



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Recherche de facteurs prédictifs de rechute en TEP-FDG chez des patients traités par ITK pour cancer broncho-pulmonaire stade IV.

Présentée et soutenue publiquement le 13 Mai 2016 à 16 heures
Au Pôle formation

Par Amaury ADENS

JURY

Président :
Monsieur le Professeur D.HUGLO

Assesseurs :
Monsieur le Professeur A.CORTOT
Madame le Docteur C.HOSSEIN-FOUCHER

Directeur de Thèse :
Monsieur le Docteur D.BELLEVRE

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

ATP : Adénosine tri-phosphate

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC : European Organization for Research and Treatment Cancer

FDG : Fluorodeoxyglucose

HAS : Haute autorité de santé

IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer

IC95% : Intervalle de confiance à 95%

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITK : Inhibiteur de la tyrosine kinase

MTV : Metabolic Tumoral Volume

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PERCIST : PET Evaluation Response Criteria in Solid Tumors

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SUV : Standard Uptake Value

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TLG : Total Lesion Glycolysis

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Le Cancer du poumon	4
A. Epidémiologie.....	4
B. Facteurs de risque.....	5
C. Histologie	6
D. Circonstances de découverte, démarche diagnostique et bilan d'extension	7
E. Prise en charge thérapeutique.....	14
II. La TEP au 18-FDG	18
A. Principe et fonctionnement	18
B. Le 18F-fluorodéoxyglucose (18F-FDG)	23
C. Paramètres métaboliques.....	25
III. Indications de la TEP dans les cancers bronchiques non à petites cellules	28
A. Caractérisation d'un nodule ou d'une masse	28
B. Apport de la TEP dans le bilan d'extension régional.....	30
C. Apport de la TEP dans le bilan d'extension à distance	30
D. Evaluation thérapeutique en TEP	32
E. Suspicion de récurrence	32
IV. Epithelial growth factor Receptor (EGFR)	33
A. Gène de l'EGFR.....	33
B. Récepteur	33
C. Mutations	35
D. Une thérapie ciblée dans le cancer du poumon non à petites cellules : les anti-EGFR	37
Matériels et méthodes.....	41
I. Population et traitements	41
II. TEP au 18F-FDG	42
III. Analyse de la TEP	42
IV. Analyse statistique	43
Résultats.....	45
I. Analyse des patients	45
A. Caractéristiques des patients	45
B. Caractéristiques des examens TEP	46

C.	Evaluation des paramètres métaboliques de la TEP avant instauration du traitement	47
D.	Evaluation des paramètres métaboliques de la TEP de suivi	49
II.	Analyse des lésions.....	53
A.	Caractéristiques des lésions.....	53
B.	Evaluation des paramètres métaboliques de la TEP avant instauration du traitement	53
C.	Evaluation des paramètres métaboliques de la TEP de suivi	56
Discussion.....	63	
I.	Considérations méthodologiques	63
A.	Population étudiée.....	63
B.	Examens TEP	64
C.	Méthodes de segmentation	65
II.	Discussion sur les résultats de l'étude	66
A.	Analyse des patients sur la survie sans progression	66
B.	Analyse des lésions sur le risque de rechute.....	68
III.	Perspectives d'avenir	70
Conclusion.....	71	
Références bibliographiques	72	
Annexes	79	

Résumé

Contexte : La TEP/TDM au 18F-FDG est devenue essentielle à l'évaluation de la réponse chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire métastatique. Le but de l'étude était de déterminer la valeur prédictive des paramètres métaboliques mesurés en TEP afin d'identifier les lésions à risque élevé de progression, chez les patients traités par inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) en première ligne de traitement pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique muté EGFR.

Méthode : Nous avons analysé rétrospectivement 14 patients traités par ITK (Erlotinib ou Géfitinib) ayant bénéficié d'un examen TEP initial puis d'un premier examen d'évaluation sous traitement. Les paramètres métaboliques SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV, TLG ont été analysés sur les deux examens. Une analyse par lésion a été effectuée, comparant les paramètres métaboliques de chaque lésion entre elles en les regroupant par tertile (valeurs faible, intermédiaire et élevée) sur la TEP initiale et en réponse complète ou incomplète sur la TEP d'évaluation. Secondairement nous avons réalisé une étude de la survie sans progression sur notre population.

Résultats : Au total, 14 patients et 106 lésions ont été analysées. La médiane de survie globale était de 561.5 jours et celle de survie sans progression de 287.5 jours. Sur la TEP initiale, les paramètres métaboliques élevés d'une lésion étaient significativement associés à un risque accru de rechute par rapport à celle avec des valeurs faibles, tant sur le SUV_{max} , le MTV (Odds ratio (OR)=4.6 IC95% [1.18-17.58] $p=0.028$) que le TLG (OR=4.4 IC95% [1.14-16.88] $p=0.032$). Sur la TEP de suivi, le risque de rechute d'une lésion était significativement associé à la persistance d'un hypermétabolisme significatif (OR=9.6 IC95% [2.84-32.30] $p=0.0004$). L'analyse par patient montre essentiellement qu'une réponse complète à la première évaluation était associée à une survie sans progression plus longue (354 jours contre 184 jours, $p = 0,03$).

Conclusion : Les lésions en réponse métabolique incomplète sont significativement associées à un risque élevé de rechute, chez les patients

atteints d'un adénocarcinome pulmonaire traité par ITK. L'identification de ces lésions pourrait modifier l'attitude thérapeutique, entraînant une surveillance rapprochée voire un traitement local.

Introduction

Le cancer broncho-pulmonaire est, dans les pays développés et particulièrement en France métropolitaine, le cancer le plus meurtrier malgré les progrès thérapeutiques constants dans ce domaine. Il est très souvent diagnostiqué à un stade tardif, d'emblée métastatique ce qui en fait un pronostic péjoratif. Le seul traitement à ce stade reste donc la chimiothérapie associée ou non à la radiothérapie, et pour certaines tumeurs pulmonaires spécifiques, à une thérapie ciblée. Parallèlement aux chimiothérapies standards, le développement récent de nouvelles thérapies ciblées tels que les traitements anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) a permis d'améliorer la survie des patients métastatiques. Cependant ces nouveaux traitements ne permettent pas une rémission totale et prolongée. Une progression de certaines lésions survenant après un an de traitement est généralement la règle. Il est donc indispensable de nos jours de développer des techniques et examens qui permettent de prédire la réponse thérapeutique mais surtout la récurrence, de manière précoce, afin de réorienter si nécessaire la prise en charge thérapeutique. L'évolution de la fixation tumorale au 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG), représentative de la prolifération cellulaire, pourrait être un bon indicateur de la récurrence sous traitement notamment grâce à divers paramètres métaboliques comme le Standard Uptake Value maximal (SUV_{max}). Ce paramètre qui est utilisé de nos jours pour quantifier les lésions néoplasiques est associé depuis quelques années à l'émergence d'autres mesures comme le SUV_{mean} , le Metabolic Tumoral Volume (MTV) et le Total Lesion Glycolysis (TLG). Ces derniers permettant d'affiner l'évaluation thérapeutique et la valeur pronostique de la tomographie par émission de positons (TEP).

Dans cette étude, nous avons donc évalué les valeurs pronostique et prédictive de rechute des paramètres métaboliques (SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV et TLG) chez des patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire stade IV, ayant une mutation du gène EGFR et traités en 1^{ère} intention par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).

I. Le Cancer du poumon

A. Epidémiologie

En 2012, on estime que 1 824 700 nouveaux cas de cancers du poumon ont été diagnostiqués dans le monde (correspondant à 13% de l'ensemble des tumeurs), pour 1 589 900 décès. Cela reste la première cause de décès par cancer dans les pays développés, tant pour les hommes que pour les femmes (1).

En France, également en 2012, selon les chiffres annuels de la Haute Autorité de Santé (HAS), 39 500 nouveaux cas apparaissent par an (dont 71% surviennent chez l'homme), ce qui équivaut à 11% de l'ensemble des cancers. Il s'agit du 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'homme (après la prostate) et du 3^{ème} chez la femme (après le sein et le colon-rectum).

L'âge moyen du diagnostic est de 65 ans. Il est la 1^{ère} cause de décès chez l'homme de 45 à 64 ans, devant les morts d'origine cardio-vasculaire.

Chez l'homme la mortalité par cancer du poumon a considérablement augmenté jusqu'en 1991 et diminue depuis de 0,9% par an, tandis qu'une augmentation constante de l'incidence et de la mortalité a été remarquée chez la femme depuis 2001 (2).

Avec une survie à 5 ans de l'ordre de 15 %, le cancer broncho-pulmonaire est un cancer de mauvais pronostic car environ 70 à 80 % des cancers sont diagnostiqués à des stades avancés (tableau 1) (3).

	Localisé Stades I et II	Localement avancé Stade III	Métastatique Stade IV
Fréquence au diagnostic	15 à 30 %	20 %	40 % à 55 %
Survie relative à 5 ans	52,6 %	23,7 %	3,8 %

Tableau 1 : Stade au diagnostic et taux de survie en fonction de l'extension du cancer broncho-pulmonaire selon l'HAS 2013

B. Facteurs de risque

Le tabac, responsable de 90% des tumeurs, est bien évidemment le principal facteur de risque du cancer du poumon avec un risque relatif évalué entre 15 et 20. Ce risque a tendance à diminuer lors de l'arrêt de l'intoxication pour passer à 2-5 après 20 ans d'arrêt, mais il ne reviendra jamais nul même après 40 ans d'arrêt (4). Par ailleurs, et de façon évidente, l'incidence croissante des cancers du poumon chez la femme est corrélée à l'augmentation du tabagisme dans cette population (5).

Plus que la consommation même du tabac, d'autres facteurs associés ont été retrouvés : la consommation quotidienne, la durée d'exposition, la précocité de l'intoxication, l'inhalation de la fumée, la teneur élevée en goudrons, l'utilisation de cigarettes mentholées, l'association à l'intoxication au cannabis en sont des facteurs aggravants.

Le tabagisme passif a également sa part de responsabilité puisqu'il entraîne une élévation du risque de cancer bronchique de 20 à 30 % chez les conjoints de fumeurs et est responsable de 3000 décès par an aux Etats-Unis et de 21 400 dans le monde (6-7).

Des prédispositions génétiques jouent vraisemblablement un rôle car seuls 10 à 20 % des fumeurs développent un cancer au niveau pulmonaire (8). En revanche le sexe n'est plus considéré comme étant un facteur de risque.

D'autres facteurs environnementaux ou professionnels sont clairement établis à ce jour (7) :

- l'amiante : multipliant par 5 le risque de cancer chez un patient non-tabagique et par 50 chez un patient tabagique. Son pouvoir cancérigène a été établi dans les années 60, avec une relation dose-effet. En France on estime que près d'un tiers des cancers bronchiques du fumeur est dû à la co-exposition tabac-amiante.
- les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et certains composés métalliques (arsenic, nickel, béryllium, cadmium ou chrome ainsi que le goudron et la suie) induisent un risque relatif accru de 1.49 à 3.69.

- les radiations ionisantes (radon des mines de fer et uranium)
- les microparticules des gaz d'échappement des moteurs diesel.

C. Histologie

La répartition des différents types histologiques s'est légèrement modifiée ces dernières années dans les pays occidentaux. Bien que plus fréquent auparavant, le type épidermoïde est devenu maintenant moins important que les adénocarcinomes. Cela se remarque surtout aux Etats-Unis où l'adénocarcinome a surpassé le carcinome épidermoïde vers la fin des années 1990, dû à une modification des habitudes de la consommation de tabac ainsi qu'à une différence dans la composition des cigarettes (les femmes et les jeunes se sont davantage tournés vers les cigarettes avec filtres estampillées « light » et « ultra-light » apparues dans les années 1980) (9).

On distingue schématiquement selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2004 toujours en vigueur, les adénocarcinomes au premier plan et prédominants chez la femme (31%) suivis des épidermoïdes (29%). Les carcinomes à grandes cellules avec leurs différents variants sont à égalité avec les carcinomes à petites cellules (18% chacun).

Les trois derniers types : combinés, carcinoïdes (typiques et atypiques) et les carcinomes des glandes bronchiques (carcinome adénoïde-kystique et muco-épidermoïde) ferment la marche en représentant moins de 5% des tumeurs pulmonaires.

Les autres types histologiques (lymphomes, sarcomes) ne regroupent quant à eux que 1% de la classification.

En raison de nombreuses différences notamment pronostique et thérapeutique, il est classique de séparer les carcinomes à petites cellules non traités ici des autres carcinomes bronchiques regroupés sous le nom de carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Depuis 2011, grâce aux nombreux progrès de la biologie moléculaire l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) propose une nouvelle classification des adénocarcinomes pulmonaires, ainsi que les recherches génétiques à effectuer en fonction du type histologique. Cette nouvelle considération permet de choisir de façon adaptée les protocoles thérapeutiques à mettre en place, de préciser le pronostic et d'adapter la surveillance. On y observe par exemple la disparition du terme « bronchiolo-alvéolaire » au profit d'adénocarcinome in situ (10).

D. Circonstances de découverte, démarche diagnostique et bilan d'extension

1. Circonstances de découverte

Lorsque les signes cliniques apparaissent, le développement tumoral est déjà bien avancé. En effet à un stade précoce, ils sont fréquemment absents ou peu évocateurs expliquant l'important retard diagnostique constaté (40 à 55% métastatique stade IV).

Le plus souvent le cancer broncho-pulmonaire est évoqué devant des signes respiratoires aspécifiques (toux, hémoptysie, dyspnée) en particulier chez un fumeur ou ancien fumeur ou devant une altération de l'état général.

Une vigilance accrue doit être portée sur des signes cliniques témoignant d'un envahissement locorégional assez avancé (11):

- Un œdème de la base du cou, une circulation veineuse collatérale, une turgescence jugulaire, un œdème palpébral à prédominance matinale (syndrome cave supérieur)
- Une dysphonie
- Une douleur thoracique, hautement spécifique d'un envahissement concernant au moins la plèvre pariétale (stade T3).

- Un syndrome de Pancoast-Tobias associant une névralgie cervico-brachiale et des troubles sympathiques (myosis, ptosis, et enophtalmie (syndrome de Claude Bernard Horner)) révélant une tumeur de l'apex.

15 à 20% des patients présentent des syndromes paranéoplasiques au moment du diagnostic (dont l'hippocratisme digital est le plus fréquent), cependant sans valeur pronostique (11).

2. Démarche diagnostique

a) Examen clinique

De façon classique, l'interrogatoire recherche l'ensemble des facteurs de risque ainsi qu'une éventuelle altération de l'état général.

L'examen physique quant à lui sera orienté en fonction des plaintes du patient et des différents modes d'évolution tumorale : examen des aires ganglionnaires sus-claviculaires, palpation osseuse et abdominale et examen neurologique complet.

La palpation d'adénopathie sus-claviculaire fait directement passer la maladie en N3 rendant le patient inopérable. La biopsie à l'aiguille fine de telles adénopathies peut être un moyen simple d'obtenir un diagnostic histologique rapide.

L'index d'activité chiffré en échelle OMS (ou en index de Karnofsky) est un facteur clinique pronostique important, retrouvé dans de nombreuses études.

b) Bilan biologique

Aucun marqueur spécifique biologique n'existe pour le cancer broncho-pulmonaire (12), mais un bilan standard doit être prescrit chez tout patient suspect (fonction rénale avant le scanner thoracique injecté, bilan d'hémostase pour la suite des explorations...) (11).

Un syndrome inflammatoire, encore aspécifique, sera présent mais il s'agit surtout de rechercher les complications biologiques de la tumeur :

- Localisations métastatiques : bilan hépatique, hypercalcémie et paramètres hématologiques des lésions osseuses secondaires
- Syndromes paranéoplasiques : hyponatrémie (syndrome de Schwartz-Bartter), hypokaliémie (syndrome de Cushing), hypercalcémie...

c) Examens morphologiques

La radiographie de thorax (face et profil) est la première étape. Ses performances, comparées au scanner sont assez limitées, mais son intérêt étant d'être facile d'accès, permettant des orientations rapides (masse para-hilaire, image spiculée, épanchement pleural...).

Toute anomalie doit entraîner la réalisation d'un scanner thoracique en urgence.

Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) thoracique est réalisé avec injection de produit de contraste iodé en l'absence de contre-indication. En cas de forte suspicion, une acquisition à l'étage abdominal supérieur sera réalisée dans le même temps (bilan des surrénales) (13). L'examen objective le classement « T » indispensable à la stadification TNM, en précisant la taille de la tumeur, l'extension de contiguïté pleurale ou médiastinale, l'envahissement des bronches et des artères principales. Le statut « N » est quant à lui évalué en mesurant le petit axe des ganglions : la valeur de positivité étant de 10 mm avec une sensibilité variant de 50 à 65% et une spécificité médiocre de l'ordre de 60 à 84% en prenant pour référence l'examen histologique des ganglions des curages ganglionnaires extensifs (14). L'augmentation de la valeur seuil à 15mm de petit axe augmenterait la spécificité au détriment de la sensibilité.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a peu d'indications à l'étage thoracique hormis de préciser certains envahissements pariétaux complexes chez des patients opérables (tumeurs de l'apex, tumeurs aux confins du diaphragme) (13).

La fibroscopie bronchique est quant à elle un examen indispensable, permettant à la fois de faire le bilan d'extension locorégional (extension bronchique, atteinte de la carène) et ganglionnaire (orienté par le scanner et la TEP) ainsi que de confirmer le diagnostic avec la réalisation de biopsies (15). Elle doit également examiner de façon soigneuse les deux arbres bronchiques en intégralité, homolatéral et controlatéral à la tumeur, à la recherche de localisation infra-cliniques et radiologiques (métastases endobronchiques, cancer synchrone...).

d) Confirmation du diagnostic : examen histologique

Etape primordiale, réalisée à l'aide de différents examens et différentes techniques, elle permet l'étude histologique précise qui orientera le bilan d'extension initial ainsi que les traitements ciblés ou non. Elle est normalement effectuée grâce aux biopsies prélevées lors de l'endoscopie bronchique mais si les sites à biopsier sont inaccessibles, il faudra envisager d'autres techniques comme la ponction-biopsie sous contrôle scanographique ou le prélèvement de sites métastatiques plus facilement accessibles.

Elle doit contenir au minimum le type histologique (petites cellules ou non) ainsi que le sous-type chaque fois que possible (épidermoïde, adénocarcinome...).

En cas de carcinome non à petites cellules non épidermoïde, localement avancé ou métastatique l'examen anatomopathologique permettra de rechercher notamment une mutation du gène EGFR dont la présence est une indication à un traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR.

3. **Bilan d'extension du cancer broncho-pulmonaire**

a) Examen paraclinique

- Scanner abdomino-pelvien : Outre les atteintes surrénaliennes pouvant déjà être visibles sur le scanner thoracique, il reste à évaluer le parenchyme hépatique.

- IRM cérébrale : Examen de première intention pour l'étage cérébral car elle est supérieure en tout point au scanner et rappelons aussi que le cerveau est la seule localisation qui ne soit pas étudiée de manière satisfaisante par la TEP (13).
- Scintigraphie osseuse : Examen facilement accessible mais dont les performances sont limitées par certains « faux-positifs ». Sa valeur prédictive négative en revanche est excellente, avoisinant les 90%, ce qui est intéressant chez les patients asymptomatiques (13). Elle n'est en principe pas réalisée si une TEP-TDM est prescrite (16).
- Exploration chirurgicale : La médiastinoscopie et la thoracoscopie sont deux méthodes d'exploration qui contribuent à l'évaluation TNM. Elles ne sont réalisées qu'en fonction des résultats des autres examens notamment le scanner et la TEP.
- Echographie trans-oesophagienne : Permet de réduire certaines explorations chirurgicales inutiles ou dangereuses en accédant à des territoires ganglionnaires médiastinaux par ponction trans-oesophagienne sous contrôle écho-guidé (17).
- TEP au 18-FDG : Examen devenu quasiment systématique tant dans la caractérisation des nodules pulmonaires que dans le bilan d'extension et le suivi évolutif sous traitement. Ces points seront développés dans les chapitres suivants.

b) Classification TNM

Une fois l'ensemble des bilans réalisés il est possible de connaître le stade TNM dont dépendra la poursuite de la prise en charge du patient dans les CBNPC.

Le bilan d'extension permet d'obtenir une cartographie précise de la maladie néoplasique aussi bien sur la taille et la localisation de la tumeur primitive (stade T) que l'envahissement ganglionnaire loco*régional (stade N) et la présence de métastases (stade M).

Elle existe depuis 2009 (7^{ème} édition) et est basée sur l'IASLC (tableaux 2 et 3) (18), qui était une étude rétrospective permettant à la fois d'établir la classification TNM mais également d'apporter un marqueur pronostic : les stades I et II qui représentent 15 à 30% des malades au moment du diagnostic ont une survie relative à 5 ans de 52.6%. Les stades IV, métastatiques, représentant 40 à 55% ont une survie de 3.8%.

TNM	Description
TX	Tumeur dont la présence ne peut être affirmée ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes dans l'expectoration ou dans le liquide de lavage bronchique sans que la lésion elle-même soit visible par imagerie ou bronchoscopie
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans signe endoscopique d'envahissement au-delà de la bronche lobaire (c'est-à-dire pas dans la bronche principale)
T1a	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1b	Tumeur > 2 cm et ≤ 3 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 3 cm et ≤ 7 cm ou tumeur avec l'une des caractéristiques suivantes : • envahissement de la bronche principale à plus de 2 cm de la carène • envahissement de la plèvre viscérale • association à un syndrome d'atélectasie ou à une pneumopathie obstructive qui s'étend à la région hilare mais n'envahit pas tout le poumon
T2a	Tumeur > 3 cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T2b	Tumeur > 5 cm et ≤ 7 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 7 cm ou avec extension directe aux structures adjacentes telles que la paroi thoracique (y compris les tumeurs de l'apex), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, le péricarde pariétal, ou tumeur de la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans envahissement de celle-ci, ou tumeur associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive concernant le poumon entier ou nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans le même lobe que la tumeur primitive
T4	Tumeur quelle que soit sa taille qui envahit l'un des organes suivants : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, nerf récurrent, œsophage, corps vertébral, carène, ou présence de nodule(s) tumoraux séparés dans un lobe homolatéral différent de celui de la tumeur primitive
NX	Absence des conditions minimales requises pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Signes d'envahissement des ganglions péribronchiques et/ou hilaires homolatéraux et des ganglions intrapulmonaires y compris par une extension directe de la tumeur primitive
N2	Signes d'envahissement de ganglions lymphatiques médiastinaux homolatéraux et/ou sous-carénaux
N3	Signes d'envahissement des ganglions médiastinaux, hilaires controlatéraux, des ganglions scaléniques homolatéraux ou controlatéraux ou sus-claviculaires
M0	Pas de signe de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance
M1a	Nodule(s) tumoral(aux) séparé(s) dans un lobe controlatéral, présence de nodules tumoraux pleuraux ou pleurésie ou épanchement péricardique malins
M1b	Métastase(s) à distance autre(s) que pleuro-pulmonaire(s)

Tableau 2 : Classification TNM selon l'HAS 2013

Carcinome occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a,b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M0
	tous T	N3	M0
Stade IV	tous T	tous N	M1

Tableau 3 : Classification par stade de l'IASLC

E. Prise en charge thérapeutique

Le traitement des néoplasies pulmonaires dépend avant tout de son type histologique ainsi que de la classification TNM (tableau 4). L'association ou non des différents types de traitement (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, traitement ciblé), prennent en compte l'âge du patient, l'état général (évalué par les scores de performance), l'état des fonctions respiratoires, cardiaques mais aussi rénales.

	Tnm	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie ou thérapie ciblée
Stade IA	T1 N0	[X]		
Stade IB	T2 N0	[X]		○
Stade II	T1,2 N1 T3 N0	[X]	○	[X]
Stade I ou II Non opérable			[X]	○
Stade IIIA	T3 N1	[X]	○	○
	T1,3 N2	○	○	○
	T4 N0,1		[X]	[X]
Stade IIIB	Tous T, N3		[X]	[X]
	T4, N2		[X]	[X]
Stade IV ^b	Tous T, N, M1			[X]

[X] Modalité thérapeutique de référence, systématique (sauf si contre-indication) ;
○ Selon les situations : peut être parfois envisagée, en association au traitement de référence.

Tableau 4 : Modalités de prise en charge thérapeutique du cancer du poumon non à petites cellules selon l'Institut National du Cancer (INCa, 2010)

1. La chirurgie

Réalisée chez près d'un patient sur quatre, elle est considérée aujourd'hui comme le seul traitement curatif efficace (19, 20). Elle sera toujours associée à un curage ganglionnaire :

- Elle est indiquée dans les stades I et II.
- Elle est limitée dans les stades IIIA (après discussion et éventuelle chimiothérapie néo-adjuvante) et exceptionnelle dans les IIIB.

Deux types de chirurgie sont proposés en fonction du stade d'extension de la maladie :

- La lobectomie : Pour les cancers périphériques de stade N0 ou N1. Les résections limitées à moins d'un lobe (segmentectomie) sont jugées insuffisantes.
- La pneumectomie : pour les cancers centraux avec atteinte hilare, ainsi que pour les cancers périphériques avec dépassement scissural.

2. La radiothérapie

Les indications actuelles sont (21) :

- Traitement de référence dans les stades III en association à la chimiothérapie
- Elle peut être réalisée de façon exclusive en tant qu'alternative à la chirurgie dans les cas de non-résécabilité de la tumeur ou de non-opérabilité du patient dans les stades I ou II, avec un diamètre inférieur à 5cm.
- En post-chirurgical en association à la chimiothérapie en cas d'atteinte pariétale ou d'exérèse incomplète.
- Traitement des lésions secondaires ciblées : cérébrales et osseuses.

3. La chimiothérapie

Le plus souvent il s'agit de l'association d'un sel de platine avec du vinorelbine, du paclitaxel, du docétaxel ou du gemcitabine :

- En adjuvant dans les stades II
- En association avec la radiothérapie dans les stades III
- Traitement de référence dans les stades IV si l'état du patient le permet, sinon on s'orientera plutôt vers des soins de confort.

En phase métastatique, les chimiothérapies à base de platine ont permis une amélioration de la survie médiane de 6 à 8 semaines associée à une amélioration de la qualité de vie comparativement aux soins de support (22). Cela reste cependant faible par rapport aux résultats obtenus dans d'autres tumeurs plus chimiosensibles telles que le sein, tant sur le plan de la réponse tumorale que sur la survie globale.

Concernant la chimiothérapie néoadjuvante (23), les indications sont les stades locorégionaux avancés pour obtenir une résécabilité chez les patients présentant une fonction respiratoire ne permettant pas une pneumectomie.

4. **Thérapie ciblée**

L'altération des voies de signalisation ou de la régulation intra-cellulaire causée par la mutation ou la surexpression de certains gènes est un événement fréquent dans la cancérogénèse. Dans les tumeurs broncho-pulmonaires une altération de l'angiogenèse ainsi que de l'activité tyrosine kinase a été remarquée.

Un traitement par inhibiteur de l'EGFR a été développé dans les adénocarcinomes pulmonaires. Deux essais de phase II, Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL) 1 et IDEAL- 2 (24, 25) ont évalué les effets du Géfitinib, chez des patients atteints de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (en deuxième et troisième ligne thérapeutique). Ces deux essais ont montré des taux de réponse compris entre 9% (population caucasienne) et 19% (population asiatique) et un bénéfice significatif sur la survie avec un profil de toxicité bien meilleur que celui des cytotoxiques classiques.

Des études ont également montré un temps de survie significativement plus long chez les patients traités par une autre thérapie ciblée : les inhibiteurs des Vascular Endothelial Growth Factor. Ce traitement est indiqué chez les patients non opérables, métastatiques ou en rechute, en association avec des sels de platine (26, 27).

II. La TEP au 18-FDG

Développée dans les années 70 pour l'étude du cerveau et du cœur (analyse du débit sanguin, de la consommation en oxygène et des principaux métabolismes), la TEP est aujourd'hui principalement utilisée en cancérologie. En effet, un nombre croissant de publications montre l'intérêt de cette technique aux différentes étapes de la prise en charge d'un grand nombre de cancers, du bilan d'extension au suivi post-thérapeutique. Les cancers thoraciques ont été les premières localisations tumorales concernées par l'essor de la TEP. En raison de sa forte incidence, le cancer du poumon représente ainsi l'une des principales indications de la TEP en France.

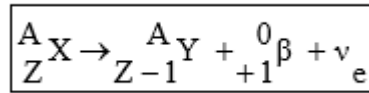
A. Principe et fonctionnement

L'intérêt de la TEP au FDG est d'utiliser un traceur, analogue du glucose, afin d'obtenir une cartographie corps entier du métabolisme des cellules. La réalisation de l'examen nécessite également l'administration d'un radiopharmaceutique émetteur de positons.

1. *L'émission du positon*

Il est émis par un atome présentant une instabilité due à un excès de protons au sein de son noyau. Cet atome retourne dans un état stable grâce à la transformation du proton en neutron, s'accompagnant alors de la libération d'une particule β correspondant au positon ainsi que d'un neutrino (figure 1).

Ainsi pour la réalisation d'un examen TEP, il est nécessaire d'administrer des atomes radioactifs capables d'effectuer cette transformation appelé « désintégration β^+ ».

Figure 1 : désintégration β^+

2. Le phénomène d'annihilation

Le positon émis possède une énergie cinétique lui permettant de parcourir quelques millimètres dans l'organisme. Du fait des différentes interactions avec la matière environnante, le positon finira par ralentir pour rentrer en collision finale avec un électron libre du milieu. Cela entraîne alors la disparition des deux particules et la création de deux photons de 511keV chacun émis à 180° l'un de l'autre : c'est la réaction d'annihilation (figure 2).

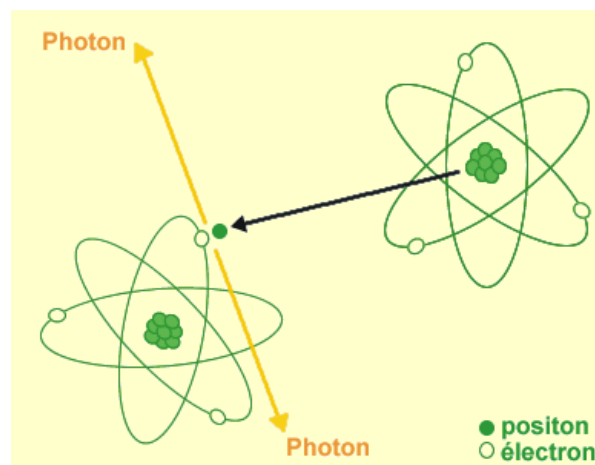


Figure 2 : réaction d'annihilation (28)

3. Détection des photons

La détection nécessite non pas un capteur plan comme sur les caméras habituelles mais une importante couronne de détecteurs. Chaque détecteur est formé par un couple cristal scintillant de NaI-photomultiplicateur dont l'intérêt est de convertir l'énergie des photons en un courant électrique mesurable.

Le photon γ incident va interagir avec les atomes du cristal et par effet photoélectrique va permettre l'émission d'un photon lumineux.

Ce photon lumineux est lui récupéré par le photomultiplicateur, qui va le transformer en un électron (grâce au photocathode) pour être ensuite amplifier et multiplier par les dynodes successives.

Enfin à la sortie du photomultiplicateur, une anode va recevoir l'ensemble des électrons pour le convertir en un signal électrique dont l'amplitude sera proportionnelle à l'énergie du photon γ initial (figure 3).

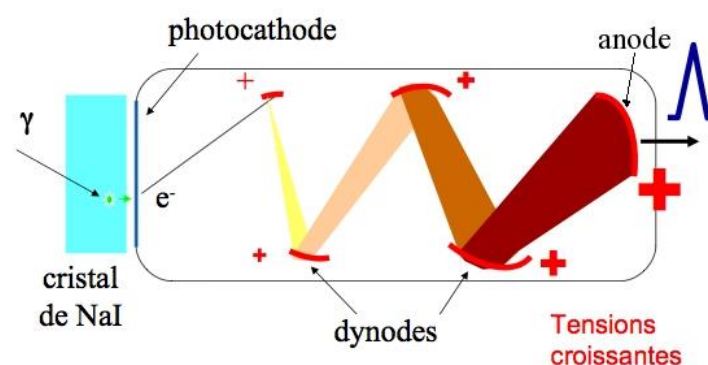


Figure 3 : photomultiplicateur (29)

Pour obtenir des renseignements précis et interprétables il faut déterminer le lieu exact d'annihilation du positon. Cela n'est possible que si les deux photons émis sont détectés simultanément ou en coïncidence : une coïncidence est acceptée si et seulement si les deux photons arrivent dans un intervalle de temps donné (de quelques nanosecondes) et si leur énergie est voisine de 511 keV ; pour cela on applique des fenêtres, temporelle et énergétique.

4. *Fusion TEP-TDM*

Nécessaire pour réaliser en un seul examen une acquisition morphologique via la TDM et une acquisition métabolique via la TEP. Cela permet d'augmenter la précision anatomique des différentes anomalies de fixation et la spécificité de l'examen (par rapport à la TEP sans TDM) (figure 4).

La TDM est utile également pour obtenir une cartographie corps entier nécessaire pour la correction d'atténuation.

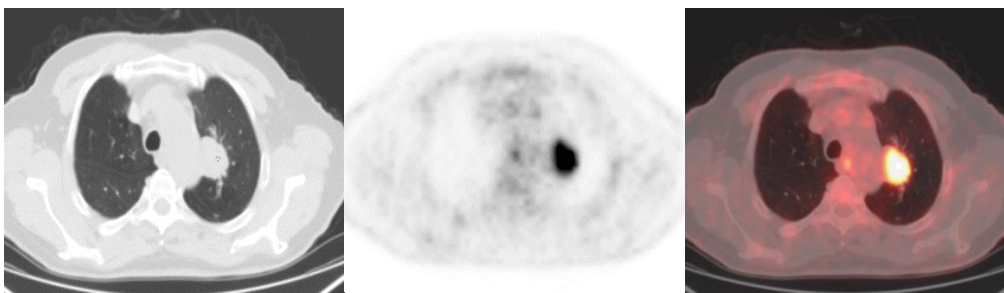


Figure 4 : image TDM (gauche), image de TEP (milieu), image de fusion (droite)

5. *Effet de volume partiel*

La résolution actuelle des systèmes TEP est voisine de 5-6 mm. De ce fait, l'activité d'une source de petite taille est « diluée » dans un volume plus grand, entraînant une sous-estimation de l'activité réelle. Cet effet concernant tout nodule de taille inférieure à 2-3 fois la résolution spatiale du système est appelé « effet de volume partiel » et est d'autant plus important que le nodule est petit (30). En pratique, la TEP a peu de places pour la caractérisation de nodules de tailles inférieure à 8 mm (31). Une fixation dans un tel cas a toutefois une valeur diagnostique importante.

6. **Correction de l'atténuation**

Certains photons issus de la réaction d'annihilation vont subir des interactions dans l'organisme et ne seront pas pris en compte. En connaissant la cartographie des densités des différents tissus, il est possible d'estimer l'atténuation pour la reconstruction des images. Les différentes densités du tissu sont mesurées par le scanner (pour les systèmes hybrides TEP-TDM). En rétablissant l'activité au sein des zones profondes et des régions à fortes densité de l'organisme, les images corrigées permettent d'obtenir la distribution du radiopharmaceutique la plus proche de la réalité et ainsi d'estimer de manière quantitative la fixation du radiotraceur. A l'inverse, cette technique engendre une diminution de l'activité en périphérie du corps (surface cutanée) et au niveau des régions à faible densité comme les parenchymes pulmonaires (figure 5). C'est pour cette raison qu'il faut de façon systématique analyser aussi bien les images corrigées que non corrigées de l'atténuation pour caractériser un nodule pulmonaire de petite taille (32).

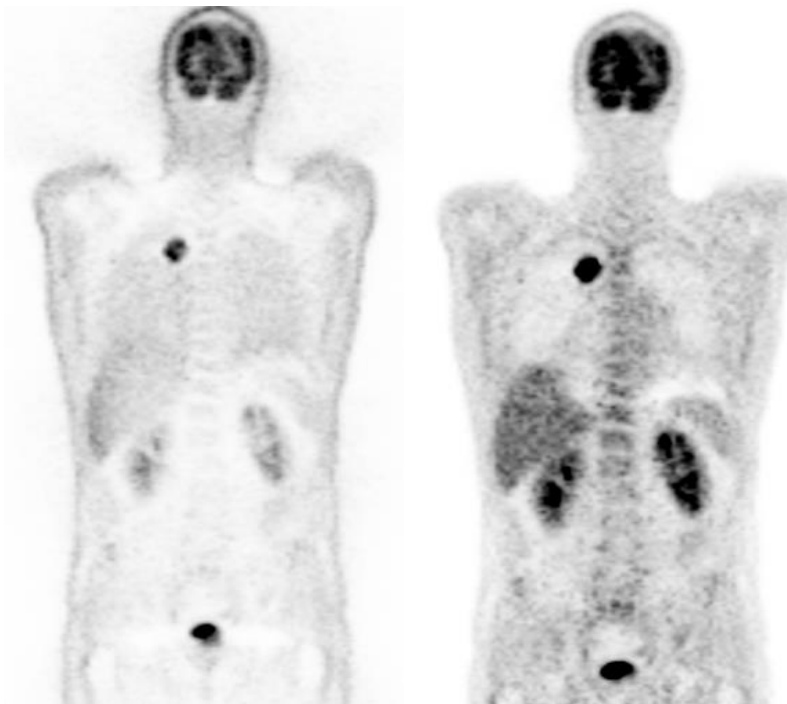


Figure 5 : Images sans (à gauche) puis avec (à droite) correction de l'atténuation

B. Le 18F-fluorodéoxyglucose (18F-FDG)

1. Le 18F-fluorodéoxyglucose : le 18F-FDG

Plus communément appelé FDG, il est constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18, appartenant à la famille des halogènes. Les propriétés physiques du radioélément (période de 110 minutes et parcours moyen de 0.6mm du positon) sont adaptées à une utilisation en routine clinique. Il s'agit actuellement de l'émetteur de positons le plus utilisé en raison de sa demi-vie physique de 110 minutes qui permet son utilisation sans cyclotron à demeure (figure 6).

La synthèse du fluor 18 est effectuée par bombardement de protons sur des atomes d'oxygène 18 dans un cyclotron. Il est ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2, en lieu et place d'un groupement hydroxyle, pour donner le 18F-FDG.

2. Métabolisme du glucose et du 18F-FDG

Dès 1930, des travaux réalisés notamment par Otto Warburg ont montré l'augmentation importante de la glycolyse dans les cellules tumorales. Celui-ci découvrit que la cellule tumorale consommait plus de glucose grâce à une augmentation de la glycolyse anaérobie au détriment de la voie de la phosphorylation oxydative (cycle de Krebs). Or la voie de la glycolyse anaérobie a un rendement en énergie bien moindre, nécessitant donc un apport en substrat bien plus important pour obtenir un rendement énergétique équivalent.

Etant un analogue du glucose, le FDG est transporté dans la cellule par des transporteurs spécifiques, notamment GLUT-1 (surexprimé dans les cellules tumorales), et est ensuite phosphorylé par l'hexokinase en fluorodésoxyglucose-6-phosphate. Cette phosphorylation rend le FDG-6 phosphate incapable de repasser la membrane et de diffuser de nouveau dans le milieu extracellulaire. Il

se retrouvera également en impasse métabolique (ne pouvant pas non plus subir les autres étapes de la glycolyse) et s'accumulera donc dans la cellule (figure 7). 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.

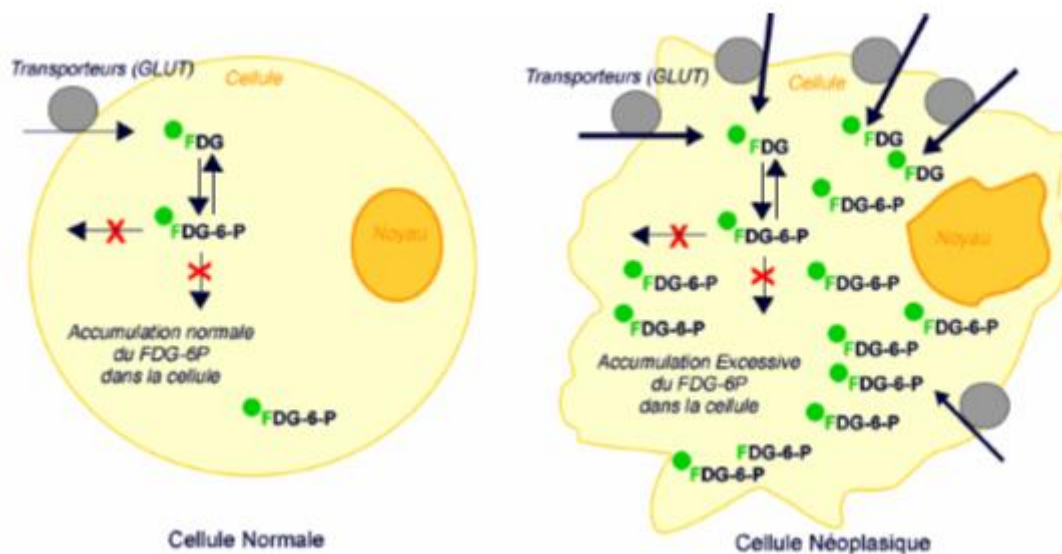


Figure 6 : métabolisme du 18F-FDG au sein des cellules saines et néoplasiques (33)

3. Distribution du FDG

Le FDG n'est pas spécifique des cellules tumorales et il existe des sites de fixation dits physiologiques du traceur.

En effet d'autres cellules de l'organisme consomment du glucose pour leur besoin énergétique. Il s'agit surtout des cellules cérébrales et myocardiques dont le métabolisme est assuré par la dégradation des acides gras et du glucose, et de façon plus modérée, des cellules musculaires striées et lisses (anses digestives), des organes lymphoïdes ORL, du foie, de la rate et de la moelle osseuse.

Ces différentes fixations peuvent considérablement gêner l'interprétation (graisse brune et lymphome, élimination urinaire et adénopathies abdomino-pelviennes...), ce qui explique les limites de l'examen sur certains organes (cerveau, tube digestif...).

Des moyens existent pour tenter de contrer ces fixations gênantes tels que la prescription de β -bloquants pour la graisse brune, de diurétiques pour éliminer le radiotraceur des voies urinaires (34), de régime pauvre en sucre pour le métabolisme cardiaque (recherche de foyers d'endocardite infectieuse).

Les cellules inflammatoires sont également avides de glucose et peuvent donc générer de nombreux faux-positifs en l'absence d'expérience : il faut porter une attention toute particulière aux sites chirurgicaux ou biopsiques récents ou encore à l'existence de processus infectieux évolutifs ou toutes maladies systémiques inflammatoires (35).

C. Paramètres métaboliques

1. Intérêt du Standard Uptake Value (SUV)

L'activité dans chaque pixel des images TEP est calculée par l'utilisation d'un index quantitatif appelé Standard Uptake Value soit le SUV. La formule prend en compte l'activité injectée et la masse corporelle :

$$SUV = \frac{\text{concentration tissulaire (MBq/mL)}}{\text{dose injectée (MBq) / poids (g)}}$$

Une fixation plus élevée que le bruit de fond vasculaire médiastinal est considérée comme positive en analyse visuelle (36).

Plus un nodule fixe le FDG, plus son SUV est élevé plus il est susceptible d'être malin. Une valeur seuil de SUV_{max} à 2.5 a été proposée pour différencier un nodule pulmonaire malin d'un nodule bénin permettant le meilleur compromis

entre une sensibilité et une spécificité acceptables. Certaines études ont quand même démontré que pour la seule caractérisation d'un nodule pulmonaire solitaire, l'analyse visuelle était amplement suffisante et que l'analyse quantitative n'apportait pas d'informations supplémentaires importantes (37).

De nombreux paramètres peuvent faire varier la mesure du SUV, pouvant rendre délicate la seule utilisation de celui-ci pour déterminer la malignité et le suivi thérapeutique (30) comme une glycémie trop élevée au moment de l'injection (la fixation tumorale du FDG étant diminuée par compétition avec le glucose plasmatique), un temps injection-acquisition trop long et inégal entre deux examens de suivi, les mouvements respiratoires (entraînant un effet dit de « dilution » sur la mesure du SUV) pouvant être corrigés par le gating respiratoire (38), l'effet de volume partiel...

Certains facteurs instrumentaux (résolution de la machine, méthode de correction de l'atténuation, algorithme de reconstruction...) rendent la mesure légèrement différente d'un centre à l'autre, c'est pourquoi dans le cadre de suivi thérapeutique, il est préférable de réaliser les examens dans le même centre (39).

2. Différents types de SUV

SUV_{max} : Il mesure le SUV sur le voxel le plus fixant, le plus intense de la lésion ou de la zone étudiée. Point important il n'est pas dépendant de l'utilisateur et de l'effet de volume partiel. En revanche il est très dépendant du protocole d'acquisition et de reconstruction notamment du filtrage des images.

SUV_{mean} : Il mesure une moyenne de la fixation dans une région, un volume défini, tracé par l'observateur ou un algorithme automatique ou semi-automatique de segmentation. Cette mesure a l'avantage de refléter l'activité métabolique d'une plus grande partie de la tumeur mais est dépendante de l'utilisateur (qui trace la région d'intérêt) et de la taille de la lésion (effet volume partiel).

SUV_{peak} : Utilisé dans les critères PET Evaluation Response Criteria in solid tumors (PERCIST) (40). Ce SUV est calculé à partir d'une région d'intérêt égale à un volume de 1mL, soit un nombre de voxels identique quel que soit la lésion. Il s'agit d'un bon compromis entre le SUV_{max} et le SUV_{mean} puisqu'il est moins sensible au volume partiel et peu dépendant de l'utilisateur.

Le SUV a l'avantage de rester un index simple d'utilisation mais la connaissance de ses limites reste nécessaire pour la bonne compréhension des résultats. De plus le SUV_{max} ne représentant que l'activité au sein du voxel le plus intense (négligeant le reste de la lésion tumorale qui peut présenter le plus souvent un aspect hétérogène) ne peut être l'indicateur le plus performant pour les évaluations thérapeutiques.

L'utilisation du Total Lesion Glycolysis (TLG) et du Metabolic Tumoral Volume (MTV) peut être une solution dès lors qu'il s'agit de connaître le nombre de cellules tumorales restantes et leur activité.

3. Volume Tumoral Métabolique et Glycolyse totale lésionnelle

Le MTV, appelé volume tumoral métabolique en français, est une mesure volumétrique du métabolisme de la masse tumorale, indépendante de ses dimensions anatomiques. Des contours de la lésion métaboliquement active doivent être réalisés, bien qu'en TEP la définition précise des bords d'un volume métabolique reste limitée par la résolution spatiale des machines. Ces délimitations sont réalisées par différentes techniques de segmentation, chacune avec ses avantages et ses inconvénients.

Le TLG, dénommé glycolyse totale lésionnelle en français, est le résultat du produit du MTV (volume métabolique) et du SUV_{mean} . Il s'agit donc d'un paramètre tenant à la fois compte du volume métabolique tumoral mais aussi de son activité.

III. Indications de la TEP dans les cancers bronchiques non à petites cellules

A. Caractérisation d'un nodule ou d'une masse

Un nodule pulmonaire est défini par sa taille comprise entre 7 et 30mm, au-delà on parle de masse pulmonaire.

Un certain nombre de critères cliniques et d'examens radiologiques évitant d'avoir recours à des gestes invasifs ont été envisagés mais ceux-ci s'avèrent insuffisants puisque près de 40% des nodules pulmonaires opérés sont bénins à l'examen histologique final.

Un essai multicentrique a d'ailleurs démontré que l'ajout de la TEP pour la décision d'un geste diagnostique invasif permettait de réduire de 20% les indications chirurgicales (41).

Dans l'une de ses premières études réalisées en 1995, la TEP-TDM au 18-FDG était pratiquée chez 26 patients présentant chacun un nodule pulmonaire non caractérisable, en comparaison à la ponction transthoracique à l'aiguille fine. L'examen morphologique a identifié 26 lésions malignes sur 26 tandis que la ponction n'en détectait que 21 (soit 5 faux-négatifs) au prix de 16 pneumothorax nécessitant une aspiration chez 9 patients (42).

Dans une étude française publiée en 2005, 108 TEP ont été réalisées dans le cadre du bilan pré-opératoire de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules prouvés histologiquement. La sensibilité, la spécificité et l'exactitude pour la caractérisation d'une opacité parenchymateuse étaient de 96%, 71% et 92% (4 faux négatifs, 5 faux positifs). Deux des quatre faux-négatifs correspondaient à des bronchiolo-alvéolaires et deux autres à des adénocarcinomes de 9mm. Les faux-positifs étaient en lien avec quatre pneumopathies chroniques et une séquelle de chirurgie d'exérèse (43).

Dans la méta-analyse de Gould et al. publiée en 2001, portant sur 40 études et sur 1424 nodules pulmonaires, on trouvait des performances diagnostiques similaires (44).

La valeur prédictive négative est une des qualités diagnostiques les plus importantes de l'examen, car tout nodule non fixant le FDG autorise une simple surveillance et évite ainsi une prise en charge chirurgicale non dénuée de risque. En revanche, la spécificité de certaines études réalisées notamment aux Etats-Unis peut apparaître un peu faible par rapport à celles effectuées en Europe, ceci est notamment dû à l'histoplasmose, responsable de nombreux faux-positifs (45).

La taille est un paramètre important à prendre en compte. Lorsque la lésion est infra-centimétrique la fixation du radiotraceur est sous-estimée en rapport avec l'effet de volume partiel, risquant ainsi de considérer la lésion à tort comme étant bénigne : il est primordial pour les lésions de petite taille d'examiner les images non corrigées de l'atténuation. En revanche la fréquence des faux-négatifs lorsque les diamètres sont supérieurs à 10mm est faible (<5%). Ceux-ci correspondent aux formes histologiques particulières tels que les tumeurs carcinoïdes, les bronchiolo-alvéolaires pures de l'adénocarcinome et les tumeurs de bas grade. Lorsque qu'il n'existe qu'une petite composante de bronchiolo-alvéolaire au sein de l'adénocarcinome, la sensibilité de détection est aux alentours de 95%, soit la norme habituelle.

La valeur pronostique de la TEP au 18F-FDG a également été évaluée, démontrant que l'intensité de la fixation est prédictive de l'agressivité et de l'évolution. Dès 1999, une étude menée par Vanteenkiste et al (46), montrait que pour des tumeurs de diamètre inférieur à 30 mm le taux de survie à 2 ans était de 86% contre 60% selon que le SUV_{max} était inférieur ou supérieur à 7. Pour les tumeurs de plus grand diamètre, pratiquement tous les SUV étaient supérieurs à 7 avec un taux de survie à 43%.

Cette valeur pronostique est bien sûr dépendante du choix du seuil de SUV mais elle a été confirmée par de nombreux autres articles notamment Sasaki et al. en 2005 qui a lui utilisé un seuil de SUV_{max} à 5 chez 162 patients atteints de cancer broncho-pulmonaire stade I et IIIC. Les faibles fixations sur les lésions tumorales primitives montraient des taux de survie globale, de survie sans progression, de survie sans apparition de métastases bien meilleures que les fortes fixations de manière significative (47).

B. Apport de la TEP dans le bilan d'extension régional

La TEP a peu d'intérêt pour la détection de métastases ganglionnaires N1. En effet, elle a une sensibilité de détection plus faible que pour les stades N2 et N3 mais cela ne change pas la prise en charge thérapeutique : les ganglions N1 qui sont proches sont réséqués avec la tumeur. Pour Farrell et al. qui a étudié 84 patients classés N0 en TDM, la détection pour les atteintes ganglionnaires médiastinales étaient de 100% mais seulement de 71% pour les adénopathies hilaires, car plusieurs d'entre elles ne peuvent être différenciées de la tumeur primitive (48).

En revanche pour le bilan d'extension ganglionnaire médiastinal, la TEP est d'une importance capitale. Une étude réalisée sur 105 patients montrait une classification N correcte pour 93% avec la TEP/TDM contre 73% avec la TDM seule, entraînant un changement thérapeutique dans 16% des cas (49).

La valeur prédictive négative de la TEP est encore une fois excellente, et ainsi une absence de fixation témoigne d'une absence d'envahissement ganglionnaire. Mais, en raison de l'importance de la prise en charge thérapeutique, toute fixation ganglionnaire suspecte se doit d'être contrôlée histologiquement afin d'éviter tout faux-positif : la sensibilité de la TEP augmente avec la taille des ganglions mais sa spécificité diminue au contraire avec celle-ci (50). Cela permet ainsi de ne pas récuser une prise en charge chirurgicale devant de simples atteintes inflammatoires.

C. Apport de la TEP dans le bilan d'extension à distance

La TEP est un atout majeur pour l'étude à distance grâce à sa façon de réaliser une cartographie complète de la dissémination tumorale.

Entre 10 et 29% des patients se voient découvrir des lésions métastatiques inconnues sur le bilan d'extension morphologique classique. Cela entraîne une modification du stade « M » dans 10 à 20% des cas, le plus souvent en l'augmentant, modifiant donc la prise en charge thérapeutique (51).

Il est important dans le bilan d'extension de ne pas négliger les atteintes pulmonaires secondaires, homo ou controlatérales. L'enjeu est très important car cela change la stadification : un deuxième foyer de fixation pulmonaire dans le même poumon mais dans un lobe différent classe d'emblée en stade T4 mais M1a si il est situé dans le poumon controlatéral, contre-indiquant donc à priori la prise en charge chirurgicale. La TEP est également utile pour caractériser comme non malin tout nodule pulmonaire visualisé en scanner thoracique (52).

Les anomalies surrénaliennes, fréquemment retrouvées au scanner abdominal dans le contexte de néoplasie pulmonaire, sont parfaitement caractérisables par la TEP. C'est même la meilleure indication de cette technique dans le cadre de ce bilan d'extension : l'absence de fixation du FDG par la lésion surrénalienne suspecte est fréquente et rassurante. Dans la série française déjà citée (43), la fréquence des anomalies surrénaliennes était de 28%, la sensibilité de l'examen de 88%, la spécificité de 100% et la valeur prédictive négative de 96% (les faux-positifs correspondaient à des tumeurs endocrines bénignes).

L'atteinte cérébrale, site fréquent de localisations secondaires dans le cancer broncho-pulmonaire, est difficilement caractérisable en TEP-FDG. L'IRM reste l'examen de choix avec des performances diagnostiques nettement supérieures à la TEP et au scanner cérébral. En effet, le FDG ne peut déceler avec une sensibilité suffisante les métastases cérébrales du fait de la forte consommation cérébrale en glucose. Une série rétrospective sur 273 patients a rapporté la découverte d'uniquement deux lésions cérébrales inconnues avant la TEP pour différents cancers (53).

En ce qui concerne l'atteinte osseuse, la TEP-FDG est nettement supérieure à la scintigraphie osseuse, ne trouvant aucun intérêt dans cette indication une fois la TEP réalisée.

D. Evaluation thérapeutique en TEP

La TEP est maintenant reconnue comme un outil important d'évaluation thérapeutique dans la plupart des cancers. Les premiers réels critères de réponse à la chimiothérapie sont les critères de Cheson (2007) utilisés dans l'évaluation de la réponse pour les lymphomes non hodgkiniens (54).

Les critères PERCIST sont quant à eux utilisés pour les tumeurs solides. Il s'agit d'un rapprochement entre les critères anciennement utilisés de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) et les critères radiologiques de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST).

Pour le CBNPC de nombreuses études ont montré d'excellents résultats sur le fait que le SUV et le TLG post-thérapeutiques étaient des facteurs pronostiques indépendants, supérieurs au scanner thoracique (55).

E. Suspicion de récurrence

La TEP au FDG permet également de dépister les récurrences, en particulier en cas d'apparition d'une image douteuse sur les examens d'imagerie morphologique de surveillance, ou devant la survenue de douleurs. Dans une étude réalisée sur 62 patients en 2006, initialement opérés et suspects de récurrence, la TEP avait une sensibilité de 93%, une spécificité de 89% (et une exactitude de 92%) pour détecter la récurrence. La valeur du SUV au sein de la récurrence tumorale était une fois de plus un facteur pronostic indépendant : la médiane de survie des patients présentant un SUV bas était significativement plus longue (SUV<11 = 46 mois) que chez les patients avec un SUV plus élevé (SUV>11 = 3 mois) (56).

IV. Epithelial growth factor Receptor (EGFR)

A. Gène de l'EGFR

Le gène est situé sur le bras court du chromosome 7 (7p12-13), constitué de 28 exons et code pour une protéine de 170 kDa. Les mutations sont identifiées au sein des exons 18 à 21, dans une région qui contrôle l'activité tyrosine kinase. Certaines confèrent une sensibilité d'autres une résistance aux traitements ciblés.

B. Récepteur

Ce récepteur est impliqué dans les mécanismes de signalisation intracellulaire contrôlant la croissance, la survie, la migration, l'adhésion ainsi que la différenciation cellulaire. Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire appartenant à la famille Human Epidermal Growth factor Receptor (HER), encore appelé ErbB, jouant un grand rôle dans la transduction du signal. Cette famille appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance à activité enzymatique de type tyrosine-kinase et comporte en plus de l'EGFR, trois autres récepteurs : HER2 ou C-erbB2, HER3 et HER4.

L'activation du récepteur passe par une étape primordiale : celle de l'autophosphorylation, permise par la tyrosine kinase et dépendante de l'adénosine tri-phosphate (ATP).

Le récepteur comporte trois domaines (57) :

- Un domaine extracellulaire contenant le site de liaison capable de fixer le ligand spécifique,
- Un domaine transmembranaire hydrophobe, qui permet au récepteur de rester ancré dans la membrane cytoplasmique
- Un domaine intracellulaire COOH-terminal, contenant l'activité enzymatique tyrosine kinase. Ce dernier domaine est lui-même divisé en deux parties : un petit lobe qui contient un site de liaison de l'ATP et un grand lobe qui contient

le site catalytique de l'enzyme et une extrémité riche en résidus tyrosine qui vont subir une phosphorylation.

L'activation des récepteurs EGFR se fait par dimérisation en présence de leurs ligands. En effet la fixation du ligand va entraîner l'association de deux monomères inactifs en un dimère actif qui va permettre à son tour l'autophosphorylation des résidus tyrosine au niveau de leur extrémité C-terminale, étape importante pour le recrutement et l'activation de nombreux effecteurs. L'activité biologique résulte donc de l'activité tyrosine kinase intracellulaire du récepteur.

Ces tyrosines phosphorylées servent de site d'amarrage pour un certain nombre de protéines intra-cellulaire contenant un domaine Src homology-2 (SH2), capable de reconnaître ces résidus phosphorylés. Ces protéines à domaine SH2 jouent donc un rôle central dans la transmission des signaux intracellulaires, raison pour laquelle on les retrouve dans la plupart des voies de signalisation : il s'agit du complexe Grb2/hSos qui active la protéine RAS dans la voie des RAS/MAPK et de la protéine PI3K qui phosphoryle certains lipides membranaires, aboutissant au recrutement de la kinase AKT (voie PI3K/AKT) (58).

En résumé, une simple fixation d'un ligand sur le récepteur EGFR, entraîne l'activation des voies de signalisation intracellulaires situées en aval que sont RAS/MAPK et PI3K/AKT, toutes deux impliquées dans les phénomènes de prolifération, de migration, d'adhésion et de différenciation ainsi que dans la survie cellulaire (figure 8).

Plusieurs ligands sont capables d'activer la protéine EGFR. L'EGF a été un des premiers facteurs de croissance découverts et fait partie d'une grande famille de facteurs de croissance comprenant notamment le TGF α (Transforming Growth Factor), l'AREG (amphiréguline), l' α celluline, l'épiréguline... Le TGF α et l'EGF sont des ligands spécifiques de la protéine ErbB1 ou EGFR (59). De la même façon, on distingue plusieurs types de dimères : ceux résultant de l'association de deux monomères identiques appelés homodimères et ceux résultant de l'association de deux sous-unités différentes, les hétérodimères. Le nombre de

dimères possibles ainsi que les différents types de ligands existants offrent une grande variété de signaux.

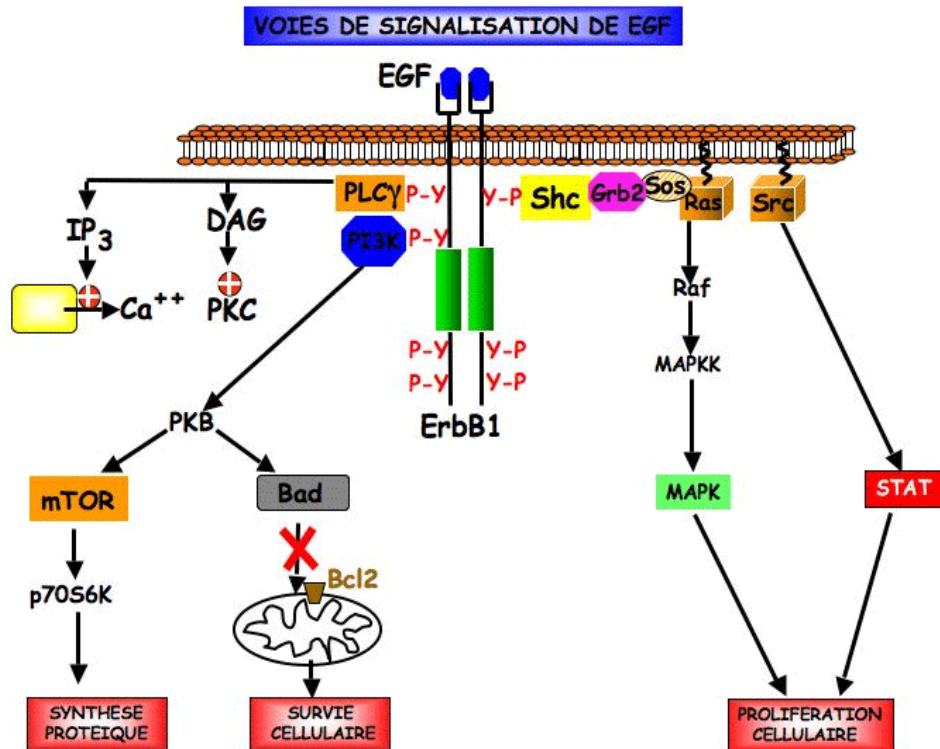


Figure 7 : Représentation schématique de la distribution de l'information issue de l'activation de l'EGFR (60)

C. Mutations

Les mutations du gène EGFR ne sont pas trouvées avec la même fréquence selon les groupes de population. Elles sont plus fréquentes chez :

- les patients atteints d'adénocarcinome
- les patients non-fumeurs
- les femmes
- les personnes d'origine asiatique (61).

La fréquence des mutations (variant en fonction des études) est de 7% chez les fumeurs et 40% chez les non-fumeurs. De même elle est de 17% chez les femmes et 6% chez les hommes, enfin elle est de 16% dans les adénocarcinomes et 3% dans les autres formes histologiques (62). Bien que le pourcentage exact en fonction de ces caractéristiques cliniques et histologiques varie dans beaucoup d'études, il est sûr que près de 10% des CBPNPC présentent une mutation du gène EGFR.

Il s'agit de mutations somatiques, c'est-à-dire acquises par les cellules cancéreuses lors du développement tumoral. L'acquisition par la cellule de cette mutation est probablement un événement causal dans la survenue de la maladie, le récepteur muté activant des voies de signalisation qui sont à l'origine d'une prolifération cellulaire accrue.

Les délétions au sein de l'exon 19 et la mutation ponctuelle L858R de l'exon 21, représentant à elles seules 85% des mutations de l'EGFR, confèrent une grande sensibilité aux anti-EGFR. En revanche certaines mutations entraînent des résistances au traitement ciblé. Les résistances primaires sont associées à plusieurs types de mutations ponctuelles ou à des insertions rares situées au niveau de l'exon 18 ou 20. Les résistances secondaires apparaissent dans les 9 mois après observation d'une réponse clinique initiale sous traitement. Elles correspondent à la sélection d'un clone tumoral qui a développé des mécanismes de résistance (63, 64).

Etant impliqué dans la régulation de la prolifération cellulaire, on comprend facilement que tout déséquilibre dans le système EGFR/ligand entraînant une augmentation du signal peut conduire à une transformation néoplasique. Des dérégulations du système EGFR sont retrouvées dans de nombreuses autres tumeurs.

Plusieurs mécanismes sont à l'origine de la dérégulation de l'EGFR :

- La surexpression des ligands : EGF bien sûr mais également TGF α et AREG. Ces ligands sont surexprimés de manière autocrine par la tumeur responsable d'une stimulation permanente du récepteur.

- La surexpression de l'EGFR : Près de 60 à 80% des CBPNPC surexpriment le récepteur à la surface des cellules. Cette surexpression peut être due à une amplification génique ou encore des modifications post-traductionnelles. Il a été montré que dans le cancer du poumon non à petites cellules la surexpression de l'EGFR est associée à une plus grande incidence des métastases ganglionnaires et à un mauvais pronostic (65).
- Des mutations (activatrices) de l'EGFR : Des mutations du gène de l'EGFR sont retrouvées de façon fréquente dans les cancers humains (66). Ces mutations peuvent toucher le domaine extracellulaire ou le domaine intracellulaire et donc le domaine tyrosine kinase. Ces différentes mutations conduisent notamment à une autophosphorylation du récepteur et ainsi une activation constitutive de ce dernier.
- La régulation défectueuse de l'EGFR : La régulation du récepteur est un mécanisme par lequel la signalisation de l'EGFR est atténuée. Elle implique l'internalisation et la dégradation du récepteur qui peuvent par diverses mutations être abolies responsable d'une signalisation aberrante de l'EGFR (67).

D. Une thérapie ciblée dans le cancer du poumon non à petites cellules : les anti-EGFR

L'importante implication de l'EGFR dans la prolifération cellulaire et tumorale en fait une cible privilégiée. Deux familles de traitement existent :

- Les anticorps monoclonaux, représentés par le cetuximab (ERBITUX®) et le panitumumab (VECTIBIX®), qui inhibent de façon compétitive la fixation du ligand. Ces traitements n'ont pas l'AMM pour la prise en charge du cancer du poumon.
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR, représentés notamment par le gefitinib (IRESSA®) et l'erlotinib (TARCEVA®) qui inhibent l'activité tyrosine kinase du récepteur.

Nous ne parlerons ici que des inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR et plus précisément du géfitinib et de l'erlotinib étudiés dans ce travail.

Les ITK agissent en se fixant sur la poche ATP du récepteur empêchant ainsi la fixation réversible ou irréversible de l'ATP et donc la phosphorylation de l'EGFR et les cascades de phosphorylation en aval.

Le Géfitinib (Iressa®) a obtenu l'AMM en Europe en juin 2009.

Il fait partie de la liste I, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un médicament soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Selon l'HAS 2009, le géfitinib est indiqué chez les adultes dans le traitement du CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

L'Erlotinib (Tarceva®) a quant à lui obtenu l'AMM européenne en septembre 2005 dans le cancer du poumon non à petites cellules. Il peut également être associé à la gemcitabine dans le traitement des cancers pancréatiques métastatiques depuis 2007. Il fait également partie de la liste I.

Selon l'HAS 2011, l'erlotinib est :

- indiqué en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

- indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC chez les patients avec une maladie stable après 4 cycles d'une première ligne de chimiothérapie standard à base de sels de platine.

- indiqué dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

Selon l'AMM, la recherche de mutations doit être réalisée dans les CBNPC stade IIIb/IV avant tout traitement par anti-EGFR en première ligne. Cette recherche est donc effectuée en priorité chez :

- Les non/anciens fumeurs, les adénocarcinomes, les femmes et les asiatiques
- Les malades non éligibles pour une chimiothérapie (PS>2, comorbidités).

Hormis les études IDEAL1 et 2 mentionnées plus haut (chapitre prise en charge thérapeutique des cancers broncho-pulmonaires), de nombreux autres essais cliniques prospectifs et randomisés ont validé le concept d'utilisation des ITK spécifiquement chez les patients dont la tumeur broncho-pulmonaire est porteuse de mutation de l'EGFR. Contrairement aux premières études conduites chez des patients non sélectionnés, ces essais ont démontré un bénéfice significatif en termes de taux de réponse et de survie sans progression avec le géfitinib, par rapport à la chimiothérapie standard.

En l'absence de mutation EGFR dans le tissu tumoral, l'utilisation du géfitinib est en revanche délétère par rapport à la chimiothérapie. Ces données illustrent la nécessité de sélection des patients sur la base des caractéristiques moléculaires de la tumeur pour utiliser de façon efficace les thérapies ciblées spécifiques d'une voie de signalisation cellulaire. C'est pour cette raison que la recherche des mutations de l'EGFR a été intégrée en 2009 comme un standard de prise en charge des adénocarcinomes broncho-pulmonaires métastatiques (68).

Comme énoncé plus haut, des résistances secondaires peuvent faire leur apparition au cours des traitements par ITK. C'est le cas par exemple de la mutation T790M, correspondant à un changement d'acides aminés en position 790 dans EGFR, avec une thréonine (T) remplacée par une méthionine (M). Cette mutation se produit au sein de l'exon 20, qui code pour une partie du domaine kinase. Elle est présente chez plus de 50% des patients ayant développé une résistance acquise aux inhibiteurs de tyrosine kinase (69). Avec les techniques de recherche conventionnelles, la mutation T790M est rarement retrouvée (<5%) dans les tumeurs mutées EGFR de patients non traités et correspond en règle à une efficacité diminuée des ITK (70).

Tous les malades sous ITK auront à un moment donné une lésion qui échappera au traitement même si celle-ci apparaît « inactive » sur les examens TEP de réévaluation. Les facteurs de risque de récurrence ou de rechute sont encore mal connus à la fois sur le plan clinique et paraclinique. L'objectif de notre étude est donc de rechercher si des paramètres métaboliques (SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV et TLG) pourraient être des facteurs prédictifs de rechute de ces lésions chez des patients traités par ITK pour cancer broncho-pulmonaire stade IV.

Matériels et méthodes

I. Population et traitements

Cette étude rétrospective a été réalisée entre mars 2011 et décembre 2015 au CHRU de Lille.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire
- stade IV, c'est-à-dire métastatiques avec atteintes secondaires cérébrales, surrénaliennes, osseuses...
- avec mutation du gène EGFR
- traités par un ITK (erlotinib ou géfitinib) en traitement de première intention, instauré après la première TEP du bilan pré-thérapeutique
- ayant eu une TEP avant et après mise en route du traitement par ITK

L'erlotinib et le géfitinib étaient tous deux administrés per os à la dose de 150 et 250 mg respectivement. Le traitement était pris quotidiennement, jusqu'à progression tumorale, où il était alors interrompu.

A noter que seul un patient a été traité par de l'erlotinib en première intention. Dans les 13 patients traités par du géfitinib, deux ont eu comme effet secondaire une toxicité hépatique ayant nécessité un remplacement par l'erlotinib.

Trois patients au début de l'étude sont en situation de récurrence métastatique d'une maladie initialement focale traitée par chirurgie ou radio-chimiothérapie complémentaire. En effet, un patient a été opéré 20 mois plus tôt de son primitif pulmonaire avant de récidiver sur le plan local et cérébral, un autre opéré 26 mois avant de rechuter de façon diffuse et enfin le dernier a été traité par radio-chimiothérapie (taxotère et cisplatine) 13 mois plus tôt avec une reprise de la maladie également sur le plan local et cérébral.

II. TEP au 18F-FDG

L'ensemble des examens TEP était réalisé à l'hôpital Claude Huriez au CHRU de Lille sur l'appareil TEP-TDM Discovery Rx de General Electric.

L'activité injectée était de l'ordre de 3,7 MBq/Kg de 18-FDG. Les patients étaient à jeun depuis au moins 6 heures avec pour objectif une glycémie inférieure à 1,8 g/L et l'acquisition était réalisée après 60 minutes de repos en position assise.

Une acquisition TDM était effectuée en première partie, permettant d'effectuer une correction d'atténuation, sans injection de produit de contraste (16 barrettes, incrément de 3.27 mm, épaisseur de coupe de 3.75 mm, pitch 0.8, matrice 512 x 512, 120-140 kV, 140 mA) suivie de l'acquisition TEP du crâne jusqu'au pubis correspondant en moyenne à 7-9 pas de 18 cm pendant 2 minutes chacun. La reconstruction était permise grâce à un algorithme itératif de type OSEM (2 itérations et 21 sous-ensembles).

Une première TEP était réalisée avant l'initiation de la thérapie et un deuxième examen était ensuite pratiqué en cours de traitement, selon le même protocole pour évaluer la réponse thérapeutique aux ITK.



III. Analyse de la TEP

Afin de réaliser une étude par « lésion », toutes les lésions de chaque patient ont été recueillies par une seule et même personne (AA) pour être analysées selon les différents paramètres métaboliques : SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV et le TLG ainsi que leur variation sous traitement appelée Delta : Δ . Le recueil de ces paramètres a été réalisé grâce au logiciel Open Source Osirix®, permettant de définir un

volume d'intérêt grâce à un algorithme de segmentation de voisinage mesurant ainsi le volume métabolique. En cas de doute sur l'existence d'une lésion ou de difficulté sur le contourage, un avis était demandé à un médecin thésé (DB). La segmentation de ces volumes d'intérêt a été effectuée en utilisant un seuil fixe de $SUV \geq 2.5$ g/ml.

Le SUV_{max} , SUV_{mean} et le MTV étaient donc mesurés dans chacun de ces volumes d'intérêt. Le TLG était calculé selon la formule :

$$TLG (g) = SUV_{mean} (g/ml) \times MTV (ml).$$

Une étude par « patient » a également été effectuée en calculant les TLG, MTV, ΔMTV et ΔTLG « corps entier » et « T » (tumeur primitive), en utilisant le seuil de segmentation à 2.5 ainsi qu'un deuxième seuil correspondant à un pourcentage à 50% du SUV_{max} .

A noter que les lésions cérébrales n'ont pas été étudiées : la TEP ne faisant pas partie comme énoncé plus haut du bilan de ces lésions et la fixation physiologique du cerveau perturbe toutes analyses objectives.

IV. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par l'unité de Biostatistiques de la Plateforme d'Aide Méthodologique du CHRU de Lille, à l'aide du logiciel SAS, version 9.4. Le niveau de significativité des tests a été fixé à 5%.

Deux analyses ont été effectuées pour étudier les relations entre les paramètres métaboliques TEP (mesurés à la première et à la seconde TEP après l'initiation du traitement) et la rechute tumorale, une première au niveau « patient » et une deuxième au niveau « cible ». Compte-tenu de leurs distributions non-gaussiennes, les paramètres TEP ont été analysés comme des variables qualitatives selon des seuils basés sur les distributions (en médiane ou en tertile).

Pour l'analyse par patient, le délai de rechute a été décrit selon les sous-groupes de patients définis par les médianes des paramètres métaboliques par la

méthode d'analyse de survie de Kaplan-Meier (l'événement étant la rechute d'une cible impliquant un changement de traitement), avec comme date d'origine la date de la première ou de la seconde TEP. Cette partie reste exploratoire au vue du nombre de sujets étudiés (n=14).

L'analyse au niveau des cibles a été effectuée en considérant celles qui ont rechuté comme des cas, celles qui n'ont pas rechuté comme des contrôles. Afin d'apparier les cas et les contrôles, seuls les patients avec au moins deux cibles, dont une qui a rechuté et une qui n'a pas rechuté ont été inclus dans l'analyse. Les paramètres métaboliques TEP ont été comparés entre les deux groupes de cibles en utilisant un modèle linéaire mixte généralisé pour tenir compte de l'appariement des groupes en incluant un effet patient aléatoire. Les rapports des côtes (odds ratio) de rechute associés aux paramètres TEP catégorisés en sous-groupes ont été calculés à partir du modèle linéaire mixte généralisés pour décrire la taille des associations (effect-size) ainsi que les intervalles de confiance à 95%.

Résultats

I. Analyse des patients

A. Caractéristiques des patients

14 patients avec une mutation activatrice du gène EGFR ont été inclus dans cette étude rétrospective réalisée au CHRU de Lille. L'âge moyen était de 65 ans (+/- 14) et 57% des patients étaient de sexe masculin. Les principales caractéristiques cliniques et démographiques sont résumées dans le tableau 6. La médiane de la survie globale et de la survie sans progression étaient de 561.5 jours et 287.5 jours respectivement avec 5 patients en vie à la fin de l'étude. Le délai moyen entre la réalisation de la première TEP et l'instauration du traitement était de 43 jours et celui entre les deux examens de 142 jours.

A noter qu'il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative sur la survie sans progression en fonction du sexe ($p=0.125$).

Caractéristiques	Valeurs
Age (moy +/- DS)	65 +/-14
Sexe : ratio H/F	8/6
Patient métastatique osseux	7
Patient métastatique hépatique	2
Patient métastatique surrénalien	2
Patient métastatique cérébral	9
Délai en jours entre la TEP initiale et instauration du traitement (moy +/- DS)	43 +/-28
Délai en jours entre les deux TEP (moy +/- DS)	142 +/-53
Délai en jours entre instauration du traitement et la TEP de suivi (moy +/- DS)	100 +/-62

Tableau 5 : Caractéristiques générales des patients

B. Caractéristiques des examens TEP

Au total, 28 examens TEP ont été étudiés : 14 examens avant la mise en route du traitement et 14 examens après.

L'activité moyenne injectée était de 3.8 MBq/Kg (min-max : 3.1-4.5 MBq/Kg) lors des examens pré-thérapeutiques et d'évaluation. Le délai moyen injection-acquisition était de 75 minutes (59-100 min) pour les TEP avant mise en route du traitement et de 73 minutes (46-110 min) pour les TEP de suivi.

C. Evaluation des paramètres métaboliques de la TEP avant instauration du traitement (Cf. tableau annexe 1)

Les patients étaient séparés en deux groupes équivalents en fonction de la valeur médiane du paramètre métabolique étudié permettant de réaliser une analyse sur la survie sans progression.

1. MTV corps entier avec les deux segmentations

Deux groupes de patients ont donc été constitués en fonction de la valeur médiane des résultats du MTV :

- Avec la segmentation à 2.5, 7 patients présentaient un volume métabolique faible entre 1.2 et 42 ml et 7 autres un volume métabolique élevé entre 42 et 320.6 ml.
- Avec la segmentation à 50%, 7 patients avaient un volume métabolique entre 0.1 et 14 ml et 7 autres entre 14 et 232.2 ml.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes sur la survie sans progression avec ces deux segmentations ($p=0.70$ et $p=0.74$).

2. TLG corps entier avec les deux segmentations

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la valeur médiane de leur TLG :

- Avec la segmentation à 2.5, 7 patients présentaient un TLG faible compris entre 3.9 et 173 g et les 7 autres un TLG élevé entre 173 et 1890 g.
- Avec la segmentation à 50%, le groupe faible TLG avait des valeurs comprises entre 0.1 et 85 g et le groupe élevé entre 85 et 939.5 g.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes sur la survie sans progression avec ces deux segmentations ($p=0.74$ pour les deux).

3. MTV « T » avec la segmentation à 2.5

Un patient en situation de récurrence métastatique sans primitif (opéré 26 mois plus tôt) a été exclu de l'analyse. Deux groupes de patients ont également été réalisés en fonction du MTV de la masse tumorale primitive :

- 7 patients avaient un MTV « T » faible entre 0.6 et 15 ml
- 6 patients avaient un MTV « T » élevé entre 15 et 247.1 ml.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes sur la survie sans progression ($p=0.06$).

4. TLG « T » avec la segmentation à 2.5

Le même patient que précédemment a été exclu de l'analyse. Deux groupes de patients ont été effectués en fonction du TLG de la masse tumorale primitive :

- 6 patients avaient un TLG « T » faible entre 1.8 et 61 g
- 7 patients un TLG « T » élevé entre 61 et 994 g.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes sur la survie sans progression ($p=0.24$).

D. Evaluation des paramètres métaboliques de la TEP de suivi

Pour l'ensemble des paramètres métaboliques, une valeur de 0.1 et non de 0 était utilisée lorsque la lésion n'était plus mesurable, afin de pouvoir calculer quantitativement les variations de SUV.

Un patient (patient n°2 : tableau annexe 1) ayant progressé dès la TEP de suivi a été exclu des analyses portant sur les paramètres quantitatifs de la TEP2.

1. MTV corps entier avec les deux segmentations

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la valeur médiane du MTV.

Avec la segmentation à 2.5 :

- 6 patients avaient des valeurs faibles comprises entre 0.1 et 5 ml
- 7 patients avaient des valeurs élevées comprises entre 5 et 86.4 ml.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour ces deux groupes de patients sur la survie sans progression ($p=0.09$).

Avec la segmentation à 50% :

- 7 patients présentaient un MTV non mesurable à moins de 0.1 ml
- 6 patients présentaient un MTV mesurable entre 1.7 et 43.4 ml.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre ces deux groupes de patients : la médiane de survie sans progression dans le groupe MTV non mesurable était de 354 jours et celle dans le groupe MTV mesurable de 184 jours ($p=0.03$).

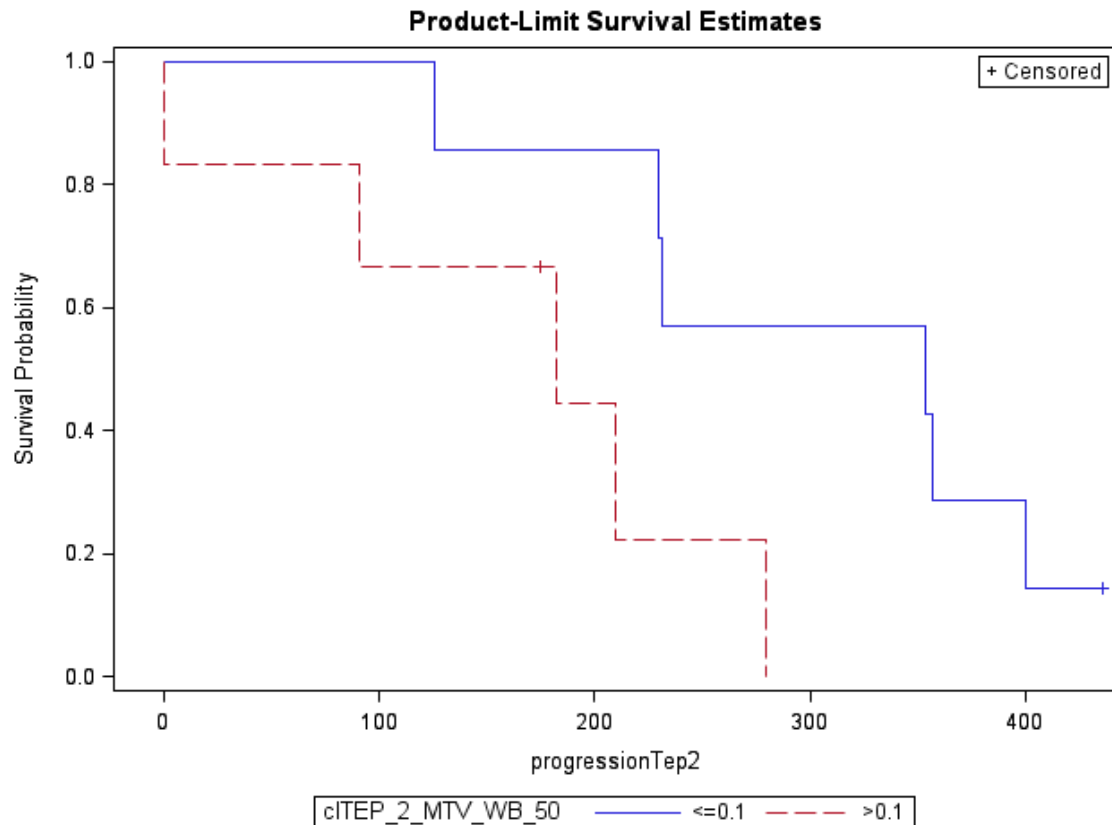


Figure 8: Courbes de la survie sans progression en fonction du paramètre métabolique MTV corps entier sur la TEP de suivi (segmentation à 50%)

2. TLG corps entier avec les deux segmentations

Deux groupes de patients ont été réalisés en fonction de la valeur médiane de leur TLG.

Avec la segmentation à 2.5 :

- 6 patients présentaient un TLG faible compris entre 0.1 et 17 g
- 7 patients présentaient un TLG élevé compris entre 17 et 346.4 g.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence pour ces deux groupes de patients sur la survie sans progression ($p=0.09$).

Avec la segmentation à 50% :

- 7 patients avaient un TLG non mesurable à moins de 0.1 g
- 6 patients avaient un TLG mesurable, compris entre 5.8 et 216.9 g.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre ces deux groupes : la médiane de la survie sans progression dans le groupe TLG non mesurable était de 354 jours et celle dans le groupe TLG mesurable de 184 jours ($p=0.03$).

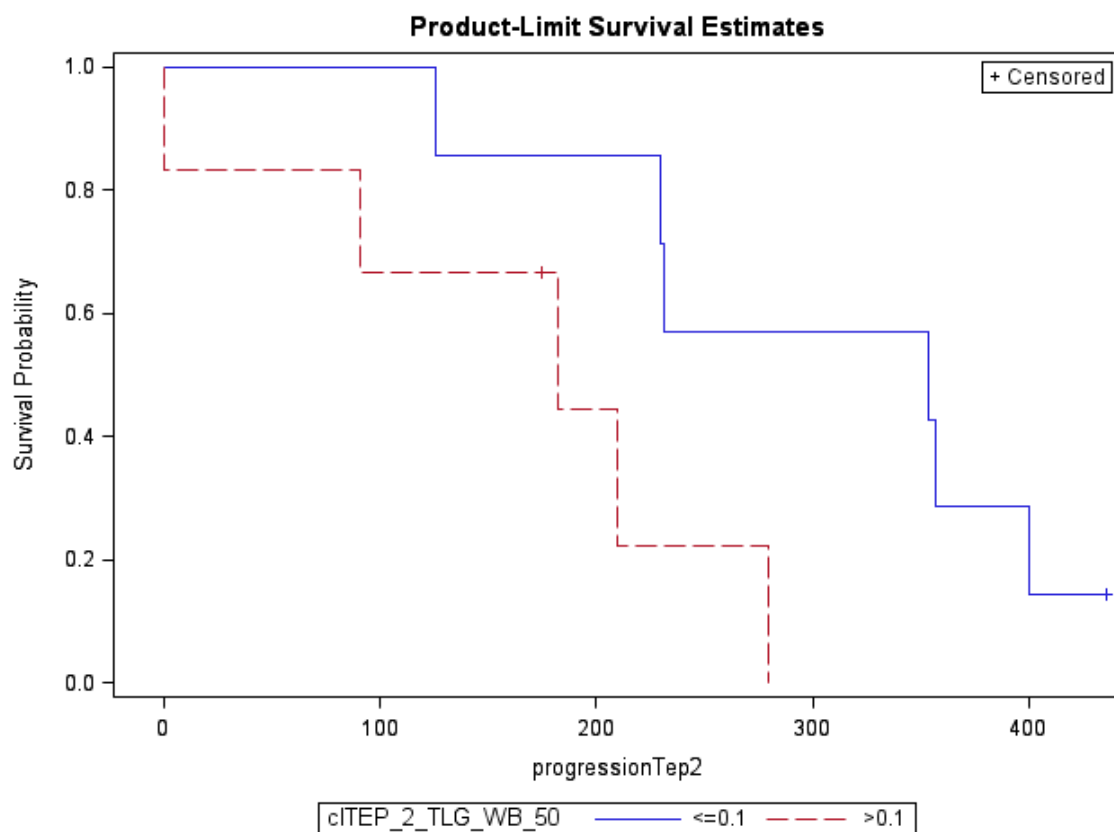


Figure 9: Courbes de la survie sans progression en fonction du paramètre métabolique TLG corps entier sur la TEP de suivi (segmentation à 50%)

3. Δ MTV corps entier avec les deux segmentations

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de leur Δ MTV.

Avec la segmentation à 2.5 :

- 6 patients avaient un Δ MTV compris entre -89 et -99,8%
- 7 patients avaient un Δ MTV compris entre -4 et -89%.

Avec la segmentation à 50% :

- 6 patients avaient un Δ MTV compris entre -94 et -99.3%
- 7 patients avaient un Δ MTV compris entre -15 et -94%.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes sur la survie sans progression avec ces deux segmentations ($p=0.76$ et $p=0.71$).

4. Δ TLG corps entier avec les deux segmentations

Deux groupes de patients ont été effectués en fonction du Δ TLG.

Avec la segmentation à 2.5 :

- 7 patients présentaient un Δ TLG entre -93 et -99.9%
- 6 patients présentaient un Δ TLG entre -1.8 et -93%.

Avec la segmentation à 50% :

- 7 patients avaient un Δ TLG compris entre -97 et -99%
- 6 patients avaient un Δ TLG compris entre -10.5 et -97%.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes sur la survie sans progression avec ces deux segmentations ($p=0.64$ et $p=0.87$).

II. Analyse des lésions

A. Caractéristiques des lésions

106 lésions ont été répertoriées sur la TEP avant mise en route du traitement. Afin d'analyser quelles étaient les caractéristiques métaboliques des lésions qui avaient le plus grand risque de progresser ou d'échapper au traitement, nous avons dû garder uniquement les patients présentant au moins deux cibles dont une en progression et une sans progression. Ainsi sur la première TEP, 91 cibles sur 9 patients ont donc été analysées dont 23 qui ont un moment donné échappé au traitement et de nouveau progressé.

Pour la TEP de suivi sous ITK, le même patient que précédemment a été retiré de l'analyse pour les raisons expliquées plus haut : 89 cibles ont donc été analysées. Sur ces 89 cibles, 22 progresseront dont 15 qui étaient encore actives sur la deuxième TEP.

B. Evaluation des paramètres métaboliques de la TEP avant instauration du traitement (Cf. tableau annexe 2)

1. *Etude en trois groupes : SUV_{max} faibles, intermédiaires et élevés*

Trois groupes de lésions ont été effectués en fonction du SUV_{max} :

- Dans le groupe faible, 33 lésions avaient des SUV inférieurs à 5 g/ml.
- Dans le groupe intermédiaire, 28 lésions avaient des SUV compris entre 5 et 7.1 g/ml.
- Dans le groupe élevé, 30 lésions avaient des SUV supérieurs à 7.1 g/ml.

Une différence statistiquement significative était mise en évidence sur le risque de rechute entre le groupe SUV_{max} élevé par rapport au groupe SUV_{max} faible (OR 5.3 IC95% [1.20-23.49] et $p=0.02$). Une relation dose-effet

était également mise en évidence en fonction de la valeur du SUV_{max} (p de tendance = 0.02).

Valeur SUV_{max} (g/ml)	OR (IC 95%)	p	p de tendance
≤ 5	1.0 (référence)	-	0.027
5-7.1	2.3 (0.52-10.52)	0.27	
≥ 7.1	5.3 (1.20-23.49)	0.028	

Tableau 6 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son SUV_{max}

2. Etude en trois groupes : SUV_{mean} faibles, intermédiaires et élevés

Trois groupes de lésions ont été réalisés en fonction de leur SUV_{mean} :

- Dans le groupe faible, 32 lésions avaient des SUV inférieurs à 3.2 g/ml.
- Dans le groupe intermédiaire, 30 lésions avaient des SUV compris entre 3.2 et 4 g/ml.
- Dans le groupe élevé, 29 lésions avaient des SUV supérieurs à 4 g/ml.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur le risque de rechute entre ces trois groupes.

Valeur SUV_{mean} (g/ml)	OR (IC 95%)	p	p de tendance
≤ 3.2	1.0 (référence)	-	0.056
3.2-4	2.6 (0.59-10.87)	0.201	
≥ 4	4.5 (0.97-20.61)	0.053	

Tableau 7 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son SUV_{mean}

3. Etude en trois groupes : MTV faibles, intermédiaires et élevés

Trois groupes de lésions ont été effectués en fonction de leur MTV :

- Dans le groupe faible, 31 cibles avaient des MTV à peine mesurables, inférieurs à 1.66 ml.
- Dans le groupe intermédiaire, 30 lésions avaient des MTV allant de 1.66 à 6.26 ml.
- Dans le groupe élevé, 30 lésions avaient des MTV supérieurs à 6.26 ml.

Une différence statistiquement significative était mise en évidence sur le risque de rechute entre le groupe MTV élevé par rapport au groupe MTV faible (OR 4.6 IC95% [1.18-17.58] et $p=0.02$). Une relation dose-effet était également mise en évidence en fonction de la valeur du MTV (p de tendance = 0.02).

Valeur MTV (ml)	OR (IC 95%)	p	p de tendance
≤ 1.66	1.0 (référence)	-	0.027
1.66-6.26	1.9 (0.46-7.52)	0.38	
≥ 6.26	4.6 (1.18-17.58)	0.028	

Tableau 8 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son MTV

4. Etude en trois groupes : TLG faibles, intermédiaires et élevés

Trois groupes de lésions ont été réalisés en fonction de leur TLG :

- Dans le groupe faible, 31 cibles avaient des TLG inférieurs à 4.9 g
- Dans le groupe intermédiaire, 30 lésions avaient des TLG compris entre 4.9 et 24.4 g
- Dans le groupe élevé, 30 lésions avaient des TLG supérieurs à 24.4 g.

Une différence statistiquement significative était mise en évidence sur le risque de rechute entre le groupe TLG élevé par rapport au groupe TLG faible (OR 4.4 IC95% [1.14-16.88] et $p=0.03$). Une relation dose-effet était encore une fois démontrée en fonction de la valeur du TLG (p de tendance = 0.03).

Valeur TLG (g)	OR (IC 95%)	p	p de tendance
≤ 4.9	1.0 (référence)	-	0.031
4.9-24.4	1.9 (0.47-7.67)	0.32	
≥ 24.4	4.4 (1.14-16.88)	0.032	

Tableau 9 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son TLG

C. Evaluation des paramètres métaboliques de la TEP de suivi

D'un point de vue descriptif, sur les 28 lésions encore métaboliquement actives sur la TEP de suivi, 15 ont à un moment donné échappé au traitement, contrairement aux 61 lésions « éteintes » où seulement 7 se sont réactivées.

1. Etude en deux groupes en fonction du SUV_{max}

Deux groupes de lésions ont été effectués en fonction du SUV_{max} résiduel sur la TEP de suivi :

- Le groupe 1 comprenait 61 lésions avec un SUV_{max} non mesurable (≤ 0.1 g/ml)
- Le groupe 2 présentait toutes les lésions encore actives (28 lésions).

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le risque de rechute entre les deux groupes (OR 9.6 IC95% [2.84-32.30] et $p=0.0004$).

Valeur SUV _{max} (g/ml)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
≤ 0.1	1.0 (référence)	-
> 0.1	9.6 (2.84-32.30)	0.0004

Tableau 10 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son SUV_{max} sur la TEP d'évaluation

2. Etude en deux groupes en fonction du SUV_{mean}

Deux groupes de lésions ont été réalisés en fonction du SUV_{mean} résiduel sur la TEP de suivi :

- Le groupe 1 comprenait les 61 lésions avec un SUV_{mean} non mesurable (≤0.1 g/ml)
- Le groupe 2 comprenait les 28 lésions encore actives.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le risque de rechute entre les deux groupes (OR 9.6 IC95% [2.84-32.30] et $p=0.0004$).

Valeur SUV _{mean} (g/ml)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
≤ 0.1	1.0 (référence)	-
> 0.1	9.6 (2.84-32.30)	0.0004

Tableau 11 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son SUV_{mean} sur la TEP d'évaluation

3. Etude en deux groupes en fonction du MTV

Deux groupes de lésions ont été effectués en fonction du MTV résiduel :

- Le groupe 1 comprenait 62 lésions inactives
- Le groupe 2 comprenait les 27 lésions encore actives.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le risque de rechute entre les deux groupes (OR 8.3 IC95% [2.47-27.91] et $p=0.0008$).

Valeur MTV (ml)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
≤ 0.1	1.0 (référence)	-
> 0.1	8.3 (2.47-27.91)	0.0008

Tableau 12 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son MTV sur la TEP d'évaluation

4. Etude en deux groupes en fonction du TLG

Deux groupes de lésions ont été réalisés en fonction du TLG résiduel :

- Le groupe 1 comprenait les 61 lésions non mesurables
- Le groupe 2 comprenait les 28 autres lésions encore détectables.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le risque de rechute entre les deux groupes (OR 9.6 IC95% [2.84-32.30] et $p=0.0004$).

Valeur TLG (g)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
≤ 0.1	1.0 (référence)	-
> 0.1	9.6 (2.84-32.30)	0.0004

Tableau 13 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son TLG sur la TEP d'évaluation

5. Etude en deux groupes en fonction du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$

Deux groupes de lésions ont été effectués en fonction de leur réponse au traitement avec le paramètre métabolique SUV_{max} :

- 43 lésions présentaient un $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} \geq 97.6\%$
- 46 lésions présentaient un $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 97.6\%$.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le risque de rechute entre les deux groupes (OR 3.9 IC95% [1.25-12.59] et $p=0.02$).

Valeur $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ (%)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
≥ 97.6	1.0 (référence)	-
< 97.6	3.9 (1.25-12.59)	0.02

Tableau 14 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$

6. Etude en deux groupes en fonction du $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$

Deux groupes de lésions ont été réalisés en fonction de leur réponse au traitement avec le paramètre métabolique SUV_{mean} :

- 40 lésions avaient un $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}} \geq 96.8\%$
- 49 lésions avaient un $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}} < 96.8\%$.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence sur le risque de rechute entre les deux groupes (OR 3.2 IC95% [1.02-10.33] et $p=0.04$).

Valeur $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$ (%)	OR (IC 95%)	p
≥ 96.8	1.0 (référence)	-
< 96.8	3.2 (1.02-10.33)	0.04

Tableau 15 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son $\Delta\text{SUV}_{\text{mean}}$

7. Etude en deux groupes en fonction du ΔMTV

Deux nouveaux groupes de lésions ont été créés en fonction de leur réponse au traitement avec le paramètre métabolique MTV :

- 46 lésions présentaient un $\Delta\text{MTV} \geq 92\%$
- 43 lésions présentaient un $\Delta\text{MTV} < 92\%$

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes sur le risque de rechute des lésions en fonction du ΔMTV (OR 1.9 IC95% [0.65-5.66] et $p=0.23$).

Valeur Δ MTV (%)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
≥ 92	1.0 (référence)	-
< 92	1.9 (0.65-5.66)	0.23

Tableau 16 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son Δ MTV

8. Etude en deux groupes en fonction du Δ TLG

Deux groupes de lésions ont été constitués en fonction de la réponse de celles-ci au traitement :

- 44 lésions avaient un Δ TLG $\geq 97\%$
- 45 lésions avaient un Δ TLG $< 97\%$

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre ces deux groupes sur le risque de rechute des lésions en fonction du Δ TLG (OR 2.1 IC95% [0.71-6.25] et $p=0.17$).

Valeur Δ TLG (%)	OR (IC 95%)	<i>p</i>
≥ 97	1.0 (référence)	-
< 97	2.1 (0.71-6.25)	0.17

Tableau 17 : Résultats sur le risque de rechute de la lésion en fonction de son Δ TLG

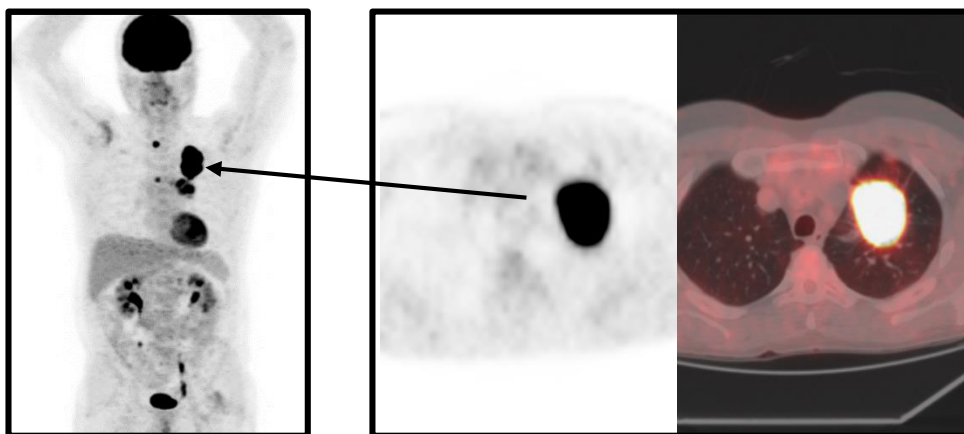


Figure 10 : TEP initiale. Patient présentant une tumeur pulmonaire lobaire supérieure gauche avec atteinte ganglionnaire et à distance. Hypermétabolisme intense et homogène de la masse (SUV_{max} 21.4 g/ml)

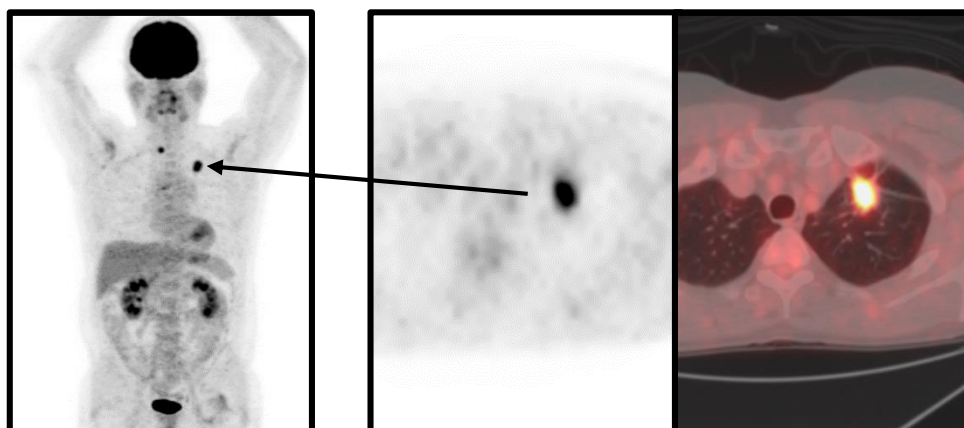


Figure 11 : TEP d'évaluation. Réponse partielle : diminution en taille et en intensité de l'hypermétabolisme de la masse pulmonaire (SUV_{max} 9.1 g/ml)

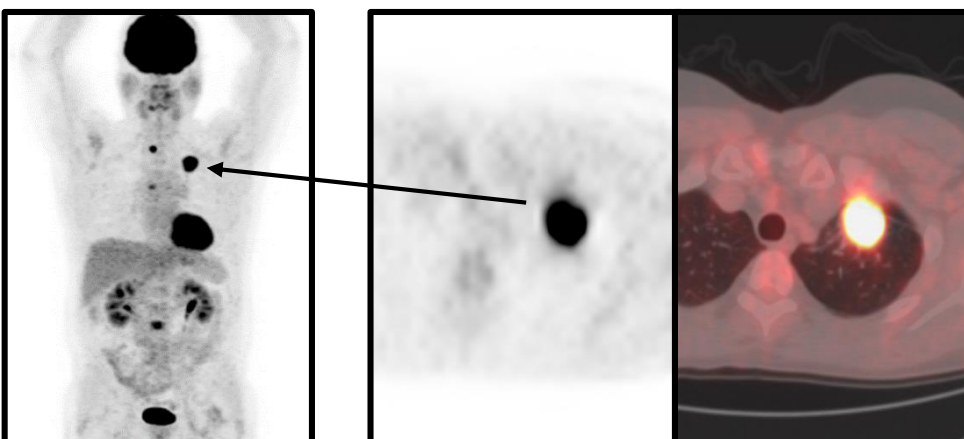


Figure 12 : TEP de suivi. Reprise évolutive de la maladie : progression de la masse pulmonaire primitive (SUV_{max} 21.3 g/ml) ainsi que des deux lésions métastatiques qui n'avaient pas totalement disparu sur la TEP d'évaluation

Discussion

I. Considérations méthodologiques

A. Population étudiée

La principale critique que l'on puisse émettre d'un point de vue méthodologique est qu'il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective avec tous les biais de recueil que cela comporte.

De plus, bien que comportant 27 TEP analysées avec 106 lésions répertoriées, seuls 14 patients ont été inclus dans l'étude. Avec ce faible nombre de patients, les résultats obtenus sur la survie sans progression ne sont que descriptifs et aucune analyse sur la survie globale n'a pu être effectuée étant donné le peu d'événements survenus (9 décès sur 14 patients). En revanche, les résultats significatifs obtenus sur l'étude des paramètres métaboliques des lésions sur le risque de rechute de celles-ci en font des facteurs prédictifs importants.

Le faible effectif de l'étude est lié à des critères d'inclusion volontairement limitants afin d'obtenir une population homogène et de se rapprocher le plus possible d'une catégorie de patients nécessitant de nos jours un traitement personnalisé. En Asie, près de 40% des adénocarcinomes pulmonaires présentent une mutation activatrice de l'EGFR, soit un pourcentage quatre fois plus important que dans notre population. A notre connaissance, l'étude semblant être la plus homogène et comprenant le plus grand nombre de patients inclus a été réalisée par des sud-coréens de 2007 à 2012. Elle incluait 75 patients (64 adénocarcinomes, 1 épidermoïde, 1 carcinome pléiomorphe et 9 non spécifiés) tous mutés EGFR et traités par du géfitinib en première intention (71). Une autre étude réalisée en Italie, avait enrôlé 53 patients traités par de l'erlotinib après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie mais seulement 4 patients présentaient une mutation activatrice du gène EGFR (72).

Il est vrai que dans notre expérience trois patients sont en situation de récurrence métastatique un voire deux ans après la maladie initiale. Néanmoins ces malades étaient initialement à un stade localisé et ont donc bénéficié d'un traitement chirurgical ou d'une radio-chimiothérapie complémentaire, nous avons donc considéré que cela n'avait pas entraîné la sélection de clones dans leur maladie métastatique. De plus, deux patients notamment celui ayant eu la radio-chimiothérapie complémentaire ont été exclus de l'analyse « lésions » car ceux-ci ne présentaient qu'une seule cible.

B. Examens TEP

La TEP au 18F-FDG, comme énoncé plus haut, (p.32) est un outil important de l'évaluation thérapeutique. Cependant, il n'existe pas à ce jour, contrairement à la chimiothérapie, de consensus sur le délai de réalisation de la TEP de suivi chez des patients traités par ITK. Certaines études ont tenté de démontrer l'intérêt d'effectuer une TEP de façon très précoce, seulement 2 jours après la mise en route du traitement (72, 73) voire 7 ou 14 jours (74) afin de prédire la survie globale et sans progression ainsi que la probabilité de réponse des lésions en fonction des premiers changements métaboliques de celles-ci : une étude récente de 2011 réalisée chez des patients de stade IV démontrait que la survenue d'une réponse thérapeutique métabolique partielle sur une TEP-TDM effectuée sept jours après le début du traitement par Erlotinib était prédictive d'une survie sans progression plus longue ($p = 0.02$) et d'une meilleure survie globale ($p=0.04$) (75).

D'autres études estiment qu'il faut attendre un délai plus long, de 3 à 6 mois pour éviter les fausses non-réponses (76).

Dans notre étude le délai instauration du traitement-TEP de suivi présente une médiane de 81 jours avec des extrêmes conséquents : minimum de 36 et maximum de 258 jours, engendrant un suivi hétérogène pouvant être responsable de biais.

C. Méthodes de segmentation

En l'absence de recommandations sur la technique à adopter pour définir un volume métabolique, nous avons choisi d'utiliser deux méthodes différentes de segmentation par seuil fixe : selon un SUV_{max} à 2.5 g/ml et selon un pourcentage du SUV_{max} de la tumeur. Ces deux méthodes sont les plus courantes et les plus simples à effectuer car elles sélectionnent de façon semi-automatique les voxels dont l'intensité est supérieure à une valeur de ce SUV_{max} définie ou à un pourcentage de celui-ci. Elles ont été utilisées dans la plus grande partie des études sur le cancer du poumon (77).

Les deux seuls inconvénients de ces méthodes de segmentation sont qu'elles ne prennent pas en compte le bruit de fond péri-tumoral et qu'elles peuvent sélectionner à tort par extension des zones de fixation physiologiques (cœur, appareils urinaire et digestif...). Le fait qu'il s'agisse de méthode semi-automatique permet de s'affranchir de ce dernier point en excluant de façon manuelle les voxels inutiles.

Une autre méthode de segmentation, manuelle quant à elle, est rarement utilisée, compliquée, peu reproductible et dépend de la saturation des images : elle n'est donc pas recommandée.

D'autres techniques plus sophistiquées existent mais elles sont peu employées, nécessitant pour certaines d'entre elles une étape préalable de calibration. Il n'existe pour l'instant aucun réel consensus sur la meilleure technique à utiliser, surtout que la plupart n'ont jamais été comparées entre elles.

II. Discussion sur les résultats de l'étude

A. Analyse des patients sur la survie sans progression

Dans notre étude nous obtenons des résultats sur la survie globale et sans-progression sensiblement équivalents à ce que nous pouvons voir dans la littérature chez les patients traités par ITK. En effet, la survie globale ici est de 18,7 mois et la survie sans-progression de 9.6 mois.

En première ligne de traitement du cancer bronchique non à petites cellules, le géfitinib a été évalué dans une étude randomisée versus une chimiothérapie par carboplatine plus paclitaxel chez des patients sélectionnés : de sexe féminin majoritairement, d'origine asiatique, non-fumeurs avec une histologie de type adénocarcinome (étude IPASS). Dans la population globale, le traitement a montré un gain absolu de 0,1 mois (5,8 vs 5,7 mois) en terme de médiane de survie sans progression par rapport au comparateur. La médiane de survie globale n'a pas différencié entre les deux groupes (18,6 mois dans le groupe géfitinib vs 17,3 mois dans le groupe comparateur). Mais dès lors qu'a été réalisée une analyse en sous-groupe en fonction du statut EGFR, les résultats ont changé considérablement : chez les patients ayant une mutation de l'EGFR, un gain absolu de 3,2 mois sur la survie sans progression a été observé avec le géfitinib versus le groupe comparateur (9,5 mois vs 6,3 mois ; HR = 0,48, IC95% : 0.36-0.64, $p < 0,0001$) (78).

Une autre étude retrouvait les mêmes résultats avec une survie sans progression de 10,4 mois dans le bras géfitinib et 5,4 mois dans le bras chimiothérapie (79).

L'étude de phase III EORTC a, sur un schéma assez similaire que l'IPASS, permis de comparer l'erlotinib à un doublet contenant du cisplatine dans une population caucasienne porteuse de tumeur mutée pour EGFR. Chez les 152 patients randomisés, le taux de réponse à la chimiothérapie était de 10,5% contre 54,5% pour l'erlotinib ($p < 0,0001$) et la survie sans progression de 5,2 mois contre 9,4 respectivement (HR, 0,42 ; $p < 0,0001$) (80).

Les résultats obtenus sur l'analyse des paramètres métaboliques de la TEP initiale par rapport à la survie sans progression sont non significatifs. Ces résultats négatifs sont sûrement le fait d'une trop faible population étudiée, car il est bien connu maintenant que le MTV et le TLG sont des paramètres pronostiques importants sur la survie globale et sans progression lorsqu'ils sont mesurés sur la TEP initiale. En effet, Winther-Larsen et al. (81) dans une étude regroupant 51 patients traités par de l'erlotinib en 2^{ème} ou 3^{ème} intention retrouvait des valeurs pronostiques statistiquement significatives pour le MTV et le TLG sur la survie globale ($p < 0.001$ et 0.002 , respectivement) et sur la survie sans progression ($p < 0.001$ et $p = 0.027$, respectivement). Autre exemple, dans l'étude de Keam et al. (71) portant sur 75 patients, le TLG de la TEP initiale était significativement associé à la survie sans progression. Les patients ayant un TLG faible (inférieur à 102.8 g) avaient une survie plus longue que ceux ayant un TLG intermédiaire ou élevé (supérieur à 455.1 g) : 24.2 mois, 11.9 et 7.2 mois respectivement avec $p < 0.001$.

D'une manière plus générale la valeur prédictive du TLG et du MTV sur le pronostic a été démontrée dans la quasi-totalité des cancers solides mais également comme paramètre pour l'évaluation thérapeutique dans les cancers des voies aéro-digestives supérieures (82), les cancers colo-rectaux (83), de l'œsophage (84) et bien sûr dans le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (85) et à petites cellules (86).

Ici, en ce qui concerne l'évaluation thérapeutique, seuls les paramètres métaboliques MTV et TLG corps entier évalués avec une segmentation à 50% sur la TEP de suivi montrent une différence statistiquement significative sur la survie sans progression. En effet les patients ayant un MTV ou un TLG inférieur à 0.1 ml (ou g) sur la TEP de suivi, c'est-à-dire ayant une réponse complète sous traitement, ont une médiane de survie significativement plus longue que ceux ayant un MTV ou TLG supérieur : 354 versus 184 jours ($p = 0.03$). A notre connaissance, aucune étude n'a recherché l'intérêt pronostique de ces paramètres sur l'examen de réévaluation avec une segmentation à 50%. L'avantage de cette méthode de segmentation est qu'en considérant comme seuil une valeur de SUV égale à 50% du SUV_{max} , la lésion ayant un $SUV_{max} < 5$, était alors considérée en réponse complète. En effet la segmentation avec un

$SUV \geq 2.5$ était souvent impossible en raison du bruit de fond, entraînant une surestimation du volume. Comparativement à la segmentation à 2.5 on obtient donc un plus grand nombre de patients considérés en réponse complète (7/13 en réponse complète). La séparation de notre population en deux groupes selon la médiane s'est donc faite en fonction de la persistance ou non d'une masse métabolique. La segmentation à 2.5 surestime peut être le volume tumoral actif, ce qui ne semble pas en tout cas altérer le pronostic.

Enfin, la variation des paramètres métaboliques sous traitement, appelés ΔMTV et ΔTLG n'apparaît pas pronostique de la survie. Paradoxalement plusieurs études montrent que plus la diminution de ces paramètres est importante, plus la survie est augmentée. C'est le cas notamment de l'étude d'Usmanij et al. réalisée chez 28 patients (87). Les malades qui ont une baisse du ΔTLG de moins de 45% ont une survie sans progression plus faible que ceux ayant une baisse du ΔTLG de plus de 45% (9.8 versus 15.9 mois respectivement et $p=0.032$). Cependant cette étude concerne des cancers du poumon sous chimiothérapie et non sous thérapie ciblée.

B. Analyse des lésions sur le risque de rechute

Sur la TEP initiale, quel que soit le paramètre étudié, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre le groupe faible et intermédiaire sur le risque de rechute de la lésion. On retrouvait uniquement des différences statistiquement significatives entre les deux groupes extrêmes. Pour exemple, en ce qui concerne le SUV_{max} , le groupe intermédiaire comprenant des SUV entre 5 et 7.1 g/ml avait un Odds Ratio à 2.3 par rapport au groupe faible ($SUV_{max} \leq 5$ g/ml) (IC95% [0.52-10.52] et $p=0.27$).

En revanche, être dans le groupe élevé pour l'ensemble de ces paramètres métaboliques semble être un facteur prédictif de récurrence. En effet, en prenant toujours pour exemple le SUV_{max} , les lésions présentes dans le groupe élevé ($SUV_{max} \geq 7.1$ g/ml) ont un risque plus important d'échapper à un moment donné au traitement (OR 5.3 IC95% [1.20-23.49] et $p=0.02$).

Il aurait été sûrement plus judicieux d'analyser ces groupes de lésions non pas en tertiles mais en deux groupes avec le choix d'une valeur seuil. Cependant, comme pour la valeur pronostique du SUV_{max} sur le nodule pulmonaire solitaire (p.29) les valeurs seuils sont très fluctuantes et il serait bien plus raisonnable de penser qu'il n'existe pas de seuil mais plutôt une « zone de transition » qui augmente progressivement le risque de récurrence. Ce dernier point est confirmé par les résultats des analyses de tendance des différents paramètres métaboliques, notamment pour le SUV_{max} (p de tendance = 0.027).

Aucune étude n'a évalué l'intérêt de ces paramètres métaboliques sur le risque de récurrence chez des patients traités par ITK. Kim et al. (88) a bien étudié le sujet mais chez des patients atteints de CBNPC de stade très limité, sans atteinte ganglionnaire et donc éligibles à une chirurgie. Vingt-cinq des soixante-sept patients ont récidivé après chirurgie et les SUV_{max} , MTV et TLG de la tumeur pulmonaire primitive étaient significativement plus élevés chez ces malades que chez ceux indemnes de récurrence ($p=0.05$, 0.01 et 0.02 respectivement). Le seuil utilisé alors pour le SUV_{max} était de 6.9 g/ml, ce qui se rapproche de notre valeur déterminant le groupe élevé dans notre étude. Ces résultats sont confirmés par Melloni et al. (89) qui réalisaient le même type d'étude que chez les patients précédents mais en utilisant cette fois-ci la valeur médiane des paramètres métaboliques pour analyser les différents groupes.

En ce qui concerne la TEP de suivi, la quasi-totalité des paramètres métaboliques (SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV, TLG, ΔSUV_{max} , ΔSUV_{mean}) présentent des résultats significatifs sur le risque de récurrence des lésions, exceptés les ΔMTV et ΔTLG . Quarante-neuf cibles ont été évaluées sur cette deuxième TEP. Quinze des vingt-deux lésions progressant à un moment donné étaient encore métaboliquement mesurables sur cet examen (cf. annexe 3). Une lésion considérée donc comme encore métaboliquement active sur la TEP d'évaluation avait un risque plus élevé d'échapper au traitement que les lésions considérées en réponse complète avec un Odds Ratio estimé 9.6 (IC95% [2.84-32.30] et $p=0.0004$). Pour les SUV_{mean} , MTV et TLG, les résultats retrouvés sont sensiblement les mêmes. A notre connaissance aucune étude n'avait démontré cela.

Dans la littérature, une étude quant à elle montrait l'intérêt du Δ MTV pour la prédiction des récurrences des lésions. En effet, Huang et al. en 2015 (90) démontrait que les patients ayant une diminution de plus 29.7% de leur MTV avaient une survie sans récurrence locale de 35 mois contrairement aux 13 mois pour ceux ayant une diminution du MTV de moins de 29.7% ($p=0.000$), mais cette étude était encore une fois réalisée chez des patients atteints de CBNPC stade IIIA ou IIIB et sans prendre en compte toutes les localisations ganglionnaires. Dans notre étude, même avec un seuil de réponse très élevé, Δ MTV et Δ TLG respectivement de 92% et 97%, les résultats n'étaient pas significatifs entre les deux groupes. Cela confirmait bien que, quel que soit l'amplitude de la réponse au traitement, la persistance d'une maladie métaboliquement active reste un facteur pronostique déterminant.

III. Perspectives d'avenir

Le management du traitement des patients atteints de cancer broncho-pulmonaire doit rester au maximum adaptatif au patient, à la maladie et à son évolution. L'apport de la TEP au 18F-FDG est indéniable dans la gestion de la stratégie thérapeutique. Prédire la réponse ou l'échappement thérapeutique reste l'enjeu principal notamment dans l'objectif d'une médecine personnalisée. L'émergence des thérapies ciblées entraîne la survenue de phénomènes de résistance pouvant faire ré-envisager des traitements multimodaux même chez les patients métastatiques. On peut donc se poser la question de savoir si l'association d'un traitement local sur la ou les lésions à risque pourrait entraîner une amélioration de la survie. Notre étude apporte un début de réponse quant à la sélection des cibles à risque de résistance ou de rechute. Cependant cela pourrait être confirmé par la réalisation d'une étude prospective comportant une plus grande population.

Conclusion

Les paramètres métaboliques de la TEP (SUV_{max} , MTV et TLG) sont des facteurs prédictifs importants de récurrence d'une lésion chez les patients traités par ITK pour des adénocarcinomes pulmonaires stade IV.

L'absence de réponse complète de ces lésions sur la première TEP d'évaluation constitue notamment un important facteur de risque de rechute. L'amplitude de la réponse métabolique quant à elle n'est pas prédictive de récurrence.

Identifier la lésion à haut risque de récurrence permettrait d'intensifier la surveillance voire la stratégie thérapeutique (chirurgie ou radiothérapie).

.

Références bibliographiques

1. Torre LA, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87-108.
2. 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.
3. Blanchon F, Grivau M, Collon T, Zureik M, Barbieux H, Bénichou-Flurin M et al. Epidemiologic of primary bronchial carcinoma management in the general french hospital centers. *Rev Mal Respir.* 2002;19(6):727-34.
4. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(14):1194-210.
5. Eilstein D, Uhry Z, Lim TA, Bloch J. Lung cancer mortality in France. Trend analysis and projection between 1975 and 2012, using a Bayesian age-period-cohort model. *Lung Cancer.* 2008;59(3):282-90.
6. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer : a meta-analysis. *Lung cancer.* 2000;27(1):3-18.
7. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer : Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S.
8. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways : roadmap for therapies. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1485-97.
9. Kreuzer M, Kreienbrock L, Müller KM, Gerken M, Wichmann E. Histologic types of lung carcinoma and age at onset. *Cancer.* 1999;85(9):1958-65.
10. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):244-85.
11. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patients with lung cancer : symptoms, signs, laboratory tests and paraneoplastic syndromes. *Chest.* 2003;123(1 Suppl):97S-104S.
12. Depierre A, Lagrange JL, Theobald S, Astoul P, Baldeyrou P, Bardet E et al. [Standards, Options and Recommendations for the managment of non-small cell lung carcinoma patients]. *Bull Cancer.* 2003;90(2):151-66.

13. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer : ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 Suppl):178S-201S.
14. McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JA et al. Bronchogenic carcinoma : analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. Radiology. 1992;182(2):319-23.
15. Wang KP. Transbronchial needle aspiration and percutaneous needle aspiration for staging and diagnosis of lung cancer. Clin Chest Med. 1995;16(3):535-52.
16. Sheen SS, Park JH, Oh YJ, Park KJ, Choi YJ, Yoon JK et al. Comparison of diagnostic accuracy between whole body bone scan and FDG-PET CT scan in detecting malignant bone metastases. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171(ATS Suppl):A261.
17. Annema JT, Versteegh MI, Veselic M, Welker L, Mauad T, Sont JK. Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer. JAMA. 2005;294(8):931-6.
18. Groome PA, 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. J Thorac Oncol. 2007;2(8):694-705.
19. Shields TW. Surgical therapy for carcinoma of the lung. Clin Chest Med. 1993;14(1):121-47.
20. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Firvida Pérez JL. Directed therapies in lung cancer : new hope ? Arch Bronconeumol. 2012;48(10):367-71.
21. Martel-Lafay I, Fournieret P, Ayadi M, Brun O, Buatois F, Carrie C et al. [Best practice guide for radiation therapy of non-small cell bronchial cancers]. Cancer Radiother. 2009;13(1):55-60.
22. Burdett SS, 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.
23. Felip E, Stahel RA, Pavlidis N. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol. 2005;16 Suppl1:i28-9.
24. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer : a randomized trial. JAMA. 2003;290(16):2149-58.
25. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol. 2003;21(12):2237-46.

26. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM et al. 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. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184-91.
27. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
28. Réaction d'annihilation [Internet]. Available from: <http://www.oncoprof.net>
29. Photomultiplicateur [Internet]. Available from: <http://www.tpe-scintigraphie.teria.org>
30. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*. 2007;48(6):932-45.
31. Gould MK, Fletcher J, Lannetoni MD, Lynch WR, Midthun DE, Naidich DP et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules : when is it lung cancer ? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):108S-130S.
32. Groheux D, Hindié E, Trédaniel J, Giraudet AL, Vaylet F, Berenger N et al. [PET-CT for evaluation of the solitary pulmonary nodule : an update]. *Rev Mal Respir*. 2009;26(10):1041-55.
33. Métabolisme du 18F-FDG au sein des cellules saines et néoplasiques [Internet]. Available from: <http://www.oncoprof.net>
34. Kamel EM, Jichlinski P, Prior JO, Meuwly JY, Delaloye JF, Vaucher L et al. Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies. *J Nucl Med*. 2006;47(11):1803-7.
35. Zhuang H, Yu JQ, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(1):121-34.
36. Christensen JA, Nathan MA, Mullan BP, Hartman TE, Swensen SJ, Lowe VJ. Characterisation of the solitary pulmonary nodule : 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(5):1361-7.
37. Kim SK, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger BJ, Dahlbom M, Brown M et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007;48(2):214-20.
38. Fin L, Daouk J, Morvan J, Bailly P, El Esper I, Saidi L et al. Initial clinical results for breath-hold CT-based processing of respiratory-gated PET acquisitions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(11):1971-80.
39. Jaskowiak CJ, Bianco JA, Perlman SB, Fine JP. Influence of reconstruction iterations on 18F-FDG PET/CT standardized uptake values. *J Nucl Med*. 2005;46(3):424-8.

40. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST : Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumours. *J Nucl Med*. 2009;50(1 Suppl):122S-50S.
41. Van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, Van Den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9315):1388-93.
42. Dewan NA, Reeb SD, Gupta NC, Gobar LS, Scott WJ. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions. A comparative risk-benefit analysis. *Chest*. 1995;108(2):441-6.
43. Perrotin C, Lemeunier P, Grahek D, Molina T, Petino A, Alifano M et al. Results of FDG-PET scanning in the pre-operative staging of broncho-pulmonary tumors. *Rev Mal Respir*. 2005;22(4):579-85.
44. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions : a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(7):914-24.
45. Croft, Trapp, Kernstine K, Kirchner P, Mullan B, Galvin J et al. FDG-PET imaging and the diagnosis of non-small cell lung cancer in a region of high histoplasmosis prevalence. *Lung cancer*. 2002;36(3):297-301.
46. Vanteenkiste 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-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer : An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3201-6.
47. 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. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1136-43.
48. Farrell MA, MacAdams HP, Herndon JE, Patz EF Jr. Non-small cell lung cancer : FDG-PET for nodal staging in patients with stage I disease. *Radiology* 2000;215(3):886-90.
49. Giacomuzzi F, Rocco M, Lugatti E. Lymph node staging with FDG-PET-CT in non-small-cell lung cancer (NSCLC) : our experience in 106 patients. *Eur J Nucl Med*. 2005;32:S105.
50. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127(4):1087-92.
51. Marom EM, Erasmus JJ, Patz EF. Lung cancer and positron emission tomography with fluorodeoxyglucose. *Lung Cancer*. 2000;28(3):187-202.
52. Kamel EM, McKee TA, Calcagni ML, Schmidt S, Markl S, Castaldo S et al. Occult lung infarction may induce false interpretation of 18F-FDG PET in primary staging of pulmonary malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(6):641-6.

53. Larcos G, Maisey MN. FDG-PET screening for cerebral metastases in patients with suspected malignancy. Nucl Med Commun. 1996;17(3):197-8.
54. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
55. Patz EF Jr, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG-PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. AJR Am J Roentgenol. 2000;174(3):769-74.
56. Hellwig D, Gröschel A, Graeter TP, Hellwig AP, Nestle U, Schäfers HJ et al. Diagnostic performance and prognostic impact of FDP-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33(1):13-21.
57. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinase. Cell. 2010;141(7):1117-34.
58. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network : receptor heterodimerization in development and cancer. EMBO J. 2000;19(13):3159-67.
59. Beerli RR, Hynes NE. Epidermal growth factor-related peptides activate distinct subsets of ErbB receptors and differ in their biological activities. J Biol Chem. 1996;271(11):6071-6.
60. Représentation schématique de la distribution de l'information issue de l'activation de l'EGFR [Internet]. Available from: <http://www.facbio.com>
61. Yatabe Y. EGFR mutations and the terminal respiratory unit. Cancer Metastasis Rev. 2010;29(1):23-36.
62. Ruppert AM, Wislez M, Poulot V, Lacave R, Antoine M, Cadranel J. Un regard simple sur la biologie du cancer bronchique : EGFR. Rev Mal Respir. 2011;28:565-577.
63. Ikeda K, Nomori H, Ohba Y, Shibata H, Mori T, Honda Y et al. Epidermal growth factor receptor mutations in multicentric lung adenocarcinomas and atypical adenomatous hyperplasias. J Thorac Oncol. 2008;3(5):467-71.
64. Wu JY, Wu SG, Yang CH, Gow CH, Chang YL, Yu CJ et al. Lung cancer with epidermal growth factor exon 20 mutations is associated with poor gefitinib treatment response. Clin Cancer Res. 2008;14(15):4877-82.
65. Hirsch FR, Varella-garcia M, Bunn PA Jr, Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM et al. Epidermal Growth factor in non-small-cell lung carcinomas : correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. J Clin Oncol. 2003;21(20) :3798-807.
66. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. Endocr Relat Cancer. 2001;8(1):11-31.
67. Zandi R, Larsen AB, Andersen P, Stockhausen MT, Poulsen HS. Mechanisms for oncogenic activation of the epidermal growth factor receptor. Cell Signal. 2007;19(10):2013-23.

68. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6251-66.
69. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med*. 2005;2(3):e73.
70. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2006;66(16):7854-8.
71. Keam B, Lee SJ, Kim TM, Paeng JC, Lee SH, Kim DW et al. Total Lesion Glycolysis in Positron Emission Tomography Can Predict Gefitinib Outcomes in Non-Small-Cell lung Cancer with Activating EGFR Mutation. *J Thorac Oncol*. 2015;10(8):1189-94.
72. Tiseo M, Ippolito M, Scarlattei M, Spadaro P, Cosentino S, Latteri F et al. Predictive and prognostic value of early response assessment using 18FDG-PET in advanced non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(2):299-307.
73. Takahashi R, Hirata H, Tachibana I, Shimosegawa E, Inoue A, Nagatomo I et al. Early [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography at two days of gefitinib treatment predicts clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res*. 2012;18(1):220-8.
74. Mileskin L, Hicks RJ, Hughes BG, Mitchell PL, Charu V, Gitlitz BJ et al. Changes in 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorodeoxythymidine positron emission tomography imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib. *Clin Cancer Res*. 2011;17(10):3304-15.
75. Zander T, Scheffler M, Nogova L, Kobe C, Engel-Riedel W, Hellmich M et al. Early prediction of non-progression in advanced non-small cell lung cancer treated with erlotinib by using 18F-fluorodeoxyglucose and 18F-fluorothymidine positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1701-8.
76. Rong X, Cai X, Li R, Chen J, Wang Q, You C et al. Positron emission tomography-computed tomography on predicting the efficacy of targeted therapy for lung adenocarcinoma. *Thoracic Cancer*. 2014;5(4):297-303.
77. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ et al. Prognostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:241-251.
78. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
79. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2380-8.

80. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (EURTAC) : a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46.
81. Winther-Larsen A, Fledelius J, Sorensen BS, Meldgaard P et al. Metabolic tumor burden as marker of outcome in advanced EGFR wild-type NSCLC patients treated with erlotinib. *Lung Cancer.* 2016;94:81-7.
82. La TH, Filion EJ, Turnbull BB, Chu JN, Lee P, Nguyen K et al. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(5):1335-41.
83. Gulec SA, Suthar RR, Barot TC, Pennington K. The prognostic value of functional tumor volume and total lesion glycolysis in patients with colorectal cancer liver metastases undergoing 90Y selective internal radiation therapy plus chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(7):1289-95.
84. Arslan N, Miller TR, Dehdashti F, Battafarano RJ, Siegel BA. Evaluation of response to neoadjuvant therapy by quantitative 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose with positron emission tomography in patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol.* 2002;4(4):301-10.
85. 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. *Eur J Radiol.* 2012;81(12):4179-84.
86. Park SB, Choi JY, Moon SH, Yoo J, Kim H, Ahn YC et al. Prognostic value of volumetric metabolic parameters measured by [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Cancer Imaging.* 2014 Apr 22;14 :2.
87. Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EG, Peters-Bax L, van der Heijden EH, Kaanders JH et al. 18F-FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy. *J Nucl Med.* 2013;54(9):1528-34.
88. Kim DH, Jung JH, Son SH, Kim CY, Hong CM, Oh JR et al. Prognostic significance of Intratumoral Metabolic Heterogeneity on 18F-FDG PET/CT in Pathological N0 Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med.* 2015 :40(9) :708-14.
89. Melloni G, Gajate A, Sestini S, Gallivanone F, Bandiera A, Landoni C et al. New positron emission tomography derived parameters as predictive factors for recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(11):1254-61.
90. Huang W, Liu B, Fan M, Zhou T, Fu Z, Zhang Z et al. The early predictive value of a decrease of metabolic tumor volume in repeated 18F-FDG PET/CT for recurrence of locally advanced non-small cell lung cancer with concurrent radiochemotherapy. *Eur J Radiol.* 2015;84(3):482-8.

Annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des patients

M/F	Age	TEP initiale				TEP d'évaluation				Variation sous traitement				délai_ progression
		TLG WB 2.5	TLG WB 50	MTV WB 2.5	MTV WB 50	TLG WB 2.5	TLG WB 50	MTV WB 2.5	MTV WB 50	TLG WB 2.5	TLG WB 50	MTV WB 2.5	MTV WB 50	
M	48	58.44	41.16	13.59	8.07	3.97	0.10	1.37	0.10	-93.21	-99.76	-89.92	-98.76	447
M	67	6.29	0.10	2.15	0.10	32.68	17.77	7.97	3.23	419.55	17670	270.70	3130.0	75
M	67	125.88	72.33	28.61	12.47	123.66	64.72	27.48	10.61	-1.76	-10.52	-3.95	-14.92	270
M	81	778.77	700.3	258.97	232.31	2.54	0.10	0.84	0.10	-99.67	-99.99	-99.68	-99.96	253
M	49	102.19	44.28	25.79	8.30	17.06	11.57	5.19	3.32	-83.31	-73.87	-79.88	-60.00	331
F	48	3.86	1.39	1.17	0.34	0.10	0.10	0.10	0.10	-97.41	-92.81	-91.45	-70.59	NA
M	76	178.35	97.28	41.39	15.20	9.54	0.10	3.18	0.10	-94.65	-99.90	-92.32	-99.34	290
F	87	226.58	158.3	49.58	28.70	66.09	0.10	20.09	0.10	-70.83	-99.94	-59.48	-99.65	498
M	56	1164.6	741.8	134.61	51.37	53.56	21.25	13.10	3.22	-95.40	-97.14	-90.27	-93.73	285
F	66	77.12	38.01	14.55	4.58	6.27	0.10	1.90	0.10	-91.87	-99.74	-86.94	-97.82	453
F	74	166.75	65.79	43.59	12.63	0.10	0.10	0.10	0.10	-99.94	-99.85	-99.77	-99.21	266
F	67	973.06	424.5	253.11	84.98	346.36	216.8	86.35	43.42	-64.41	-48.92	-65.88	-48.91	258
F	79	1355.0	633.2	183.46	53.69	76.26	61.44	20.73	15.36	-94.37	-90.30	-88.70	-71.39	NA
M	44	1889.8	939.5	320.60	98.86	271.03	113.3	81.34	29.43	-85.66	-87.93	-74.63	-70.23	297

Age(année), M/F : male/Femelle, délai de progression en jours

Annexe 2 : Tableau récapitulatif des lésions

N°	Cible	TEP initiale				TEP d'évaluation				Variation sous traitement				P/NP
		SUV max	SUV mean	MTV	TLG	SUV max	SUV mean	MTV	TLG	SUV max	SUV mean	MTV	TLG	
1	1	7.3	4.3	13.59	58.44	3.4	2.9	1.37	3.97	-53.42	-32.56	-89.92	-93.21	P
2	1	3.6	3.0	0.59	1.77	7.9	4.1	7.97	32.68	119.44	36.67	1250.85	1746.33	P
2	2	4.9	2.9	1.56	4.52	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.96	-96.55	-93.59	-97.79	NP
3	1	8.4	4.4	28.61	125.88	9.1	4.5	27.48	123.66	8.33	2.27	-3.95	-1.76	P
4	1	5.1	3.0	247.08	741.24	2.5	2.5	0.10	0.25	-50.98	-16.67	-99.96	-99.97	P
4	2	3.9	3.0	1.96	5.88	3.2	2.8	0.2	0.56	-17.95	-6.67	-89.80	-90.48	P
4	3	3.7	2.8	1.66	4.65	4.5	3.2	0.54	1.73	21.62	14.29	-67.47	-62.80	P
4	4	3.2	2.8	1.52	4.26	0.1	0.1	0.10	0.10	-96.88	-96.43	-93.42	-97.65	NP
4	5	5.8	3.5	5.48	19.18	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.28	-97.14	-98.18	-99.48	P
4	6	3.2	2.8	1.27	3.56	0.1	0.1	0.10	0.10	-96.88	-96.43	-92.13	-97.19	NP
5	1	8.2	4.2	10.12	42.50	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.78	-97.62	-99.01	-99.76	P
5	2	4.3	3.1	0.88	2.73	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.67	-96.77	-88.64	-96.34	NP
5	3	5.0	3.0	2.83	8.49	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.00	-96.67	-96.47	-98.82	NP
5	4	2.8	2.6	0.24	0.62	0.1	0.1	0.10	0.10	-96.43	-96.15	-58.33	-83.87	NP
5	5	2.9	2.7	0.19	0.51	0.1	0.1	0.10	0.10	-96.55	-96.30	-47.37	-80.39	NP
5	6	5.7	3.7	1.17	4.23	5.9	3.5	1.52	5.32	3.51	-5.41	29.91	25.77	NP
5	7	9.4	4.5	6.45	29.03	5.1	3.2	2.59	8.29	-45.74	-28.89	-59.84	-71.44	P
5	8	3.7	3.2	0.24	0.77	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.30	-96.88	-58.33	-87.01	NP
5	9	5.9	3.6	3.67	13.21	4.4	3.2	1.08	3.46	-25.42	-11.11	-70.57	-73.81	P
6	1	6.0	3.3	1.17	3.86	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.33	-96.97	-91.45	-97.41	NP
7	1	8.8	4.9	27.38	134.16	4.3	3.0	3.18	9.54	-51.14	-38.78	-88.39	-92.89	NP
7	2	4.8	3.4	0.73	2.48	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.92	-97.06	-86.30	-95.97	NP
7	3	4.9	3.1	6.2	19.22	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.96	-96.77	-98.39	-99.48	NP
7	4	3.6	2.9	1.56	4.52	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.22	-96.55	-93.59	-97.79	NP
7	5	4.9	3.3	4.89	16.14	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.96	-96.97	-97.96	-99.38	P
7	6	3.7	3.2	0.19	0.61	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.30	-96.88	-47.37	-83.61	NP
7	7	3.2	2.7	0.34	0.92	0.1	0.1	0.10	0.10	-96.88	-96.30	-70.59	-89.13	P
7	8	3.1	3.0	0.1	0.3	0.1	0.1	0.10	0.10	-96.77	-96.67	0.00	-66.67	P
8	1	3.8	3.2	0.15	0.48	2.9	2.6	0.29	0.75	-23.68	-18.75	93.33	56.25	NP
8	2	4.7	3.4	0.68	2.31	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.87	-97.06	-85.29	-95.67	NP
8	3	3.8	3.0	0.59	1.77	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.37	-96.67	-83.05	-94.35	NP
8	4	4.4	3.5	0.68	2.38	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.73	-97.14	-85.29	-95.80	NP
8	5	7.1	4.1	2.98	12.22	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.59	-97.56	-96.64	-99.18	NP
8	6	8.7	4.9	35.7	174.93	4.6	3.3	19.8	65.34	-47.13	-32.65	-44.54	-62.65	P
8	7	6.2	3.5	3.18	11.13	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.39	-97.14	-96.86	-99.10	NP
8	8	5.9	3.8	5.62	21.36	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.31	-97.37	-98.22	-99.53	NP

N°	Cible	TEP initiale				TEP d'évaluation				Variation sous traitement				P/NP
		SUV max	SUV mean	MTV	TLG	SUV max	SUV mean	MTV	TLG	SUV max	SUV mean	MTV	TLG	
9	1	21.4	10.3	96.52	994.16	9.1	4.6	7.58	34.87	-57.48	-55.34	-92.15	-96.49	P
9	2	6.7	3.7	1.32	4.88	4.9	2.9	3.08	8.93	-26.87	-21.62	133.33	82.99	P
9	3	4.6	3.0	0.63	1.89	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.83	-96.67	-84.13	-94.71	NP
9	4	12.4	4.5	34.33	154.49	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.19	-97.78	-99.71	-99.94	NP
9	5	12.6	5.1	1.81	9.23	8.9	4.0	2.44	9.76	-29.37	-21.57	34.81	5.74	P
10	1	12.3	5.3	14.55	77.12	4.4	3.3	1.9	6.27	-64.23	-37.74	-86.94	-91.87	P
11	1	8.3	3.9	15.42	60.14	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.80	-97.44	-99.35	-99.83	NP
11	2	3.8	3.1	0.29	0.87	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.37	-96.77	-65.52	-88.51	NP
11	3	6.1	3.4	4.89	16.63	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.36	-97.06	-97.96	-99.40	NP
11	4	8.5	4.0	14.81	59.24	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.82	-97.50	-99.32	-99.83	P
11	5	8.4	3.7	7.2	26.64	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.81	-97.30	-98.61	-99.62	NP
11	6	5.2	3.3	0.98	3.23	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.08	-96.97	-89.80	-96.90	NP
12	1	4.1	3.0	3.18	9.54	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.56	-96.67	-96.86	-98.95	NP
12	2	4.2	3.1	1.27	3.94	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.62	-96.77	-92.13	-97.46	NP
12	3	4.0	3.0	1.71	5.13	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.50	-96.67	-94.15	-98.05	NP
12	4	4.1	3.0	4.25	12.75	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.56	-96.67	-97.65	-99.22	NP
12	5	4.0	3.0	5.03	15.09	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.50	-96.67	-98.01	-99.34	NP
12	6	8.6	3.9	58.04	226.36	7.5	3.9	60.83	237.24	-12.79	0.00	4.81	4.81	NP
12	7	5.7	3.9	3.3	12.87	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.25	-97.44	-96.97	-99.22	NP
12	8	6.3	3.6	27.63	99.47	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.41	-97.22	-99.64	-99.90	NP
12	9	5.1	3.2	7.63	24.42	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.04	-96.88	-98.69	-99.59	NP
12	10	4.9	3.3	1.96	6.47	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.96	-96.97	-94.90	-98.45	NP
12	11	7.8	4.4	13.35	58.74	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.72	-97.73	-99.25	-99.83	NP
12	12	8.3	4.4	8.36	36.78	8.9	4.5	21.12	95.04	7.23	2.27	152.63	158.40	P
12	13	7.6	4.3	10.22	43.95	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.68	-97.67	-99.02	-99.77	NP
12	14	3.8	3.1	0.59	1.83	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.37	-96.77	-83.05	-94.54	NP
12	15	3.7	2.9	1.22	3.54	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.30	-96.55	-91.80	-97.18	NP
12	16	5.4	3.4	5.3	18.02	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.15	-97.06	-98.11	-99.45	NP
12	17	10.8	4.1	70.51	289.09	5.4	3.2	4.4	14.08	-50.00	-21.95	-93.76	-95.13	NP
12	18	6.3	3.6	9.63	34.67	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.41	-97.22	-98.96	-99.71	NP
12	19	6.4	3.9	5.97	23.28	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.44	-97.44	-98.32	-99.57	NP
12	20	3.7	3.0	2.20	6.60	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.30	-96.67	-95.45	-98.48	NP
12	21	5.0	3.4	2.00	6.80	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.00	-97.06	-95.00	-98.53	NP
12	22	5.0	3.2	3.5	11.2	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.00	-96.88	-97.14	-99.11	NP
12	23	5.8	3.6	6.26	22.54	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.28	-97.22	-98.40	-99.56	NP

N°	Cible	TEP initiale				TEP d'évaluation				Variation sous traitement				P/NP
		SUV max	SUV mean	MTV	TLG	SUV max	SUV mean	MTV	TLG	SUV max	SUV mean	MTV	TLG	
13	1	18.9	8.2	112.66	923.81	6.2	3.7	20.24	74.89	-67.20	-54.88	-82.03	-91.89	NP
13	2	16.4	4.9	2.64	12.94	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.39	-97.96	-96.21	-99.23	NP
13	3	8.8	4.2	1.71	7.18	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.86	-97.62	-94.15	-98.61	NP
13	4	16.7	5.8	5.77	33.47	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.40	-98.28	-98.27	-99.70	NP
13	5	16.4	6.1	15.11	92.17	3.1	2.8	0.49	1.37	-81.10	-54.10	-96.76	-98.51	NP
13	6	14.4	5.6	9.98	55.89	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.31	-98.21	-99.00	-99.82	NP
13	7	14.2	8.7	11.98	104.23	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.30	-98.85	-99.17	-99.90	NP
13	8	7.4	3.6	0.73	2.63	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.65	-97.22	-86.30	-96.20	NP
13	9	17.4	5.9	14.52	85.67	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.43	-98.31	-99.31	-99.88	NP
13	10	11.2	4.6	6.36	29.26	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.11	-97.83	-98.43	-99.66	NP
13	11	6.7	3.9	2.0	7.8	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.51	-97.44	-95.00	-98.72	NP
14	1	6.5	4.0	2.69	10.76	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.46	-97.50	-96.28	-99.07	NP
14	2	9.9	4.8	7.58	36.38	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.99	-97.92	-98.68	-99.73	NP
14	3	7.1	4.3	2.05	8.82	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.59	-97.67	-95.12	-98.87	NP
14	4	6.0	3.9	0.54	2.11	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.33	-97.44	-81.48	-95.26	NP
14	5	6.4	3.5	1.71	5.99	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.44	-97.14	-94.15	-98.33	NP
14	6	11.8	4.4	5.13	22.57	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.15	-97.73	-98.05	-99.56	NP
14	7	4.3	3.2	1.47	4.70	0.1	0.1	0.10	0.10	-97.67	-96.88	-93.20	-97.87	NP
14	8	14.6	6.6	26.21	172.99	4.2	3.1	6.7	20.77	-71.23	-53.03	-74.44	-87.99	P
14	9	11.2	4.6	12.01	55.25	5.9	3.6	7.48	26.93	-47.32	-21.74	-37.72	-51.26	NP
14	10	10.1	4.5	33.34	150.03	3.5	2.8	4.5	12.6	-65.35	-37.78	-86.50	-91.60	NP
14	11	14.7	5.9	34.08	201.07	4.9	3.2	9.5	30.4	-66.67	-45.76	-72.12	-84.88	NP
14	12	15.0	6.9	25.52	176.09	4.2	3.1	3.72	11.53	-72.00	-55.07	-85.42	-93.45	P
14	13	16.8	7.9	49.9	394.21	6.1	3.5	21.52	75.32	-63.69	-55.70	-56.87	-80.89	NP
14	14	9.8	4.7	18.39	86.43	4.3	3.2	5.97	19.1	-56.12	-31.91	-67.54	-77.90	NP
14	15	13.1	6.0	13.88	83.28	4.7	3.1	5.48	16.99	-64.12	-48.33	-60.52	-79.60	NP
14	16	5.0	3.5	0.68	2.38	2.8	2.7	0.29	0.78	-44.00	-22.86	-57.35	-67.23	P
14	17	13.9	6.0	19.12	114.72	2.9	2.7	0.44	1.19	-79.14	-55.00	-97.70	-98.96	P
14	18	9.1	4.7	4.45	20.92	4.2	3.3	0.78	2.57	-53.85	-29.79	-82.47	-87.72	NP
14	19	6.7	3.6	2.25	8.1	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.51	-97.22	-95.56	-98.77	P
14	20	12.1	5.4	35.3	190.62	5.3	3.4	8.36	28.42	-56.20	-37.04	-76.32	-85.09	P
14	21	14.6	5.6	5.23	29.29	0.1	0.1	0.10	0.10	-99.32	-98.21	-98.09	-99.66	NP
14	22	13.4	6.1	17.55	107.06	6.2	3.7	6.6	24.42	-53.73	-39.34	-62.39	-77.19	NP
14	23	6.9	4.2	1.08	4.54	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.55	-97.62	-90.74	-97.80	NP
14	24	5.0	3.5	0.44	1.54	0.1	0.1	0.10	0.10	-98.00	-97.14	-77.27	-93.51	NP

P/NP : Progression/Non Progression

Annexe 3 : Tableau des lésions récidivantes

Patient	Lésion	Origine	SUVmax pré-traitement	SUVmax sous traitement
4	1	ADP hile droit	5,1	2,5
4	2	ADP sous carénaire	3,9	3,2
4	3	ADP baréty	3,7	4,5
4	5	Os	5,8	NA
5	1	Poumon	8,2	NA
5	7	Os	9,4	5,1
5	9	Os	5,9	4,4
7	5	Plèvre	4,9	NA
7	7	ADP MI	3,2	NA
7	8	ADP MI	3,1	NA
8	6	Os	8,7	4,6
9	1	Poumon	21,4	9,4
9	2	Os	6,7	4,9
9	5	Thyroïde	12,6	8,9
11	4	ADP sous carénaire	8,5	NA
12	12	Os	8,3	8,9
14	8	Os	14,6	4,2
14	12	Os	15	4,2
14	16	Os	5	2,8
14	17	Os	13,9	2,9
14	19	Os	6,7	NA
14	20	Os	12,1	5,3

Annexe 4 : Abstract

**FDG-PET early identifies lesions at risk of recurrence under treatment by tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic (EGFR)-mutated lung adenocarcinoma.**

Author Block A. ADENS, G. PETYT, A. CORTOT, H. LAHOUSSE, G. COLLET, C. HOSSEIN-FOUCHER, D. BELLEVRE;
CHRU Lille, Lille CEDEX, FRANCE.

Abstract:

Background : ^{18}F -FDG PET/CT is used to evaluate the response to treatment and to detect earlier the recurrence in patients with lung cancer. The aim of the study was to determine the predictive value of metabolic parameters measured by PET/CT to identify lesion with higher risk of progression, in patient treated by tyrosine kinase inhibitor (TKI) in first line for metastatic lung adenocarcinoma harboring activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation.

Methods: Thirteen patients were retrospectively analyzed. Eighty-nine lesions among patients with multiple lesions were analyzed. SUVmax, SUVmean, Metabolic Tumor Volume (MTV) and Total Lesion Glycolysis (TLG) were measured on ^{18}F -FDG PET/CT for each lesion at baseline and at first treatment evaluation. At baseline, lesions were separated into tertile, depending on their metabolic activity. At first evaluation, lesions were divided in two groups as follow: incomplete response (metabolic lesion was still measurable) and complete response (no visually detected lesion). In the patient-based analysis, progression free survival (PFS) was compared regarding complete or incomplete response status at first treatment evaluation PET/CT.

Results: At baseline, a lesion with high metabolic parameters (SUVmax, MTV, TLG) was significantly associated to earlier progression ($p=0.0028$, $p=0.0028$ $p=0.0032$ respectively). At time of first evaluation, lesions considered in incomplete response were significantly associated with high risk of progression ($\text{OR}= 9.6$, $p=0.0004$). On patient based analysis, complete response on first PET/CT evaluation, was predictive of a significantly better PFS (354 days vs. 184 days, $p=0.03$).

Conclusion: Lesions with incomplete early metabolic response were significantly associated with a high risk of progression, in patients with lung adenocarcinoma treated by TKI. Identification of these lesions could affect therapeutic management such as close follow-up or local therapy.

AUTEUR : Nom : ADENS

Prénom : Amaury

Date de Soutenance : Vendredi 13 Mai 2016

Titre de la Thèse : Recherche de facteurs prédictifs de rechute en TEP-FDG chez des patients traités par ITK pour cancer broncho-pulmonaire stade IV.

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : *DES de Médecine Nucléaire*

Mots-clés : TEP, inhibiteur de la tyrosine kinase, paramètres métaboliques, rechute

Résumé :

Contexte : La TEP/TDM au 18F-FDG est devenue essentielle à l'évaluation de la réponse chez les patients atteints de cancer broncho-pulmonaire métastatique. Le but de l'étude était de déterminer la valeur prédictive des paramètres métaboliques mesurés en TEP afin d'identifier les lésions à risque élevé de progression, chez les patients traités par inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) en première ligne de traitement pour un adénocarcinome pulmonaire métastatique muté EGFR.

Méthode : Nous avons analysé rétrospectivement 14 patients traités par ITK (Erlotinib ou Géfitinib) ayant bénéficié d'un examen TEP initial puis d'un premier examen d'évaluation sous traitement. Les paramètres métaboliques SUV_{max} , SUV_{mean} , MTV, TLG ont été analysés sur les deux examens. Une analyse par lésion a été effectuée, comparant les paramètres métaboliques de chaque lésion entre elles en les regroupant par tertile (valeurs faible, intermédiaire et élevé) sur la TEP initiale et en réponse complète ou incomplète sur la TEP d'évaluation. Secondairement nous avons réalisé une étude de la survie sans progression sur notre population.

Résultats : Au total, 14 patients et 106 lésions ont été analysées. La médiane de survie globale était de 561.5 jours et celle de survie sans progression de 287.5 jours. Sur la TEP initiale, les paramètres métaboliques élevés d'une lésion étaient significativement associés à un risque accru de rechute par rapport à celle avec des valeurs faibles, tant sur le SUV_{max} , le MTV (Odds ratio (OR)=4.6 IC95% [1.18-17.58] $p=0.028$) que le TLG (OR=4.4 IC95% [1.14-16.88] $p=0.032$). Sur la TEP de suivi, le risque de rechute d'une lésion était significativement associé à la persistance d'un hypermétabolisme significatif (OR=9.6 IC95% [2.84-32.30] $p=0.0004$). L'analyse par patient montre essentiellement qu'une réponse complète à la première évaluation était associée à une survie sans progression plus longue (354 jours contre 184 jours, $p = 0,03$).

Conclusion : Les lésions en réponse métabolique incomplète sont significativement associées à un risque élevé de rechute, chez les patients atteints d'un adénocarcinome pulmonaire traité par ITK. L'identification de ces lésions pourrait modifier l'attitude thérapeutique, entraînant une surveillance rapprochée voire un traitement local.

Composition du Jury :

Président : Pr Damien HUGLO

Assesseurs : Pr Alexis CORTOT, Dr Claude HOSSEIN-FOUCHER, Dr Dimitri BELLEVRE