabilité des valeurs obtenues. En effet les différentes méthodes de segmentation, automatiques ou semi automatiques sont plus ou moins résistantes au bruit, à la résolution spatiale, aux effets de volume partiel, au contraste. De plus la précision du contourage pourra dépendre de la géométrie des lésions, de l'hétérogénéité de la fixation. Ces diverses méthodes possèdent chacune des avantages et inconvénients à prendre en considération lors du choix de la méthode adaptée à l'étude réalisée.

#### ***5.2.2.1 Segmentation manuelle***

Peu recommandée pour l'évaluation thérapeutique, elle a pour inconvénient d'être sujette à une grande variabilité inter observateur. Le tracé des contours dépend de la saturation des images et de l'interprétation par l'observateur des fixations physiologiques adjacentes. De plus une étude réalisée sur fantôme digital de TEP thoracique a montré une plus grande exactitude des segmentations automatisées par rapport aux manuelles (126).

#### ***5.2.2.2 Segmentation par seuil fixe***

Utilisée dans cette étude, la méthode de segmentation par seuillage fixe sélectionne les voxels dont l'intensité est supérieure à une valeur de  $SUV_{max}$  définie ou à un pourcentage fixe du  $SUV_{max}$ .

Cette méthode est très simple d'utilisation, son inconvénient principal est qu'elle ne prend pas en compte le bruit de fond péri-tumoral et qu'elle demande à être contrôlée car sélectionne

parfois à tort des zones de fixation physiologiques (cœur, cerveau... ) En permettant une exclusion manuelle des voxels correspondants aux fixations physiologiques, la méthode semi automatique que nous avons utilisée s'affranchit de cet inconvénient au prix d'une variabilité inter observateur probablement augmentée. Une faible reproductibilité des volumes tumoraux a été notée lors de l'utilisation de seuils fixes basés sur un pourcentage du pixel maximal dans la tumeur (96), ils doivent de ce fait être évités.

#### ***5.2.2.3 Segmentation par seuillage adaptatif***

De nombreuses études se sont penchées sur la question d'une segmentation prenant en compte le bruit de fond environnant, variable selon les patients et au sein d'un même patient en fonction de l'environnement des lésions tumorales (59,127).

#### ***5.2.2.4 Segmentation automatique sans seuillage***

De nombreuses autres méthodes de segmentation ont été décrites : la segmentation basée sur la théorie des possibilités(128,129) , la segmentation statistique(130) qui utilise une modélisation des transitions floues entre différentes régions permettant de prendre en compte l'effet de flou induit par la faible résolution spatiale de la TEP et qui semblent montrer d'excellents résultats sur fantôme et dans l'étude de tumeurs pulmonaires chez des patients opérés. Ont également été décrites : la segmentation par détection de contours ajustés par itération après étalonnage, par méthode des gradients morphologiques, elle a pour objectif d'identifier les limites de la lésion en détectant les « crêtes » de gradient d'intensité. Son utilisation nécessite de s'affranchir du flou des images induit par la faible résolution spatiale de la TEP et du bruit avant d'appliquer les algorithmes de détection de gradients ou par méthode dérivative, elle identifie les frontières sous la forme de variations brutales de niveaux de gris. Pour un signal monodimensionnel  $f$ , elle recherche les maximums de la dérivée première ou les passages à zéro de la dérivée seconde.

Parmi ces multiples techniques, la segmentation par seuil fixe de  $SUV > 2,5$  g/ml par propagation à partir du pixel de  $SUV_{max}$  a donc été retenue pour cette étude. Cette technique reste simple d'utilisation et a été utilisée dans plusieurs des études les plus récentes abordant le volume métabolique et le TLG dans le cancer broncho-pulmonaire(124,131–133).

De plus, la méthode choisie donne de bon résultats, est simple, réalisable sur un logiciel gratuit et ne nécessite pas de transfert ou de conversion de fichier. Le temps passé au contourage d'un patient est identique à celui décrit dans d'autres articles utilisant des

méthodes automatiques (125). La validation manuelle n'oblige pas à poser d'hypothèse sur la tumeur mais se contente d'enlever les fixations physiologiques qui sont aisément identifiables par un médecin nucléaire expérimenté.

### **5.2.3 Population étudiée**

Une des limites de cette étude est l'effectif de la population étudiée, bien que comportant 53 examens TEP, cette étude ne comprend que 19 patients. En raison de ce faible effectif, certaines tendances pourraient présenter un intérêt pronostique significatif si plus de patients étaient inclus.

De plus les 39 TEP d'évaluation thérapeutique n'ont été réalisées que sur 15 patients différents, ceci peut représenter un biais puisque plusieurs examens concernent les mêmes patients à des délais différents. Les médianes des différents paramètres utilisés sont donc abaissées par la surreprésentation des patients présentant une survie longue et donc un suivi itératif.

En revanche, l'obtention de résultats positifs et nettement significatifs pour plusieurs facteurs étudiés malgré la faiblesse de notre effectif, en font des facteurs pronostiques forts possédant un effet important sur la survie. Les hazard ratio calculés, parfois supérieurs à 10, témoignent de l'importance de ces paramètres dans la définition du pronostic du patient.

Cependant la faiblesse de notre effectif est en relation avec des critères de sélection volontairement stricts ce qui nous a permis d'obtenir une population très homogène sur différents facteurs pronostiques connus (stade TNM, OMS, tabagisme, histologie), ainsi que sur la chimiothérapie en cours. Cette homogénéité des facteurs pronostiques connus dans notre population permet d'appuyer l'intérêt des résultats obtenus en analyse univariée.

Un autre facteur limitant de cette étude est la courte durée de suivi de certains patients (inclus fin 2012 et début 2013). Ainsi la médiane de survie n'a pas toujours pu être observée en raison d'un effectif de patients décédés inférieur à 50% de la population incluse dans certains groupes. Le recueil de données sera donc poursuivi au delà de ce travail afin d'inclure de nouveaux patients, mais surtout d'allonger la durée de suivi des patients déjà inclus.

Cependant les courbes de survie présentées par l'équipe de Liao (figure 22) après une évaluation au diagnostic initial montrent un plateau provisoire vers 18 mois ne permettant plus d'utiliser le même test statistique et obligeant à utiliser un modèle de Cox.

L'allongement de la durée de suivi permettra également de vérifier que le modèle du log Rank reste valable à plus long terme (celui ci semblait adapté à l'allure des courbes sur notre période de suivi). En effet, ce qui ne pourrait être correctement pris en compte par le test du

log-Rank. Toutefois, nos patients étant inclus en 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> ligne, ils appartiennent au groupe de patients « survivants après 18 mois » dont l'effectif et l'évolution sont encore peu étudiés.

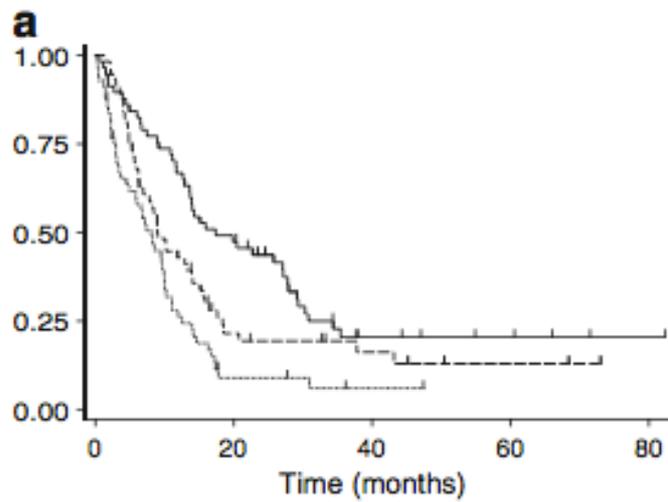


Figure 22 : courbe de Kaplan-Meier de la survie après la TEP/CT pré-thérapeutique, de 169 patients présentant un CBNPC non-chirurgicaux de stade I à IV , groupés selon les valeurs de TLG. Liao et al.(125)

## 6. Conclusion

Le TLG et le volume métabolique sont des facteurs pronostiques de survie chez les patients atteints de CBNPC de stade évolué, non naïfs de traitement, tant avant que lors de la chimiothérapie par Taxol-Avastin. L'étude du TLG et du volume métabolique selon les sites T, N et M met en évidence que le pronostic est principalement lié à l'étendue et au métabolisme des cibles thoraciques et non à l'étendue de la maladie métastatique. La composition d'un index pronostique pondéré par le risque relatif des localisations T, N et M et prenant en compte l'imagerie cérébrale devrait permettre encore d'affiner cette valeur pronostique. Les hazard ratios obtenus témoignent de l'impact de ces mesures dans la stratification pronostique, notamment des mesures ponctuelles du TLG et Volumes métaboliques sous traitement. L'étude de la cinétique dans notre population ne semble pas apporter d'élément pronostique supplémentaire.

La méthode de segmentation utilisée permet une mesure simple et relativement rapide du volume métabolique et du TLG sur des examens réalisés en routine clinique.

Le TLG peut donc être utilisé pour identifier des sous groupes de patients avec des pronostics significativement différents au sein d'un même stade TNM et permettre d'identifier les patients à risque de décès à court terme pouvant bénéficier d'autres alternatives thérapeutiques.

## Références :

1. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(2):92–8.
2. Paesmans M, Berghmans T, Hossein-foucher C, Meert A, Scherpereel A, Munoz VT, et al. Primary Tumor Standardized Uptake Value Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2010;5(5):612–9.
3. Dooms C, Verbeken E, Stroobants S, Nackaerts K, Leyn P De, Vansteenkiste J. Prognostic Stratification of Stage IIIA-N2 Non – Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy : A Model Based on the Combination of Morphometric-Pathologic Response in Mediastinal Nodes and Primary Tumor Response on. *Journal of clinical oncology*. 2013;26(7).
4. Tanvetyanon T, Eikman EA, Sommers E, Robinson L, Boulware D, Bepler G. Computed Tomography Response , But Not Positron Emission Tomography Scan Response , Predicts Survival After Neoadjuvant Chemotherapy for Resectable Non – Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2013;26(28).
5. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer. Journal international du cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
6. Hill C, Doyon F. La fréquence des cancers en France en 2005 : évolution de la mortalité depuis 1950 et résumé du rapport sur les causes de cancer. *Bulletin du cancer*. 2008;95(1):5–10.
7. D S. *Epidemiology of lung cancer*. Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH TA, editor. Philadelphia : lippincott-raven; 1996. p. 305–21.
8. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011 Jan 8;377(9760):139–46.
9. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. *Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)*. Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):29S–55S.
10. Sadler MJ, Caballero B SJ. *Encyclopedia of human nutrition*. Academic P. London, UK; 2005. p. 272– 284.

11. Smith-Warner S a, Spiegelman D, Yaun S-S, Albanes D, Beeson WL, Van den Brandt P a, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *International journal of cancer. Journal international du cancer.* 2003 Dec 20;107(6):1001–11.
12. De Montpréville VT. *PATHOLOGIE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES.* 2010.
13. I R. La classification anatomopathologique des cancers bronchopulmonaires . *Revue des maladies respiratoires Actualités.* 2009;1(4)(La classification anatomopathologique des cancers bronchopulmonaires .):280–91.
14. Kreuzer M, Kreienbrock L, Müller KM, Gerken M, Wichmann E. Histologic types of lung carcinoma and age at onset. *Cancer.* 1999 May 1;85(9):1958–65.
15. Postmus PE, Brambilla E, Chansky K, Crowley J, Goldstraw P, Patz EF, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2007 Aug;2(8):686–93.
16. M.Riquet. *Cancer bronchique : le drainage lymphatique.* *cancer/radiothérapie* 11. 2007;4-10.
17. Groome P a, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2007 Aug;2(8):694–705.
18. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL RR. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003;123:97–104.
19. Brundage MD, Davies D MW. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest.* 2002;122:1037–57.
20. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S, Astoul P, Baldeyrou P BE. Standards, Options and Recommendations for the management of non-small cell lung carcinoma patients. *Bulletin du cancer.* 2003;90:151–66.
21. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D TE. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132:178–201.
22. Toloza EM, Harpole L MD. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123:137–46.

23. Wang K. Transbronchial needle aspiration and percutaneous needle aspiration for staging and diagnosis of lung cancer. *clinics in chest medicine*. 1995;16:535–52.
24. Gontier E, Vaylet F, Bonardel G, Mantzarides M, Salles Y GJ. La TEP-FDG et les métastases distales des cancers bronchiques. *Revue de pneumologie Clinique*. 2005;61(4):248–57.
25. Schirrmeister H, Buck A, Guhlmann A, Reske S. Anatomical distribution and sclerotic activity of bone metastases from thyroid cancer assessed with F-18 sodium fluoride positron emission tomography. *Thyroid*. 2001;11(7):677–83.
26. Even-Sapir E, Metser U, Eyal M, Lievshitz G, Hedva L, Leibovitch I. The Detection of Bone Metastases in Patients with High-Risk Prostate Cancer : 99m Tc-MDP Planar. *Journal of nuclear medicine*. 2006;47:287–97.
27. Hetzel M, Arslanemir C, König H-H, Buck AK, Nüsse K, Glatting G, et al. F-18 NaF PET for detection of bone metastases in lung cancer: accuracy, cost-effectiveness, and impact on patient management. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* [Internet]. 2003 Dec;18(12):2206–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14672356>
28. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Welker L, Mauad T SJ. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. *Jama*. 2005;294:931–6.
29. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA SR. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *Journal of clinical oncology*. 2008;26:3552–9.
30. Le Chevalier T., Dunant A, Arriagada R, Bergman B, Chabowski M LPC. Long-term results of the International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT) evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of clinical oncology*. 2008;26:7507.
31. Vincent MD, Butts C, Seymour L, Ding K, Graham B T-AP. Updated survival analysis of JBR.10: A randomized phase III trial of vinorelbine/cisplatin versus observation in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of clinical oncology*. 2009;27:7501.
32. Burdett S, Stewart LA, Tierney JF LPC. Supportive care and chemotherapy (CT) versus supportive care alone in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A meta-analysis using individual patient data (IPD) from randomised clinical trials (RCTs). *Journal of clinical oncology*. 2007;25:7582.
33. principe de l'annihilation [Internet]. Available from: <http://eurinsa.insa-lyon.fr/? /tomo tep principe.html>
34. Couronne de détecteurs TEP [Internet]. Available from: <http://www.tetes-chercheuses.fr/magazines/numero-5/dossier/la-medecine-nucleaire-271/>

35. Photomultiplicateur [Internet]. Available from: [http://artic.ac-besancon.fr/reseau\\_stl/ftp\\_stl/poissenot\\_niveaux/rayonsgamma.htm](http://artic.ac-besancon.fr/reseau_stl/ftp_stl/poissenot_niveaux/rayonsgamma.htm)
36. anneau de détection [Internet]. Available from: [www.pet.ubc.ca](http://www.pet.ubc.ca)
37. coïncidences diffusées et fortuites [Internet]. Available from: [http://eurinsa.insa-lyon.fr/LesCours/physique/AppPhysique/approphys/6applications/imagerie/Imagerie\\_finale/tomo\\_tep\\_fonctionnement.html](http://eurinsa.insa-lyon.fr/LesCours/physique/AppPhysique/approphys/6applications/imagerie/Imagerie_finale/tomo_tep_fonctionnement.html)
38. Glucose [Internet]. Available from: <http://chemistry.about.com/od/factsstructures/ig/Chemical-Structures---G/Glucose.htm>
39. Thorens B. Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal, and liver glucose fluxes. *American journal of physiology*. 1996;270(4):541–53.
40. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science*. 1956;123(3191°):309–14.
41. métabolisme glucidique d'une cellule saine et tumorale [Internet]. Available from: [http://www.futura-sciences.com/uploads/RTEmagicC\\_Fig\\_23\\_Metabolisme\\_energetique\\_txdam28022\\_650fd7.jpg](http://www.futura-sciences.com/uploads/RTEmagicC_Fig_23_Metabolisme_energetique_txdam28022_650fd7.jpg)
42. 18FDG [Internet]. Available from: [http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/4c/Fludeoxyglucose\\_18-F\\_skeletal.svg.png](http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/4c/Fludeoxyglucose_18-F_skeletal.svg.png)
43. métabolisme du glucose et du 18 FDG [Internet]. Available from: <http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/lurologie-par-ses-images-partie-a-chapitres-8-et-9.html>
44. Huang (Henry) Sung-Cheng. Anatomy of SUV. *Nuclear Medicine and Biology*. 2000 Oct;27(7):643–6.
45. Naoya Hattori, PhD1, Sung-Cheng Huang, DSc1, Hsiao-Ming Wu, PhD1, Weihsun Liao, MD1, Thomas C. Glenn, PhD2, Paul M. Vespa, MD2, Michael E. Phelps, PhD1, David A. Hovda, PhD1, 2 and Marvin Bergsneider M. Acute Changes in Regional Cerebral 18F-FDG Kinetics in Patients with Traumatic Brain Injury. *The journal of Nuclear medicine*. 2004;45(5):775–83.
46. Langen K, Braun U, Kops ER, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B. The Influence of Plasma Glucose Levels on Uptake in Bronchial Carcinomas. *the journal of nuclear medicine*. 1992;34(3):355–9.
47. Eary JF, Mankoff D a. Tumor metabolic rates in sarcoma using FDG PET. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1998 Feb;39(2):250–4.
48. Lindholm P, Minn H, Leskinen-Kallio S, Bergman J, Ruotsalainen U, Joensuu H. Influence of the blood glucose concentration on FDG uptake in cancer--a PET study.

- Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1993 Jan;34(1):1–6.
49. Wahl KRZ and RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction. *Radiology*. 1993;189:847–50.
  50. Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, Alavi A, Population P. Standardized Uptake values of FDG: Body Surface Area Correction is Preferable to Body Weight Correction. *The journal of Nuclear médecine*. 1994;35(1):164–7.
  51. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. Response Criteria in Solid Tumors. *Journal of nuclear medicine*. 2009;50(Suppl 1):122–50.
  52. Keyes JW. SUV: standard uptake or silly useless value? *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1995 Oct;36(10):1836–9.
  53. Abd El-Hafez YG, Moustafa HM, Khalil HF, Liao C-T, Yen T-C. Total lesion glycolysis: A possible new prognostic parameter in oral cavity squamous cell carcinoma. *Oral oncology*. Elsevier Ltd; 2012 Oct 1;
  54. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park N-H, Song Y-S, Chung J-K, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012 Jun;19(6):1966–72.
  55. Liu F-Y, Chao A, Lai C-H, Chou H-H, Yen T-C. Metabolic tumor volume by 18F-FDG PET/CT is prognostic for stage IVB endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. Elsevier B.V.; 2012 Jun;125(3):566–71.
  56. Zaizen Y, Azuma K, Kurata S, Sadashima E, Hattori S, Sasada T, et al. Prognostic significance of total lesion glycolysis in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *European journal of radiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 Dec;81(12):4179–84.
  57. Bradley J, Thorstad WL, Mutic S, Miller TR, Dehdashti F SB. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation oncology biology physics*. 2004;59(1):78–86.
  58. Brianzoni E, Rossi G AS. Radiotherapy planning: PET/CT scanner performances in the definition of gross tumour volume and clinical target volume. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2005;32(12):1392–9.
  59. Nestle U, Kremp S, Schaefer-schuler A, Sebastian-welsch C, Hellwig D, Ru C. Comparison of Different Methods for Delineation of 18 F-FDG PET – Positive Tissue for Target Volume Definition in Radiotherapy of Patients with Non – Small Cell Lung Cancer. 2005;46(8):1342–8.
  60. Esnault JM, Morschhauser F, Steinling M, Huglo D. Détermination par logique floue des volumes tumoraux en TEP: application au suivi de la radio-immunothérapie des lymphomes. *Médecine Nucléaire*. 2007;31(12):656–64.

61. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN SH. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2003;139(11):879–92.
62. Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO WR. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s--meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology*. 1999;213(2):530–6.
63. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K UK. The size of metastatic foci and lymph nodes yielding false-negative and false-positive lymph node staging with positron emission tomography in patients with lung cancer. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;127(4):1087–92.
64. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL BM. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung cancer*. 2004;127(4):1087–92.
65. Kernstine KH, McLaughlin KA, Menda Y, Rossi NP, Kahn DJ BD. Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable nonsmall cell lung cancer? *Annals of Thoracic Surgery*. 2002;73(2):394–401.
66. B P. Mediastinal staging (take home messages). *Lung Cancer*. 2004;45 Suppl 2(S8):5–7.
67. Dizendorf E V, Baumert BG, Schulthess GK Von, Lu UM, Steinert HC. Impact of Whole-Body 18 F-FDG PET on Staging and Managing Patients for Radiation Therapy. *the journal of nuclear medicine*. 2003;44(1):24–9.
68. Maszelin P, Foehrenbach H, Vaylet F, de Dreuille O, Bonardel G GJ. Tomographie par émission de positons en pneumologie. Elsevier S. *Encycl Méd Chir : radiodiagnostic-coeur-poumon*. Paris; 2003. p. 23.
69. Manus MP Mac, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Salminen E, et al. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Staging in Radical Radiotherapy Candidates with Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer*. 2001;92(4):886–95.
70. Bradley J, Thorstad WL MS. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation oncology biology physics*. 2004;59(1):78–86.
71. Lardinois D, Weder W, Roudas M, Von Schulthess GK, Tutic M, Moch H, et al. Etiology of solitary extrapulmonary positron emission tomography and computed tomography findings in patients with lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Oct 1;23(28):6846–53.
72. Erasmus, Patz, Mcadams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *American journal of Roentgenology*. 1997;168(May):1357–60.

73. Porte HL, Ernst OJ. Is computed tomography guided biopsy still necessary for the diagnosis of adrenal masses in patients with resectable non-small-cell lung cancer? *European journal of cardio-thoracic surgery*. 1999;15:597–601.
74. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-haddad G. PET in Evaluation of Adrenal Lesions in Patients with Lung Cancer. *the journal of nuclear medicine*. 2004;45(12):2058–62.
75. Ferlin G, Rubello D, Chierichetti F, Zanco P, Bergamin R TP. The role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) whole body scan (WBS) in the staging and follow-up of cancer patients: our first experience. *Tumori*. 1997;83(3):679–84.
76. Margery J, Grahek D, Vaylet F, Mangiapan G, Vaylet C LB. Impact of FDG PET Imaging on clinical management in patients with resecable NSCLC: a prospective multicentric french study. *Chest*. 2006;
77. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T. 18 F-FDG Uptake as a Biologic Prognostic Factor for Recurrence in Patients with Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *the journal of nuclear medicine*. 2002;43(1):39–45.
78. Ahuja V, Coleman RE, Herndon J, Ph D, Patz EF. The Prognostic Significance of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging for Patients with Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer*. 1998;83(5):918–24.
79. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, De Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. *Leuven Lung Cancer Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1999 Oct;17(10):3201–6.
80. Yoshifumi Sugawara, MD1, Leslie E. Quint, MD2, Mark D. Iannettoni, MD3, Mark B. Orringer, MD3, Joseph E. Russo, BS1, Betty E. Recker, MS1, Patricia A. Saran, BSN1, Richard L. Wahl, MD1 2. Does the FDG Uptake of Primary Non-Small Cell Lung Cancer Predict Prognosis?: A Work in Progress. *Clinical Positron Imaging*. 1999;2(2):111–8.
81. Dhital K, Saunders CAB, Seed PT, Doherty MJO, Dussek J. [ 18 F ] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer q. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2000;18:425–8.
82. Jeong HJ, Min JJ PJ. Determination of the pronostic value of [F]fluorodeoxyglucose uptake by using posi- tron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nuclear Medicine communications*. 2002;23:865–70.
83. Downey RJ, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains MS, Larson S, et al. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *Journal of clinical oncology*. 2004 Aug 15;22(16):3255–60.

84. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, et al. [18F]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Feb 20;23(6):1136–43.
85. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B BA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;130(1):151–9.
86. Gerben R, Borsta, José S.A. Belderbosa, Ronald Boellaardb, Emile F.I. Comansb, Katrien De Jaegera, Adriaan A. Lammertsma b JVL. Standardised FDG uptake: A prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. *European journal of cancer*. 2005;41(11):1533–41.
87. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Reimold M, Hehr T, Budach W, et al. Is standardised 18F-FDG uptake value an outcome predictor in patients with stage III non-small cell lung cancer? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33(3):263–9.
88. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2007 Feb 10;25(5):579–86.
89. De Geus-Oei L-F, Vriens D, Van Laarhoven HWM, Van der Graaf WT a, Oyen WJG. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *Journal of nuclear medicine*. 2009 May;50 Suppl 1:43S–54S.
90. Byström P, Berglund A, Garske U, Jacobsson H, Sundin A, Nygren P, et al. Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. *Annals of oncology*. 2009 Jun;20(6):1057–61.
91. Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, Delbeke D. The role of 18F-FDG PET in assessing therapy response in cancer of the cervix and ovaries. *Journal of nuclear medicine*. 2009 May;50 Suppl 1(5):64S–73S.
92. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clinical cancer research*. 2009 Apr 15;15(8):2856–63.
93. Hamada, Tomita, Inoue, Fujimoto, Hashimoto, Myoui, et al. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. *Annals of nuclear medicine*. 2009;23:89–95.
94. Hicks RJ. Role of 18F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer. *Journal of nuclear medicine*. 2009 May;50 Suppl 1:31S–42S.

95. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Reimold M, Hehr T, Budach W, et al. 18 FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34:463–71.
96. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge M a. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *Journal of nuclear medicine*. 2009 May;50 Suppl 1(5):122S–50S.
97. Mac Manus MP. Positron Emission Tomography Is Superior to Computed Tomography Scanning for Response-Assessment After Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Apr 1;21(7):1285–92.
98. Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, Vansteenkiste J, Van Tinteren H, Postmus PE, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005 Nov 20;23(33):8362–70.
99. Patz EF, Connolly J, Herndon J. Prognostic Value of Thoracic FDG PET Imaging After Treatment for. *American journal of Roentgenology*. 2000;174(March):769–74.
100. Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Georg T, Kirsch CM SH. Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. *The journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004;128(6):892–9.
101. Cerfolio RJ, Ojha B MS. Positron emission tomography scanning with 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose as a predictor of response of neoadjuvant treatment for non- small cell carcinoma. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;125:938–44.
102. Akhurst T, Downey RJ, Ginsberg MS, Gonen M, Bains M, Korst R, et al. An initial experience with FDG-PET in the imaging of residual disease after induction therapy for lung cancer. *The annals of thoracic Surgery*. 2002;73(1):259–66.
103. Hellwig D, Groschel A, Graeter TP E. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2006;33:13–21.
104. Hicks RJ, Kalff V, Macmanus MP, Ware RE, Mckenzie AF, Matthews JP, et al. The Utility of 18 F-FDG PET for Suspected Recurrent Non – Small Cell Lung Cancer After Potentially Curative Therapy : Impact on Management and Prognostic Stratification. *the journal of nuclear medicine*. 2001;42(11):1605–13.
105. Meert AP, Berghmans T, Branle F, Lemaitre F, Mascaux C RE. Phase II and III studies with new drugs for non-small cell lung cancer: a systematic review of the literature with a methodology quality assessment. *Anticancer Research*. 1999;19:4379–90.
106. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ JD. Randomized Phase II Trial Comparing Bevacizumab Plus Carboplatin and Paclitaxel

- With Carboplatin and Paclitaxel Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology*. 2004;22:2184–91.
107. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH DA. Paclitaxel-Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England journal of medicine*. 2006;355:2542–50.
  108. Pinguet F, Saux MC MD. Dossier du CNHIM Anticancéreux : Utilisation pratique. 6<sup>ème</sup> édit. 2008. p. 353–355 ; 184–186.
  109. Gatzemeier U, Pawel J Von, Gottfried M, Ten Velde GP., Mattson K, DeMarinis F, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(19):3390–9.
  110. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, Zandwijk V, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(6):2133–41.
  111. Kaoru Kubota MD a, Dr Masaaki Kawahara MD b , Mitsumasa Ogawara MD b, Yutaka Nishiwaki MD a, Kiyoshi Komuta MD c, Koichi Minato MD d, Yuka Fujita MD e, Satoshi Teramukai PhD f, Prof Masanori Fukushima MD f KFM g. Vinorelbine plus gemcitabine followed by docetaxel versus carboplatin plus paclitaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, open-label, phase III study. *The Lancet Oncology*. 2008;9(12):1135–42.
  112. Socinski M a, Schell MJ, Bakri K, Peterman A, Lee J-H, Unger P, et al. Second-line, low-dose, weekly paclitaxel in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung carcinoma who fail first-line chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel. *Cancer*. 2002 Sep 15;95(6):1265–73.
  113. Ceresoli GL, Gregorc V, Cordio S, Bencardino KB, Schipani S, Cozzarini C, Bordonaro R VE. Phase II study of weekly paclitaxel as second-line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;44(2):231–9.
  114. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *Journal of clinical oncology*. 2009 Mar 10;27(8):1227–34.
  115. Shaked, Henke, Roodhart, Mancuso, Langenberg, Colleoni. Rapid chemotherapy-induced acute endothelial progenitor cell mobilization : implications for antiangiogenic drugs as chemosensitizing agents . *Cancer cell*. 2008;14(3):263–73.
  116. Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE, Nozaki S, Heilman DK, Shen J, et al. The Antiangiogenic Property of Docetaxel Is Synergistic with a Recombinant Humanized Monoclonal Antibody against Vascular Endothelial Growth Factor or 2-

- Methoxyestradiol but Antagonized by Endothelial Growth Factors The Antiangiogenic Property of Docetaxe. *Cancer Research*. 2001;61:3369–72.
117. Vacca A, Ribatti D, Iurlano M, Merchionne F, Nico B, Ria R, et al. Docetaxel versus Paclitaxel for antiangiogenesis. *Journal of Hematotherapy and stem Cell Research*. 2002;11(1):103–18.
  118. Miller K, Wang M, Ph D, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, et al. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *The New England Journal of Medecine*. 2007;357:2666–76.
  119. Abstract 452 -soumis à publication. *annals of oncology*. 2010;21(suppl 8).
  120. Abstract e 18066. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(Supplément).
  121. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: An Open-Source Software for Navigating in Multidimensional DICOM Images. *Journal of digital imaging*. 2004;17(3):205–16.
  122. Lee P, Bazan JG, Lavori PW, Weerasuriya DK, Quon A, Le Q-T, et al. Metabolic tumor volume is an independent prognostic factor in patients treated definitively for non-small-cell lung cancer. *Clinical lung cancer*. 2012 Jan;13(1):52–8.
  123. Vesselle H, Freeman J, Wiens L. Fluorodeoxyglucose uptake of primary non-small cell lung cancer at positron emission tomography: new contrary data on prognostic role. *Clinical cancer research*. 2007;13:3255–63.
  124. Zhu D, Ma T, Niu Z, Zheng J. Lung Cancer F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography / computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2011;73(3):332–7.
  125. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, Zhang H, Simon C a, Kampalath R, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012 Jan;39(1):27–38.
  126. Werner-Wasik M, Nelson AD, Choi W, Arai Y, Faulhaber PF, Kang P, et al. What is the best way to contour lung tumors on PET scans? Multiobserver validation of a gradient-based method using a NSCLC digital PET phantom. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012 Mar 1;82(3):1164–71.
  127. Daisne J-F, Sibomana M, Bol A, Doumont T, Lonneux M, Grégoire V. Tri-dimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios: influence of reconstruction algorithms. *Radiotherapy and Oncology*. 2003 Dec;69(3):247–50.
  128. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images : methodology and validation. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34:1427–38.

129. Wanet M, Lee JA, Weynand B, De Bast M, Poncelet A, Lacroix V, et al. Gradient-based delineation of the primary GTV on FDG-PET in non-small cell lung cancer: a comparison with threshold-based approaches, CT and surgical specimens. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 Jan;98(1):117–25.
130. Hatt M, Rest CC, Dekker A, Ruyscher D De, Oellers M, Lambin P, et al. Une nouvelle méthode de détermination automatique des volumes fonctionnels pour les applications de l' imagerie d' émission en oncologie. *journal francais de médecine nucléaire*. 2009;30:144–9.
131. Yan H, Wang R, Zhao F, Zhu K, Jiang S, Zhao W. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer treated by non-surgical therapy. *Acta radiologica*. 2011;52:646–50.
132. Kim K, Kim S, Kim I, Kim Y, Pak K, Kim H. Prognostic value of volumetric parameters measured by F-18 FDG PET/CT in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Nuclear Medicine communications*. 2012;33:613–20.
133. Meng X, Sun X, Mu D, Xing L, Ma L, Zhang B. Non invasive evaluation of microscopic tumor extensions using standardized uptake value and metabolic tumor volume in non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation oncology biology physics*. 2012;82(2):960–6.



**AUTEUR** : Nom : Olivier

Prénom : Anaïs

**Date de Soutenance** : Mercredi 26 juin 2013

**Titre de la thèse** : Intérêt pronostique du Total Lesion Glycolysis dans l'évaluation thérapeutique du cancer broncho-pulmonaire sous Taxol-Avastin

**Thèse, Médecine, Lille**

**Cadre de classement** : DES de médecine Nucléaire

**Mots clés** : TEP, oncologie, FDG, chimiothérapie, volume métabolique

**Résumé :**

Contexte :

La TEP tient une place importante dans le bilan d'extension du cancer du poumon. Le Total Lesion Glycolysis (TLG) et le volume métabolique (MV) semblent prometteurs comme indicateurs pronostiques lors du diagnostic. Notre objectif est de déterminer la valeur pronostique du TLG et du volume métabolique chez des patients en stade avancé de cancer broncho-pulmonaire traités par Taxol® et Avastin®.

Méthode :

53 TEP au 18F-FDG de 19 patients ont été étudiés avant instauration et sous traitement par Taxol-Avastin. Pour chaque examen les SUV<sub>max</sub>, volumes métaboliques et TLG ont été mesurés pour chaque examen et pour chaque cible tumorale pulmonaire « T », ganglionnaires « N » et pour les cibles métastatiques « M ». La survie globale a été modélisée par la méthode de Kaplan-Meier et la valeur pronostique a été évaluée par le test du Log-Rank univarié la médiane de la population étant utilisée comme seuil.

Résultats :

Avant instauration du traitement les Hazard Ratios (HR) pour les variables SUV<sub>max</sub> total, MV total, TLG total, TLG« T », TLG« N » et TLG« M » sont respectivement de 3,97 (p = 0,08) ; 2,41(p = 0,33) ; 11,83 (p = 0,014) ; 1,33(p = 0,71) ; 5,65( p = 0,0287) et 0,59 (p = 0,73) pour des seuils respectifs de <11,1 et >11,87 g/mL ; <48 et >74mL ; <236 et >337g ; <120 et >147g ; <16,2g et >33,3g et <46g et >56g. Sous traitement les HR pour les SUV<sub>max</sub> total, SUV<sub>max</sub>« T », MV total, MV « T », TLG total et TLG « T » sont respectivement de 4,94 (p = 0,0184) ; 15,09 (p = 0,003) ; 4,87 (p = 0,0063) ; 15,62 (p = 0,0003) ; 8,89 (p = 0,0004) et 15,62 (p = 0,0003) pour des seuils respectifs de <7,8 et >7,8g/mL ; <4,26 et >4,61 g/mL ; <17,8 et >19,6mL ; <2,93 et >4,3mL ; <69,73 et >70,9g et <9,58 et >12,3g.

Conclusion :

Le TLG et le MV montrent des HR plus élevés que ceux obtenus avec le SUV<sub>max</sub>. Avant instauration du Taxol-Avastin, le pronostic est plutôt lié aux mesures ganglionnaires « N » et sous traitement, aux mesures de la cible tumorale primitive« T ».

**Composition du jury :**

**Président** : Pr D. Huglo

**Asseseurs** : Pr J-J. Lafitte, Pr M. Hebbar, Dr A. Cortot

**Directeur de thèse** : Dr G. Petyt

[Redacted]

[Redacted]