



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Valeur pronostique de la TEP au ^{18}F -FDG pour l'évaluation de la
réponse thérapeutique chez les patientes présentant un cancer du
sein métastatique de novo**

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 2017 à 16h
au Pôle Recherche de la Faculté
Par Laurent DELCROIX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Damien Huglo

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jacques Bonneterre

Monsieur le Professeur Pierre Collinet

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Hélène Kolesnikov-Gauthier

Avertissement

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

Table des matières

TABLE DES ABREVIATIONS	6
RESUME	7
SUMMARY	8
1 ETAT DES CONNAISSANCES ET GENERALITES	9
1.1 LE CANCER DU SEIN	9
1.1.1 <i>Epidémiologie</i>	9
1.1.2 <i>Facteurs de risque</i>	9
1.1.2.1 Facteurs de risque internes	10
1.1.2.1.1 Age.....	10
1.1.2.1.2 Facteurs génétiques et familiaux	10
1.1.2.1.3 Antécédents personnels de pathologie mammaire	11
1.1.2.2 Facteurs de risque externes	11
1.1.2.2.1 Exposition aux oestrogènes	11
1.1.2.2.2 Obésité.....	11
1.1.3 <i>Histoire naturelle du cancer</i>	12
1.1.3.1 L'initiation.....	12
1.1.3.2 La promotion	12
1.1.3.3 La progression.....	12
1.1.3.4 L'invasion	13
1.1.3.5 Processus métastatique	13
1.1.4 <i>Classification des cancers du sein</i>	14
1.1.4.1 Classification TNM.....	14
1.1.4.2 Types histologiques	17
1.1.4.2.1 Carcinome in situ	17
1.1.4.2.2 Carcinomes infiltrants	17
1.1.4.2.2.1 Carcinome canalaire infiltrant.....	18
1.1.4.2.2.2 Carcinome lobulaire infiltrant	18
1.1.4.2.2.3 Autres types histologiques	18
1.1.4.2.3 Grade histopronostique	18
1.1.4.3 Classification immunohistochimique.....	19
1.1.4.4.1 Récepteurs hormonaux.....	20
1.1.4.4.2 HER2.....	20
1.1.4.4.3 Ki-67	21
1.1.4.4.4 Sous-types moléculaires.....	21
1.1.5 <i>Traitements du cancer du sein métastatique</i>	22
1.1.5.1 Traitements locaux.....	22
1.1.5.1.1 Chirurgie.....	22
1.1.5.1.2 Radiothérapie externe	23
1.1.5.2 Traitements systémiques	23
1.1.5.2.1 Hormonothérapie	23
1.1.5.2.2 Chimiothérapie	24
1.1.5.2.2.1 Les anthracyclines.....	24
1.1.5.2.2.2 Les taxanes	24
1.1.5.2.2.3 Les antimétabolites.....	25
1.1.5.2.2.4 Les vinca-alcaloïdes.....	25
1.1.5.2.3 Les thérapies ciblées	25
1.1.5.2.3.1 Anticorps anti-HER2	25
1.1.5.2.3.2 Inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase	26
1.1.5.2.4 Radiothérapie interne.....	26
1.1.5.2.4.1 Samarium-153 Lexidronam (Quadramet®).....	26
1.1.5.2.4.2 Dichlorure de Radium-223 (Xofigo®).....	27
1.2 LA TEP AU ¹⁸ F-FDG.....	27
1.2.1 <i>Le Fluoro-2-Désoxy-D-Glucose marqué au Fluor 18 (¹⁸F-FDG)</i>	27
1.2.1.1 Structure de la molécule de ¹⁸ F-FDG	27
1.2.1.2 Pharmacocinétique	28
1.2.2 <i>Mesures semi-quantitatives du métabolisme glucidique</i>	29
1.2.2.1 Standardized Uptake Value (SUV)	29
1.2.2.1.1 SUVmax	30
1.2.2.1.2 SUVmean	30

1.2.2.1.3 SUVpeak.....	30
1.2.2.2 Volume tumoral métabolique (MTV)	30
1.2.2.2.1 Approche manuelle.....	31
1.2.2.2.2 Méthodes semi-automatiques.....	31
1.2.2.2.2.1 Seuillage fixe.....	31
1.2.2.2.2.2 Seuillage adaptatif.....	33
1.2.2.3 Total Lesion Glycolysis (TLG).....	34
1.3 TEP AU 18F-FDG ET CANCER DU SEIN.....	34
1.3.1 <i>Recommandations</i>	34
1.3.1.1 Recommandations de l'Institution National du Cancer (INCa).....	34
1.3.1.2 Recommandations de l'European Society of Medical Oncology (ESMO).....	34
1.3.1.3 Guide du bon usage de la haute autorité de santé (HAS)	35
1.3.2 <i>Caractérisation d'une lésion mammaire primitive</i>	35
1.3.3 <i>Bilan d'extension initial</i>	36
1.3.3.1 Atteinte locale.....	36
1.3.3.2 Atteinte ganglionnaire axillaire	37
1.3.3.3 Atteinte ganglionnaire extra-axillaire.....	38
1.3.3.4 Atteinte à distance.....	40
1.3.3.4.1 Métastases osseuses.....	40
1.3.3.4.2 Autres types de métastases.....	42
1.3.3.5 Corrélation aux facteurs pronostiques histologiques et immunohistochimiques	42
1.3.3.6 Valeur pronostique de la TEP initiale	43
1.3.3.7 Evaluation de la réponse thérapeutique.....	45
1.3.3.7.1 Critères PET Response Criteria In Solid Tumors (PERCIST)	45
1.3.3.7.2 Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante.....	47
1.3.3.7.3 Valeur pronostique de la TEP en fin de chimiothérapie néo-adjuvante.....	49
1.3.3.7.4 Evaluation de la réponse à la chimiothérapie des cancers métastatiques	49
1.4 OBJECTIF DE L'ETUDE	53
2 MATERIELS ET METHODES.....	54
2.1 PATIENTES.....	54
2.2 CRITERES D'INCLUSION	56
2.3 CRITERES D'EXCLUSION.....	56
2.4 PROTOCOLE THERAPEUTIQUE.....	56
2.4.1 <i>Patientes sous chimiothérapie</i>	57
2.4.2 <i>Patientes sous hormonothérapie</i>	58
2.5 PROTOCOLE D'ACQUISITION TEP.....	58
2.6 TRAITEMENT DES IMAGES.....	59
2.6.1 <i>Choix de la méthode de segmentation</i>	59
2.6.2 <i>Mesures effectuées</i>	60
2.7 CONTROLE QUALITE.....	60
2.8 ANALYSE STATISTIQUE	61
2.8.1 <i>Valeur pronostique de la TEP initiale</i>	61
2.8.1.1 Valeur prédictive de survie sans progression	61
2.8.1.2 Valeur prédictive de réponse à 3 mois	61
2.8.2 <i>Evaluation de la réponse thérapeutique</i>	62
3 RESULTATS	64
3.1 VALEUR PRONOSTIQUE DE LA TEP INITIALE.....	64
3.1.1 <i>Contrôles qualité des examens TEP</i>	66
3.1.1.1 Glycémie veineuse.....	66
3.1.1.2 Activité administrée.....	66
3.1.1.3 Délai injection-acquisition.....	66
3.1.2 <i>Analyse de survie</i>	66
3.1.3 <i>Valeur prédictive de survie sans progression</i>	68
3.2.3.1 Corrélation entre la PFS et les critères cliniques	68
3.1.3.2 Corrélation entre la PFS et les critères de la TEP initiale	68
3.1.3.2.1 Analyse univariée	68
3.1.3.2.2 Recherche de valeur seuil	69
3.1.4 <i>Valeur prédictive de la réponse à 3 mois</i>	71
3.1.4.1 Valeur prédictive des caractéristiques cliniques	71

3.1.4.2 Valeur prédictive des critères de la TEP initiale	72
3.2 VALEUR PREDICTIVE DE LA REPONSE METABOLIQUE A 3 CURES.....	74
3.2.1 Contrôles qualité des examens TEP.....	76
3.2.1.1 Glycémie veineuse	76
3.2.1.2 Activité administrée.....	76
3.2.1.3 Délai injection-acquisition.....	76
3.2.1.4 Volume de référence.....	76
3.2.2 Suivi des patientes.....	77
3.2.3 Analyse univariée	79
3.2.4 Recherche de valeur seuil.....	81
3.3 RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS.....	91
3.3.1 Valeur pronostique de la TEP initiale.....	91
3.3.2 Evaluation de la réponse métabolique à 3 cures.....	91
4 DISCUSSION.....	92
4.1 DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE	92
4.2 PERSPECTIVES.....	97
5 CONCLUSION.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	100
ANNEXES.....	110

Table des abréviations

5-FU	5 Fluoro-Uracile
CCIS	Carcinome Canalaire In Situ
CISH	Chromogenic In Situ Hybridation
CLIS	Carcinome Lobulaire In Situ
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDG	Fluorodésoxyglucose
FEC	Epirubicine 5 Fluoro-Uracile Cyclophosphamide
FISH	Fluorescence In Situ Hybridation
GLUT	Glucose Transporter
GTV	Gross Tumor Volume
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	Human Epidermal growth factor Receptor 2
HIF-1	Hypoxia Inducible Factor 1
IHC	Immuno-Histochimie
IMC	Indice de Masse Corporel
INCA	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ITK	Inhibiteur des tyrosines kinases
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
MTV	Volume Tumoral Métabolique
OMS	Organisme Mondial de la Santé
OS	Survie globale (Overall Survival)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFS	Survie sans progression (Progression Free Survival)
RE	Récepteurs aux oestrogènes
RP	Récepteurs à la progestérone
SBR	Scarff Bloom Richardson
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
SUV	Standardized Uptake Value
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positon
TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TLG	Total Lesion Glycolysis
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VOI	Volume d'intérêt
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

Résumé

Contexte :

La tomographie à émission de positons (TEP) au ^{18}F -Fluorodesoxyglucose (FDG) ne fait pour l'instant l'objet d'aucun consensus pour l'évaluation de la réponse thérapeutique des lésions métastatiques de carcinome mammaire. Notre étude a cherché à déterminer la valeur pronostique de la TEP pour l'évaluation de la réponse métabolique sous chimiothérapie chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique de novo.

Méthodes :

Cinquante-sept patientes ont été incluses rétrospectivement. Chacune avait réalisé une TEP au ^{18}F -FDG pré-thérapeutique. Trente d'entre elles ont une TEP supplémentaire après 3 cures de chimiothérapie. Les standardized uptake value (SUV)max, SUVpeak, le volume tumoral métabolique (MTV) et la glycolyse totale de la lésion (TLG) étaient mesurés pour chaque examen et pour chaque cible : mammaire (t), ganglionnaire (n), métastatique (m) ainsi que pour le corps entier (w). Les associations entre : - la SUV initiale et la progression à 3 mois d'une part, - la réponse thérapeutique à 6 mois et les pourcentages de variations (Δ) de chacun de ces paramètres entre les 2 examens d'autre part, ont été analysées à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Résultats :

Les SUV initiales mesurées sur la tumeur primitive (t) étaient corrélées à la survie sans progression. Aucune corrélation n'a été retrouvée pour les paramètres mesurés sur (n), (m) ou (w). Les patientes présentant un tTLG > 372,9g avaient une survie sans progression significativement plus basse (3,1 mois vs 9,8 ; p=0,003). Dix-huit des 30 patientes réévaluées à 3 cures avaient progressé ou étaient décédées à 6 mois, la survie sans progression médiane était de 6,4 mois (IC95% = 4,1 - 9,0 m). Les diminutions moyennes des paramètres TEP de l'atteinte locorégionale (t et n) ainsi que des wMTV et wTLG étaient significativement moins importants chez les patientes en progression à 6 mois : $\Delta\text{tSUVmax}$ (-39,3% Vs -71,0% ; p=0,009), ΔtMTV (-39,6% Vs -84,4% ; p=0,001), ΔtTLG (-56,7% Vs -91,2% ; p=0,004), $\Delta\text{nSUVmax}$ (-52,8% Vs -88,5% ; p=0,001), ΔwMTV (-39,6% Vs -76,0% ; p=0,03), ΔwTLG (-54,1% Vs -80,2% ; p=0,04). Aucune des variations constatées sur les lésions métastatiques n'était significativement corrélée à la survie sans progression à 6 mois. Une diminution de tSUVmax inférieure à 43,1% ou de nSUVmax inférieure à 52,6% évaluées sur la TEP à 3 cures avaient des valeurs prédictives positives de progression à 6 mois de 100%.

Summary

Aim:

The role of ^{18}F -Fluorodesoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET) in breast cancer staging is increasing. There is still no recommendation in the assessment of therapeutic response in metastatic breast cancer (MBC). The aim of this study was to evaluate the predictive value of metabolic response to chemotherapy in de novo MBC.

Methods:

Fifty-seven patients were retrospectively included. Every patient underwent ^{18}F -FDG PET/CT during initial staging and 30 of them underwent a second PET/CT after 3 cycles of chemotherapy. Standardized uptake value (SUV) max, SUVpeak, metabolic tumour volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) were collected on both examinations for each primary “t”, nodal “n” and metastatic “m” lesion. The whole-body “w” value of each parameter was also collected.

Correlation between: -Initial PET parameters and treatment outcome at 3 months, -PET parameters variation (Δ) and treatment outcome at 6 months were tested using the Wilcoxon Mann-Whitney test.

Results:

Initial PET parameters measured on primary lesion “t” were correlated with progression free survival (PFS). No correlations were found between PFS and initial PET parameters measured on nodal metastatic or whole body lesions. PFS was significantly shorter for patients with $t\text{TLG} > 372,9\text{g}$ (3.1 Vs. 9.8 months; $p=0,003$).

At 6 months, 18 of the 30 patients treated with chemotherapy had progressed or died. Median PFS was 6,4 months (IC95% = 4.1 – 9.0 m).

Mean decrease in loco-regional PET parameters and in wMTV and wTLG were significantly lower for patients who progressed during the first 6 months: $\Delta t\text{SUVmax}$ (-39.3% Vs -71.0% ; $p=0.009$), $\Delta t\text{MTV}$ (-39.6% Vs -84.4% ; $p=0.001$), $\Delta t\text{TLG}$ (-56.7% Vs -91.2% ; $p=0.004$), $\Delta n\text{SUVmax}$ (-52.8% Vs -88.5% ; $p=0.001$), $\Delta w\text{MTV}$ (-39.6% Vs -76.0% ; $p=0.03$), $\Delta w\text{TLG}$ (-54.1% Vs -80.2% ; $p=0.04$). Variations of metastatic lesions PET parameters weren't correlated with 6 months PFS.

A diminution of $t\text{SUVmax}$ lesser than 43,1% or $n\text{SUVmax}$ lesser than 52,6% evaluated by ^{18}F -FDG PET/CT after 3 cycles had a positive predictive value of disease progression at 6 months of 100%.

1 Etat des connaissances et généralités

1.1 Le cancer du sein

1.1.1 Epidémiologie

Le cancer du sein constitue un problème majeur en santé publique. En effet, il est actuellement la première cause de décès par cancer chez la femme, devançant nettement le cancer colorectal et le cancer du poumon.

Il représente 31,2% des cancers incidents féminins et près de 14% des cancers incidents tous sexe confondus en 2015 [1]. Selon l'Institut National du Cancer (INCA), 48 763 nouveaux cas ont été diagnostiqués en France métropolitaine en 2012 [2]. Le taux d'incidence standardisé à la population mondiale était de 88,0 pour 100 000 femmes en 2012 [2].

L'âge médian au diagnostic est de 63 ans et 54% des patientes ont un âge compris entre 50 et 74 ans [1]. Le diagnostic reste assez rare avant 40 ans (10% des patientes) [2].

En 2012, la mortalité est estimée à 11 886 décès par cancer du sein en France métropolitaine. Le taux de mortalité standardisé à la population mondiale était de 15,7 pour 100 000 femmes [2].

Les taux d'incidence et de mortalité dans la région Nord-Pas-de Calais s'avèrent légèrement supérieurs à la moyenne nationale. Le taux d'incidence était estimé à 94,98 pour 100 000 femmes sur la période de 2008 à 2010. Le taux de mortalité était estimé à 21,4 pour 100 000 femmes sur la période de 2005 à 2009 [1].

1.1.2 Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle dont on connaît un certain nombre de facteurs de risque. Cependant, il persiste encore de nombreuses incertitudes quand à l'implication et au poids de chacun de ces facteurs.

1.1.2.1 Facteurs de risque internes

1.1.2.1.1 Age

L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge. La maladie reste rare avant 30 ans, est plus fréquente entre 45 et 70 ans puis se raréfie de nouveau après 70 ans.

1.1.2.1.2 Facteurs génétiques et familiaux

Environ 5 à 10% des patientes présentent une prédisposition génétique au cancer du sein. Dans les familles à risque de cancer du sein, le mode de transmission est autosomique dominant à pénétrance variable. Cela implique que des membres d'une même famille puissent transmettre ce gène sans nécessairement développer un cancer du sein.

Une forme familiale doit être suspectée dans les cas suivants :

- **Trois cas de cancer du sein appartenant à la même branche parentale** et survenant chez des personnes unies entre elles par un lien de parenté de premier ou de second degré.
- **Deux cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire** chez des apparentées au premier degré (ou au deuxième degré par un homme) :
 - Dont un cancer du sein avant 40 ans
 - Dont un cas de cancer du sein bilatéral
 - Dont un cancer du sein chez l'homme
 - Dont un cancer de l'ovaire (soit deux cancers de l'ovaire quel que soit l'âge ou un cancer du sein et de l'ovaire)
- **Un seul cas si**
 - Cancer du sein bilatéral ou multifocal avant 40 ans
 - Cancer du sein chez l'homme avant 70 ans
 - Cancer de l'ovaire (si sero papillaire ou haut grade 3)
 - Cancer du sein triple négatif avant 50 ans
 - Cancer du sein avant 35 ans
 - Cancer du sein et de l'ovaire (primitif) chez la même patiente

Les gènes BRCA 1 et BRCA 2 sont les deux gènes identifiés de prédisposition au cancer du sein. Il s'agit de gènes suppresseurs de tumeurs exprimés dans de nombreux tissus (sein, ovaires, testicule, thymus...). La mise en évidence d'une de ces mutations augmente

significativement le risque de développer un cancer du sein chez les femmes. Ce risque est évalué entre 40 et 85% avant 70 ans contre 10% dans la population générale [3].

1.1.2.1.3 Antécédents personnels de pathologie mammaire

De nombreuses lésions considérées comme bénignes augmentent malgré tout le risque de voir se développer un cancer du sein (Tableau 1).

Antécédent personnel	Risque relatif
Kyste palpable, fibroadénome complexe, hyperplasie canalaire modérée	1,5 à 3
Foyers d'hyperplasie canalaire ou lobulaire atypique	4 à 20
Carcinome canalaire ou lobulaire in situ	8 à 10
Cancer du sein controlatéral	5

Tableau 1 : Risques relatifs de cancer du sein selon les antécédents personnels de la patiente

1.1.2.2 Facteurs de risque externes

1.1.2.2.1 Exposition aux oestrogènes

L'exposition prolongée aux oestrogènes augmente les risques de développer une néoplasie mammaire. Cette exposition peut être d'origine endogène en raison d'une puberté précoce (avant 11 ans), d'une ménopause tardive (après 55 ans) ou encore d'une première grossesse tardive (après 30 ans).

Ces oestrogènes peuvent également être d'origine exogène comme les contraceptifs oraux et les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause [4].

1.1.2.2.2 Obésité

L'excès de tissu adipeux engendre une augmentation de la production d'hormones stéroïdiennes. De plus chez la femme ménopausée, l'aromatation des androgènes par le tissu adipeux constitue l'une des plus importantes sources d'oestrogènes [5].

1.1.3 Histoire naturelle du cancer

Etant placée sous l'influence des hormones sexuelles ovariennes, la glande mammaire est un organe en permanente évolution (puberté, grossesses, lactation, involution liée à l'âge) ce qui la rend plus susceptible aux transformations cancéreuses.

Le processus de cancérogénèse est long et comporte quatre phases : l'initiation, la promotion, la progression et l'invasion.

1.1.3.1 L'initiation

C'est la première phase de la cancérogénèse et n'intéresse qu'une seule cellule. Elle correspond à la création d'une ou de plusieurs lésions irréversibles sur la molécule d'ADN. Ces modifications peuvent être dues à une erreur au cours de la division cellulaire ou à l'exposition à des agents génotoxiques d'origine chimique, physique ou biologique. Dans certains cas, ces mutations surviennent sur des gènes ayant un rôle clé en carcinogénèse : les gènes suppresseurs de tumeurs et les proto-oncogènes. Les gènes suppresseurs de tumeurs codent pour des protéines régulant négativement la prolifération cellulaire tandis que les proto-oncogènes codent pour des protéines régulant les signaux de transduction.

Ces modifications vont engendrer une perte de l'homéostasie et une immortalité de la cellule dite « initiée ».

1.1.3.2 La promotion

Cette phase appelée « transformation cellulaire » correspond à l'exposition de la cellule initiée à des facteurs de prolifération entraînant de multiples divisions. Ces dernières vont assurer la descendance de la cellule initiée et vont également permettre l'accumulation de nouvelles mutations. Les oestrogènes jouent le rôle de promoteur dans le cancer du sein. A un stade précoce, ce phénomène peut encore être réversible.

1.1.3.3 La progression

Cette phase correspond à l'émergence et à la croissance d'une tumeur maligne. La cellule cancéreuse échappe totalement aux mécanismes de régulation de l'organisme. Le nombre de mitose est très important créant ainsi une instabilité génomique propice à l'émergence de nouveaux clones de plus en plus diversifiés [6].

1.1.3.4 L'invasion

Durant cette phase, les cellules tumorales vont venir infiltrer les tissus avoisinants. Il y a alors une perte d'adhérence avec les cellules environnantes et une destruction de la matrice extra cellulaire. On assiste également à la création d'une néo vascularisation sanguine (angiogénèse) et lymphatique (lymphangiogénèse) stimulées par l'Hypoxia Inductible Factor 1 (HIF-1) et le Vascular Endothélial Growth Factor (VEGF).

1.1.3.5 Processus métastatique

Les métastases sont des foyers tumoraux secondaires, se développant de manière autonome à distance du foyer primitif. La survenue de métastases dépend essentiellement des mutations acquises par les cellules tumorales ainsi que de l'incapacité du système immunitaire à les détruire.

La cascade métastatique se fait en plusieurs étapes successives et limitantes (Figure 1). La dissémination métastatique commence par l'invasion des tissus avoisinants le foyer initial et ce jusqu'à la rencontre d'un vaisseau lymphatique ou sanguin. Le passage des membranes basales vasculaires, appelé intravasation, est réalisé principalement par des protéases capables de dégrader la matrice extra cellulaire.

Les cellules tumorales sont alors disséminées vers les organes cibles distants. Durant le trajet, ces dernières devront échapper au système immunitaire et aux signaux apoptotiques. Enfin, après avoir adhéré à l'épithélium vasculaire au moyen de cadhérines et d'intégrines, les cellules devront de nouveau franchir la paroi vasculaire lors de l'extravasation.

Une fois toutes ces étapes critiques passées, les cellules tumorales pourront de nouveau proliférer et développer une métastase. Ce phénomène pourra être répété produisant ainsi d'autres lésions à distance.

La dissémination métastatique se fait essentiellement par la néo vascularisation lymphatique et touche ainsi les chaînes ganglionnaires axillaires, mammaires internes, sus-claviculaires et cervicales. La dissémination hématogène provoque généralement l'apparition de foyers secondaires osseux, pulmonaires, hépatiques, cérébraux ou mammaires contralatéraux.

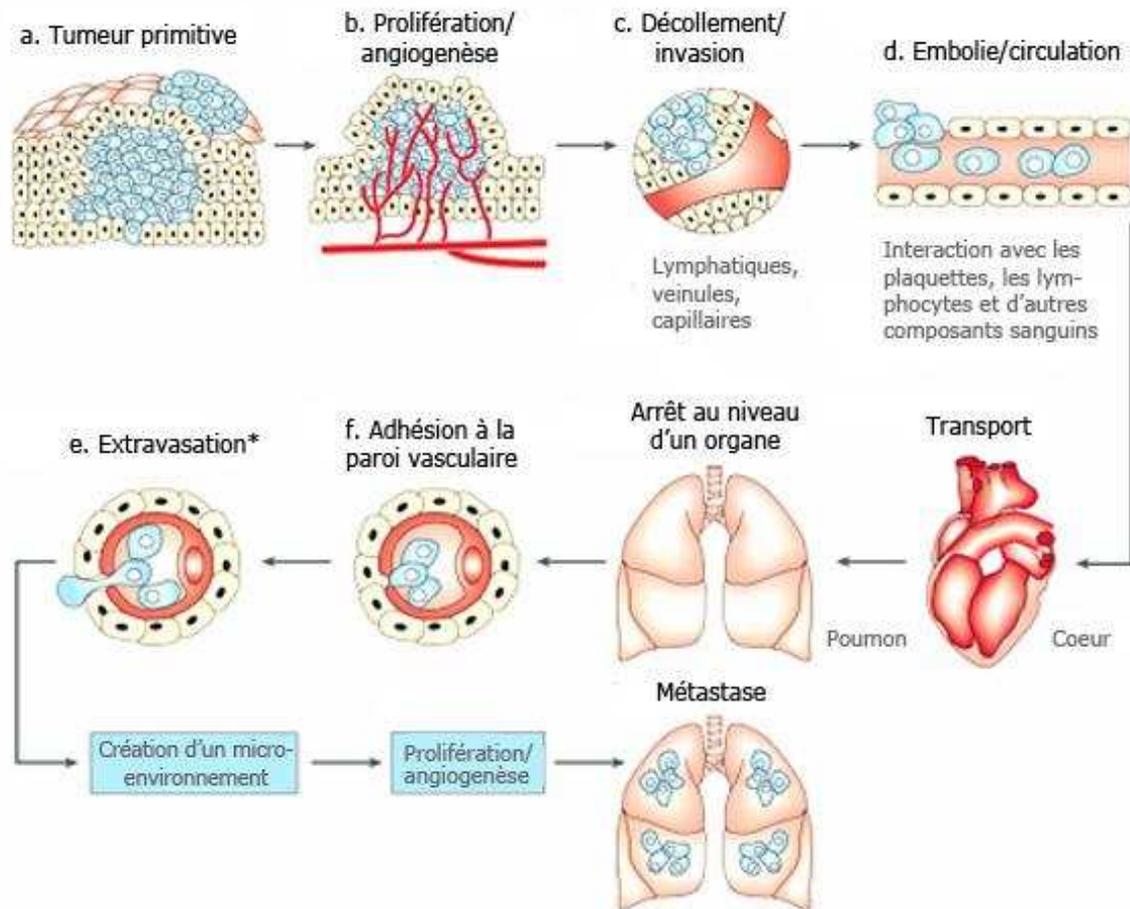


Figure 1 : Principales étapes de formation d'une métastase

1.1.4 Classification des cancers du sein

1.1.4.1 Classification TNM

Etablie par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC), la classification TNM (Tableau 2) a pour but de classer les cancers du sein selon leur extension clinique. Elle contribue ainsi à évaluer le pronostic de la maladie et à déterminer le traitement.

Cette classification prend en compte la taille de la lésion primitive (T), l'atteinte ganglionnaire (N) et l'existence ou non de métastases (M). Il est nécessaire de différencier le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade définitif anatomopathologique post chirurgical noté « pTNM ».

Tumeur primitive T

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : Carcinome in situ
- Tis (CCIS) : Carcinome canalaire in situ
- Tis (LCIS) : Carcinome lobulaire in situ

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand diamètre

T1mic : Micro-invasion ≤ 1 mm dans son plus grand diamètre

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans son plus grand diamètre
- T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans son plus grand diamètre
- T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans son plus grand diamètre

T2 : $2 \text{ cm} < \text{Tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans son plus grand diamètre

T3 : Tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans son plus grand diamètre

T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)

- T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer du sein inflammatoire

Ganglions Lymphatiques régionaux N

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique)

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2 \text{ mm}$ (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR) N1mi : micro métastases $> 0,2 \text{ mm}$ et $\leq 2 \text{ mm}$

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement mammaire interne infra clinique détecté sur ganglion sentinelle

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement infra clinique des ganglions mammaires internes détecté sur ganglion sentinelle
- N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement infra clinique des ganglions de la chaîne mammaire interne détecté sur ganglion sentinelle (pN1a + pN1b)

<p>N2 : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement cliniquement apparent et isolé des ganglions mammaires internes homolatéraux</p> <ul style="list-style-type: none"> • N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un foyer tumoral > 2 mm • N2b : envahissement cliniquement apparent des ganglions mammaires internes homolatéraux, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire <p>N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous claviers (niveau III axillaire) ou envahissement cliniquement apparent des ganglions mammaires internes homolatéraux avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement infraclinique des ganglions mammaires internes détecté sur ganglion sentinelle ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux</p> <ul style="list-style-type: none"> • N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (au moins un foyer tumoral >2mm) ou envahissement des ganglions sous-claviers • N3b : envahissement cliniquement apparent des ganglions mammaires internes homolatéraux avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement infraclinique des ganglions mammaires internes détecté sur ganglion sentinelle • N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases à distance M
<p>Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance</p> <p>M0 : Absence de métastases à distance</p> <p>M1 : Présence de métastase(s) à distance</p>

Tableau 2 : Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition (2010).

Les cancers inflammatoires sont classés T4d dans la classification TNM de 2010 et se caractérisent par la survenue d'une tumeur mammaire associée à des signes inflammatoires locaux. Les signes cliniques sont marqués par un sein lourd, chaud, tendu, douloureux et érythémateux. Cette présentation du cancer mammaire est une contre indication formelle à la chirurgie.

De la classification TNM découle une classification simplifiée en stades, appelés stades UICC (Tableau 3). Ces stades ont pour but de regrouper les TNM de pronostic identique. On distingue ainsi les stades précoces (stades I et II), des stades avancés (stades III et IV) mais également les cancers opérables (stades I, II et IIIA) et inopérables (stades IIIB, IIIC et IV).

Stade UICC	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 m
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Tableau 3 : Stades UICC du cancer du sein, 7^e édition (2010).

1.1.4.2 Types histologiques

Une classification histologique a été mise en place en 2003 par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Cette dernière reste complexe et regroupe l'ensemble des histotypes bénins et malins [7]. La limite de cette classification est qu'elle ne se base que sur des critères morphologiques sans tenir compte du comportement biologique tumoral. Les histotypes les plus fréquemment rencontrés sont les adénocarcinomes canaux et les adénocarcinomes lobulaires, représentant à eux seuls 98% des tumeurs malignes du sein.

1.1.4.2.1 Carcinome in situ

Le carcinome in situ est observé au stade précoce du cancer et se caractérise par la prolifération de cellules épithéliales au sein des canaux ou des lobules sans franchissement de la membrane basale. On en distingue ainsi deux types, le carcinome canalaire in situ (CCIS) pour les proliférations malignes issues de l'arbre galactophorique et le carcinome lobulaire in situ (CLIS) pour celles issues des canaux intra-lobulaires. Les cancers in situ représentent environ 15% des tumeurs malignes du sein. Ces cancers étant purement localisés, il n'y a théoriquement pas de risque de dissémination ganglionnaire ou métastatique.

1.1.4.2.2 Carcinomes infiltrants

Les cancers du sein sont dit infiltrants lorsque les cellules cancéreuses ont franchi la membrane basale et prolifèrent dans les tissus avoisinants. La classification OMS de 2003 en recense 21 histotypes majeurs et 18 mineurs [7].

1.1.4.2.2.1 Carcinome canalaire infiltrant

C'est le type histologique le plus fréquemment rencontré ; il représente environ 75% des tumeurs malignes mammaires. Issues de l'épithélium des canaux galactophoriques, les cellules tumorales s'agencent classiquement en travées, en massifs ou en formations glandulaires.

1.1.4.2.2.2 Carcinome lobulaire infiltrant

Cet histotype représente 8 à 10% des tumeurs malignes mammaires. Les cellules carcinomateuses sont issues des lobules mammaires, qui constituent la partie glandulaire du sein. Elles sont agencées en file indienne, avec un aspect en cible autour des canaux galactophoriques. Le nombre de mitose est quant à lui assez faible.

1.1.4.2.2.3 Autres types histologiques

De nombreux autres types ou sous-types histologiques sont plus rarement rencontrés comme les carcinomes papillaires, les carcinomes tubuleux, les carcinomes mucineux, les carcinomes adénoïdes kystiques, les carcinomes métaplasiques, les carcinomes médullaires...

1.1.4.3 Grade histopronostique

En France, la méthode la plus couramment utilisée pour déterminer le grade histopronostique est le score de Scarff-Bloom-Richardson (Grade SBR) modifié par Elston et Ellis (Tableau 4). Initialement créé pour les carcinomes canaux infiltrants, ce score peut désormais être établi pour toutes les tumeurs infiltrantes indépendamment de leur taille. Ce dernier comprend trois grades (I, II et III) obtenus par l'addition de trois critères tumoraux : le degré de différenciation, le pleiomorphisme nucléaire et l'index mitotique.

	Score
Formation de tubules :	
Tumeur majoritairement tubulaire (> 75%)	1
Tumeur partiellement tubulaire (10 à 75%)	2
Tumeur comprenant peu ou pas de tubules (< 10%)	3
Atypies cytonucléaires :	
Noyaux réguliers monomorphes	1
Atypies modérées	2
Noyaux pléomorphes avec atypies marquées	3
Index mitotique :	
Nombre de mitoses par champs (de 1 à 3) mesuré au grossissement (x400)	
0 à 6 mitoses pour 10 champs	1
7 à 12 mitoses pour 10 champs	2
Plus de 12 mitoses pour 10 champs	3

Tableau 4 : Score histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson modifié [8].

L'addition de ces trois valeurs permet de déterminer le grade SBR : grade I (score = 3 à 5), grade II (score = 6 à 7), grade III (score = 8 à 9).

Les durées de survie globale et sans récurrence s'avèrent moins bonnes pour les patients présentant une lésion de grade III que pour celles de grade I et II [9]. Le grade histopronostique est également un facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie. En effet, on observe une meilleure réponse des lésions de grade II et III par rapport à celles de grade I [10, 11]. L'index mitotique élevé des tumeurs de haut grade permet d'expliquer cette plus grande sensibilité aux agents cytotoxiques.

1.1.4.4 Classification immunohistochimique

L'analyse immunohistochimique (IHC), réalisée en anatomopathologie, permet de déterminer plus précisément le phénotype des cellules tumorales mammaires. Cette dernière se base sur l'expression des récepteurs hormonaux, du récepteur de facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) et du Ki-67 (index de prolifération cellulaire).

1.1.4.4.1 Récepteurs hormonaux

Deux types de récepteurs peuvent être exprimés par les cellules tumorales : les récepteurs aux oestrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP). L'analyse immunohistochimique évalue le pourcentage de cellules tumorales marquées ainsi que l'intensité du marquage. L'évaluation des récepteurs hormonaux peut se faire sur micro ou macro-biopsie ou sur pièce opératoire. Les tumeurs sont considérées comme positives lorsqu'au moins 10% des cellules sont marquées. L'expression de ces récepteurs est un facteur prédictif de réponse à l'hormonothérapie [12]. Le taux de discordance de statut hormonal entre la tumeur primitive et les lésions à distance est estimé à 20% pour les RE et à 30% pour les RP [13].

1.1.4.4.2 HER2

Le récepteur de facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) est une protéine transmembranaire codée par le proto-oncogène HER2/neu identifié au niveau du chromosome 17q21. Le domaine intracellulaire du récepteur possède une activité tyrosine-kinase qui est l'élément déclencheur d'une cascade de réactions biologiques impliquées dans la prolifération cellulaire. Il existe une surexpression et une amplification de HER2 dans environ 15% des cancers mammaires. On évaluera dans un premier temps l'expression de la protéine membranaire par immunohistochimie. La recherche d'amplification du gène par hybridation in situ est à réserver aux cas dont l'étude immunohistochimique est de score 2+ (Tableau 5). L'étude de l'amplification se fait par hybridation in situ fluorescente (FISH) ou chromogénique (CISH).

Marquage IHC	Score	Surexpression	Amplification
Absent ou membranaire <10%	0	Négatif	Non
Membranaire partiel, non visible au faible grossissement >10%	1+	Négatif	Non
Membranaire partiel, visible au faible grossissement ou complet faible et modéré >10%	2+	Equivoque	A réaliser par FISH
Membranaire complet intense >10%	3+	Positif	Oui

Tableau 5 : Détermination du statut HER2 en fonction des résultats de l'IHC.

HER2 est la cible du Trastuzumab (HERCEPTIN®) qui se lie à la partie extracellulaire du récepteur. La partie intracellulaire du récepteur est la cible des inhibiteurs de tyrosine kinase de HER2 comme le Lapatinib (Tyverb®). Ces traitements sont à réserver aux patientes ayant une surexpression d'HER2 à la surface des cellules tumorales (score 3+) ou possédant une amplification génétique en FISH. La discordance de statut HER2 entre la tumeur primitive et les lésions à distance est estimée à 10% [13].

1.1.4.4.3 Ki-67

L'anticorps Ki-67 est un marqueur de prolifération exprimé à la surface du noyau des cellules en cycle (lors des phases G1, G2, S et M du cycle mitotique). L'élévation du Ki-67 est un facteur pronostique indépendant de survie sans progression [14]. Son seuil de positivité varie selon les études mais 15% reste la valeur seuil la plus couramment appliquée.

1.1.4.4.4 Sous-types moléculaires

Les résultats de l'immunohistochimie permettent de classer les cancers du sein selon 5 sous-types clinico-pathologiques permettant de guider les choix thérapeutiques (tableau 6) [15].

Sous type tumoral	Critères Immunohistochimiques
Luminal A-like	RE et RP Positifs HER2 Négatif Ki-67 <14%
Luminal B-like (HER2 négatif)	RE Positif HER2 Négatif Ki-67 ≥14% ou RP négatifs
Luminal B-like (HER2 positif)	RE Positif HER2 Positif N'importe quel Ki-67 ou statut RP
Non Luminal	RE et RP Négatifs HER2 Positif
Triple Négatif	RE et RP Négatifs HER2 Négatif

Tableau 6 : Définition des sous types tumoraux selon les critères immunohistochimiques [15].

Le sous-type triple négatif, représentant 10 à 20% des cancers mammaires, est considéré comme de moins bon pronostic. En effet ces patientes ne peuvent bénéficier ni du Trastuzumab ni de l'hormonothérapie. Les rechutes à distance sont plus fréquentes pour les cancers triples négatifs (34%) que pour les autres cancers du sein (20%) [16].

1.1.5 Traitements du cancer du sein métastatique

1.1.5.1 Traitements locaux

Le cancer du sein métastatique est considéré comme virtuellement incurable [17]. Le traitement a pour but d'allonger la survie et de réduire les symptômes liés à l'évolution de la maladie. Le taux de survie à 5 ans est estimé à 20% et a tendance à augmenter ces dernières années [18].

1.1.5.1.1 Chirurgie

La résection de la tumeur primitive chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique de novo n'a pas montré de bénéfice en terme de survie globale. L'étude prospective, randomisée, portant sur 350 patientes menée par Badwe et al. [19] n'a pas mis en évidence de différence significative en terme de survie globale chez les patientes ayant eu une résection de la lésion primitive en complément du traitement systémique (survie à 2 ans : 43% IC 35,2-50,8) par rapport aux patientes ayant reçu le traitement systémique seul (survie à 2 ans : 41,9% IC 33,9-49,7).

La chirurgie des métastases viscérales (foie, poumon, cerveau) est rarement indiquée. Cependant, des exceptions sont parfois faites à visée symptomatique ou fonctionnelle, notamment en cas de métastase cérébrale unique et résécable.

Certaines indications chirurgicales sont validées pour les métastases osseuses, prenant en compte plusieurs facteurs tels que: la douleur, le risque fracturaire et le risque de compression médullaire.

1.1.5.1.2 Radiothérapie externe

La radiothérapie dans le cancer du sein métastatique est essentiellement utilisée à visée palliative. Elle permet le traitement antalgique des métastases osseuses [20], mais également de contrôler les symptômes des métastases cérébrales par exemple l'hypertension intracrânienne.

1.1.5.2 Traitements systémiques

Le choix thérapeutique entre l'hormonothérapie, la chimiothérapie et les thérapies ciblées se fera en fonction de plusieurs critères comme l'âge de la patiente, la localisation des métastases, le statut hormonal et la surexpression ou non de HER2.

1.1.5.2.1 Hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée chez les patientes présentant des tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux et dont les métastases ne mettent pas en jeu le pronostic vital.

Plusieurs classes thérapeutiques d'hormonothérapie sont disponibles :

- **La suppression ovarienne temporaire ou définitive** : ce traitement consiste à l'administration d'analogues de la LHRH de manière temporaire chez les patientes pré-ménopausées. La suppression peut être définitive en cas d'ovariectomie. Ce traitement est le plus souvent couplé à une autre hormonothérapie.
- **Les Anti-Oestrogènes** : Le chef de file est le tamoxifène (Tamofène®, Kessar®, Novaldex®). Ils sont indiqués en première ligne chez les patientes pré-ménopausées et un permettent d'obtenir un taux de réponse d'environ 60% chez les patientes exprimant des récepteurs aux oestrogènes [21]. Le fulvestrant (Faslodex®) est également un antioestrogène indiqué chez les patientes ménopausées en situation métastatique.
- **Les Inhibiteurs de l'aromatase (IA) de 3^e génération** : Ils agissent en bloquant l'aromatase, enzyme responsable de la transformation des androgènes surrénaliens en oestrogènes au sein du tissu adipeux. On distingue les IA non stéroïdiens tels que le létrozole (Fémara®) et l'anastrozole (Arimidex®) ; des IA stéroïdiens comme l'exémestane (Aromasine®). Ils ont démontré leur supériorité par rapport autres hormonothérapies chez les patientes ménopausées [22].

1.1.5.2.2 Chimiothérapie

Le choix de la chimiothérapie dans le cancer du sein métastatique n'est pas standardisé. Néanmoins, les anthracyclines et les taxanes restent les deux classes thérapeutiques majeures pour ce type de patientes [23].

1.1.5.2.2.1 Les anthracyclines

Les anthracyclines constituent depuis plus de trente ans la référence dans le cancer du sein métastatique. Elles entraînent une inhibition de la croissance cellulaire tumorale en s'intercalant entre les deux bras de la molécule d'ADN et en inhibant la topo-isomérase II.

Les anthracyclines sont essentiellement représentées par la doxorubicine et l'épirubicine. Les schémas d'association les plus prescrits sont le FEC 50 ou FEC100 (5-Fluoro-Uracile / Epirubicine 50 ou 100mg/m² / Cyclophosphamide), et le EC (Epirubicine / Cyclophosphamide). Leur toxicité est essentiellement cardiaque empêchant leur association avec le trastuzumab chez les patientes ayant une surexpression de HER2.

1.1.5.2.2.2 Les taxanes

Apparus dans les années quatre-vingt-dix, les taxanes sont des poisons du fuseau mitotique. Les deux molécules actuellement disponibles sont le docétaxel (Taxotère®) et le paclitaxel (Taxol®). L'administration peut se faire de manière hebdomadaire ou toutes les 3 semaines. Néanmoins, le paclitaxel semble avoir une meilleure efficacité en administration hebdomadaire [24]. L'association anthracyclines-taxanes a montré de meilleurs résultats que l'association anthracyclines-cyclophosphamide en première ligne métastatique et ce en terme de taux de réponse et de survie sans progression [25].

Les principales toxicités sont hématologiques pour le docétaxel et neurologiques pour le paclitaxel. Une prémédication par corticothérapie est également nécessaire en raison des réactions allergiques fréquentes.

1.1.5.2.2.3 Les antimétabolites

L'antimétabolite utilisé dans le cancer du sein est le 5-Fluoro-Uracile (5-FU). Ils bloquent la prolifération cellulaire en interférant avec la synthèse d'ADN. Leurs toxicités sont essentiellement hématologiques, digestives et cutanées (syndrome mains-pieds).

La capécitabine (Xeloda®) est un précurseur oral du 5-FU commercialisé depuis 2002. Le grand avantage du Xéloda est son mode d'administration (2 prises orales quotidiennes de 1250 mg/m² pendant 14 jours sur 21), garantissant à la patiente une meilleure qualité de vie.

La gemcitabine (Gemzar®) peut également être utilisée dans le cancer du sein métastatique

1.1.5.2.2.4 Les vinca-alcaloïdes

Essentiellement représentées par la vinorelbine (Navelbine®), les vinca-alcaloïdes bloquent la prolifération cellulaire en interférant l'assemblage de la tubuline. La vinorelbine peut être administrée par voie intraveineuse ou orale.

1.1.5.2.3 Les thérapies ciblées

1.1.5.2.3.1 Anticorps anti-HER2

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal spécifique des récepteurs HER2/Neu. Il agit en se fixant à la partie extracellulaire des récepteurs HER2, bloquant ainsi les cellules en phase G1. Des études in-vivo ont également démontré que la fixation d'anticorps à la surface des cellules induisait une activation de l'immunité anti-tumorale. Ce mécanisme est appelé la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) [26].

L'arrivée du trastuzumab en 2000 a radicalement changé le pronostic des cancers mammaires surexprimant HER2. Bien que le taux de réponse ne soit que de 11,6% en monothérapie [27], l'association avec les taxanes permet d'obtenir un taux de réponse de 60% ainsi qu'une augmentation de la survie sans progression [28].

La toxicité du trastuzumab est essentiellement cardiaque et il ne doit pas être prescrit en association avec les anthracyclines.

Le pertuzumab (Perjeta®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) de la protéine récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) et ainsi, bloque l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille HER, dont EGFR, HER3, et HER4.

1.1.5.2.3.2 Inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase

Commercialisé depuis 2008, le lapatinib (Tyverb®) est un inhibiteur des récepteurs couplé aux tyrosines kinases (ITK). Ce dernier a montré son efficacité en deuxième ligne métastatique en association à la capécitabine chez les patientes surexprimant HER2 [29].

1.1.5.2.4 Radiothérapie interne

1.1.5.2.4.1 Samarium-153 Lexitronam (Quadramet®)

Le Quadramet® est un complexe formé de Samarium-153, couplé à un chélateur tétraphosphate (l'éthylène diamine-tétraméthylène phosphonate EDTMP). L'EDTMP a une affinité pour l'os et assure la captation par les lésions ostéoblastiques. Le Samarium-153 est un émetteur bêta moins, de moyenne énergie ($E_{\max}=810\text{keV}$) et gamma ($\gamma_1=70\text{keV}$ et $\gamma_2=103\text{keV}$), permettant de réaliser des images scintigraphiques. Il présente un intérêt dans le traitement des douleurs liées aux métastases ostéoblastiques multiples mal contrôlées par les antalgiques de pallier 3 (opiacés). Le caractère hyperfixant des lésions en scintigraphie osseuse aux bisphosphonates doit être confirmé avant l'administration du traitement.

Il est administré par voie intraveineuse lente à la dose de 37MBq/kg. L'effet antalgique survient généralement dans les 15 jours qui suivent le traitement et persiste pendant plusieurs mois. Une augmentation transitoire des douleurs peut survenir à l'instauration du traitement. La toxicité du traitement est essentiellement médullaire avec la survenue de leucopénie et thrombopénie transitoires. L'administration peut être renouvelée en cas de réponse au premier traitement et ce en respectant un délai minimum de 8 semaines.

1.1.5.2.4.2 Dichlorure de Radium-223 (Xofigo®)

Le Radium-223 utilise les voies métaboliques du calcium, il est donc capté préférentiellement par les lésions ostéocondensantes. Etant un émetteur alpha, il permet une irradiation très localisée des lésions (rayon d'irradiation <100µm) tout en limitant la myélotoxicité.

Une étude de phase III (n=921) comparant l'efficacité du Xofigo® par rapport au placebo dans traitement du cancer de prostate en diffusion métastatique osseuse symptomatique et résistant à la castration a démontré une amélioration de la survie globale de 3,6 mois (HR=0,70 ; IC95% : 0,58-0,83 ; p<0,001) associée à une amélioration des douleurs [30].

Une étude de phase II non randomisée a été menée par Coleman et al. [31] afin d'évaluer l'efficacité du Xofigo® dans le cancer du sein en dissémination métastatique osseuse. Cette étude portait sur 155 lésions réparties chez 20 patientes qui bénéficiaient d'un suivi par TEP au ¹⁸F-FDG. Les auteurs rapportaient un taux de réponse métabolique (caractérisé par une diminution de fixation de la lésion >25% du SUV_{max}) chez 32,3% après 2 traitements et de 41,5% après 4 traitements.

Le Xofigo® est pour l'instant réservé au traitement du cancer prostatique métastatique et résistant à la castration mais les résultats de ces études laissent espérer une potentielle utilisation dans le traitement des métastases ostéocondensantes de cancer du sein.

1.2 La TEP au ¹⁸F-FDG

1.2.1 Le Fluoro-2-Désoxy-D-Glucose marqué au Fluor 18 (¹⁸F-FDG)

Le ¹⁸F-FDG est un analogue du 2-désoxy-glucose émetteur de positon. Utilisé en TEP, il permet d'étudier in vivo les premières étapes du métabolisme glucidique et ce indépendamment du caractère tumoral ou non de la cellule.

1.2.1.1 Structure de la molécule de ¹⁸F-FDG

Le FDG est une molécule de glucose à laquelle un atome de fluor radioactif a été introduit à la place d'un groupement hydroxyle en position 2 (Figure 2).

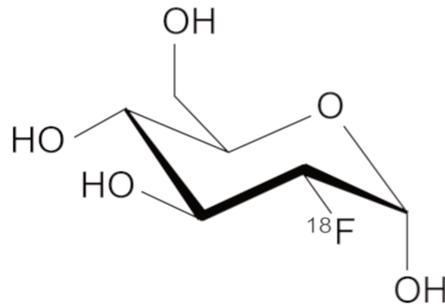


Figure 2 : Structure chimique de la molécule de ^{18}F -FDG

1.2.1.2 Pharmacocinétique

Le ^{18}F -FDG pénètre dans la cellule par diffusion facilitée grâce aux transporteurs membranaires GLUT. Il subit alors une phosphorylation en position 6 assurée par une hexokinase. Le ^{18}F -FDG-6P ainsi produit ne peut être métabolisé ou déphosphorylé et reste alors bloqué dans la cellule et s'y accumule (Figure 3). Ce phénomène est observé dans toutes les cellules mais reste nettement plus marqué dans la cellule tumorale.

Une accumulation physiologique du ^{18}F -FDG est observée dans différents tissus : le cerveau, les reins et les voies urinaires (en raison de l'élimination urinaire du traceur), le foie, les anses digestives, le nasopharynx et la moelle hématopoïétique. La fixation myocardique physiologique est plus variable et dépend du métabolisme du patient.

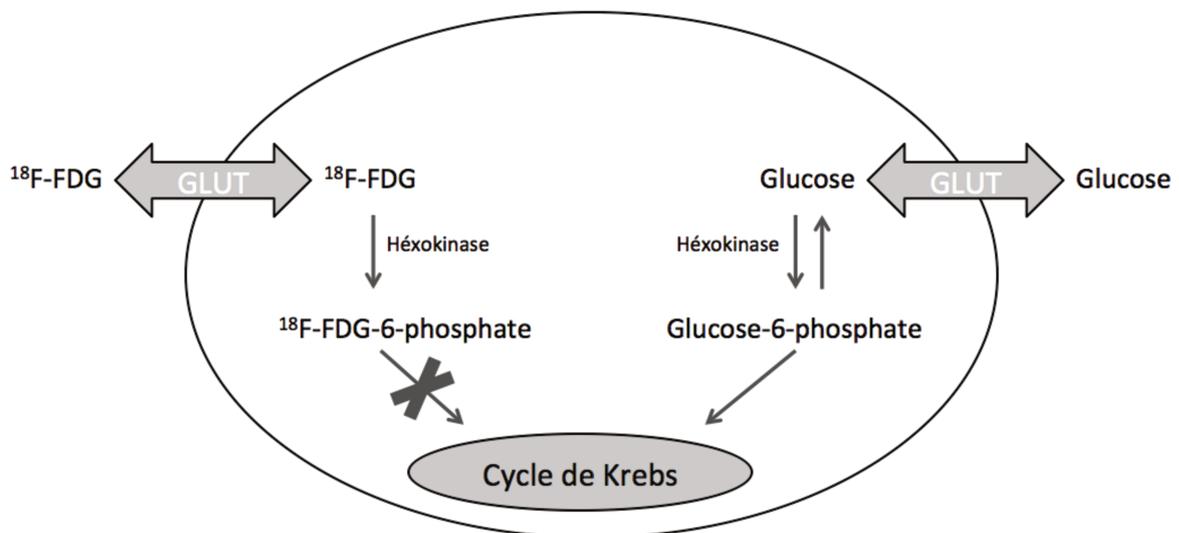


Figure 3 : Métabolisme cellulaire du ^{18}F -FDG

1.2.2 Mesures semi-quantitatives du métabolisme glucidique

1.2.2.1 Standardized Uptake Value (SUV)

La valeur de fixation standardisée (Standardized Uptake Value) est la concentration du traceur dans un tissu à un instant donné (kBq/mL) rapporté à la dose injectée (kBq) et au volume du patient. Les tissus étant majoritairement composés d'eau, la masse volumique du patient est estimée à 1g/mL. La SUV est ainsi calculé en pratique en rapportant la dose injectée au poids du patient (kBq/g). La SUV est donc une valeur sans unité permettant une quantification relative du traceur au sein d'une zone d'intérêt.

Le délai entre l'injection et le début acquisition influe fortement la valeur de la SUV. En effet, l'allongement de ce dernier aura tendance à majorer les valeurs de la SUV [32, 33]. Une acquisition trop tardive sera cependant impactée par la décroissance naturelle du ^{18}F -FDG (demi-vie 118 minutes). Un délai de 60 +/- 10 min semble être un bon compromis entre la demi-vie du ^{18}F et le temps nécessaire pour obtenir une fixation correcte des lésions tumorales. Par souci de comparabilité, ce délai devra être respecté pour chaque examen d'un même patient [34].

La glycémie est un autre facteur influant la valeur de la SUV. Lorsque la glycémie est élevée, le glucose non marqué rentre en compétition avec le FDG, la captation tissulaire du ^{18}F -FDG est alors plus faible diminuant ainsi les valeurs de SUV[35, 36]. Ce problème peut être évité en laissant le patient à jeun pendant les 6 heures précédant l'injection. Une normalisation de la SUV par rapport à la glycémie reste possible mais n'est pas recommandée car cette dernière génère des erreurs additionnelles [37].

D'autres facteurs peuvent également influencer la SUV comme la correction de l'atténuation et de la diffusion [38, 39], les effets de volume partiel, les mouvements respiratoires [40, 41] ou la reconstruction tomographique [42, 43]

1.2.2.1.1 SUV_{max}

La SUV_{max} est la définition de la SUV la plus utilisée en routine clinique. Elle correspond à la valeur de SUV la plus élevée au sein d'un volume d'intérêt (VOI) donné. Il n'est pas dépendant de l'observateur. Par définition, il ne représente que la valeur d'un seul voxel, il est donc dépendant de la statistique de comptage.

1.2.2.1.2 SUV_{mean}

Le SUV_{mean} correspond à la valeur moyenne du SUV au sein d'un volume d'intérêt donné. Il ne tient pas compte de l'hétérogénéité de fixation intra tumorale. Il reste cependant assez dépendant de l'effet de volume partiel pour les petites tumeurs.

1.2.2.1.3 SUV_{peak}

Le SUV_{peak} correspond à la valeur de SUV moyenne au sein d'une sphère centrée sur le point d'intensité maximale et dont le volume correspond à 1mL. Il est donc moins impacté par le bruit de mesure que le SUV_{max} mais il ne permet pas de s'affranchir de l'hétérogénéité intra-tumorale. C'est ce critère qui est utilisé pour l'évaluation thérapeutique selon les critères PERCIST (cf. infra) [34].

1.2.2.2 Volume tumoral métabolique (MTV)

Le volume tumoral métabolique (MTV) correspond au volume métaboliquement actif d'une lésion ; il est généralement exprimé en millilitre (mL). Il ne prend donc pas en compte la nécrose tumorale, ou les remaniements fibreux cicatriciels et diffère ainsi du volume morphologique évalué en imagerie conventionnelle. Ce paramètre métabolique semble prometteur pour sa valeur pronostique [44], le suivi thérapeutique [34] et la détermination du Gross Tumor Volume (GTV) en radiothérapie [45]. Néanmoins, la détermination du volume tumoral métabolique est impactée par le choix de la méthode de segmentation.

1.2.2.2.1 Approche manuelle

Cette méthode très simple consiste à laisser un expert délimiter manuellement les zones d'intérêt en y intégrant les limites de la machine, les données cliniques du patient, ainsi que ses connaissances en anatomie et en oncologie. Cette technique se base sur les capacités du clinicien à différencier la lésion du bruit de fond environnant ou des images artefactuelles.

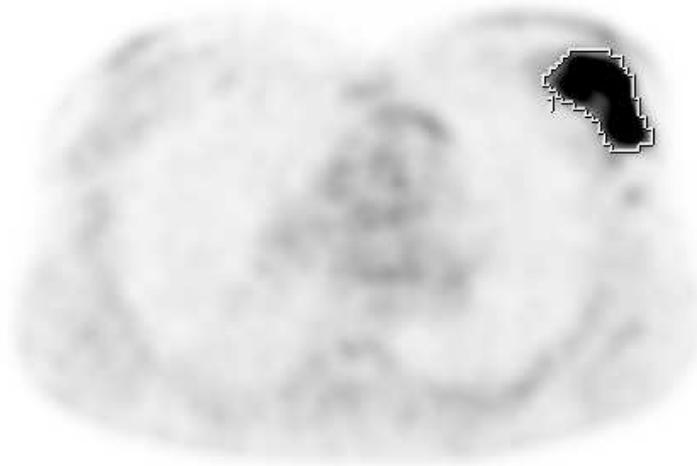
Bien qu'utilisée en pratique courante cette analyse reste très subjective et peut donc varier fortement d'un utilisateur à l'autre (variabilité inter-observateur) mais également d'une mesure à l'autre pour un même utilisateur (variabilité intra-observateur).

1.2.2.2.2 Méthodes semi-automatiques

1.2.2.2.2.1 Seuillage fixe

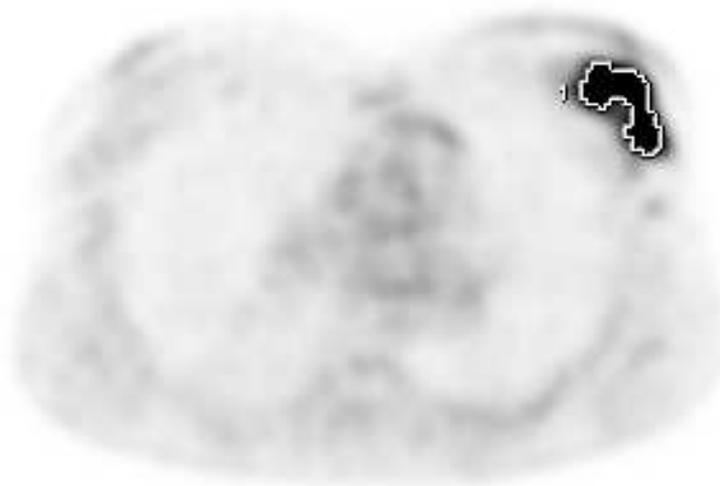
Cette méthode consiste à créer un volume avec des voxels dont la SUV est supérieure à une valeur définie et ce sans qu'aucune corrélation spatiale ne soit prise en compte. Certaines études utilisent un seuil de SUV égal à 2,5 (Figure 4). D'autres utilisent un pourcentage de la valeur maximale au sein de la lésion, généralement $> 41\%$ du maximum (Figure 5).

Cette méthode a l'avantage d'être très simple et très rapide à mettre en place. Cependant, en raison d'un manque de cohérence spatiale, cette technique manque de robustesse face aux lésions très hétérogènes, et/ou aux images fortement bruitées. Cette technique est également prise à défaut pour des lésions situées à proximité de structures physiologiquement hyperfixantes (ex : sphère ORL ou région péri-vésicale).



ROI 1: 50,85cm³ M=15,17 A=8,37

Figure 4 : Exemple d'une tumeur mammaire gauche segmentée avec un seuil de SUV fixe à >2,5
MTV = 50,85cm³ ; SUV_{mean} = 6,37



ROI 1: 28,90cm³ M=15,17 A=8,37

Figure 5 : Exemple d'une tumeur mammaire gauche segmentée avec un seuil de SUV à 41% du maximum
MTV = 28,90cm³ ; SUV_{mean} = 8,57

1.2.2.2.2 Seuillage adaptatif

Certaines études plus récentes ont suggéré l'utilisation d'un seuil adaptatif (Figure 6) prenant en compte de façon variable la valeur du bruit de fond environnant. Par exemple, la méthode proposée par Nestlé et al. [46] calcule le seuil à appliquer T selon la formule suivante :

$$T = \beta \times I_{70} + I_{Bgd}$$

I_{70} est le taux de fixation moyen de l'ensemble des voxels compris entre 70% et 100% du SUVmax. I_{Bgd} est la valeur moyenne des voxels contenus dans une bande de 2 voxels d'épaisseur distante de 6 voxels de la région d'intérêt utilisée pour calculer I_{70} . Seuls les voxels dont le SUV est supérieur à 2,5 sont retenus pour le calcul du I_{Bgd} . La valeur du coefficient β est établie selon un abaque propre à la machine et constitué à partir des résultats de séries d'acquisition sur fantômes de Jaszczak avec des sphères de taille variable sur fonds d'activités différentes. Cette méthode a montré de bons résultats pour des volumes supérieurs à 4 mL. Les études in-vivo validant cette méthode de segmentation restent encore rares.

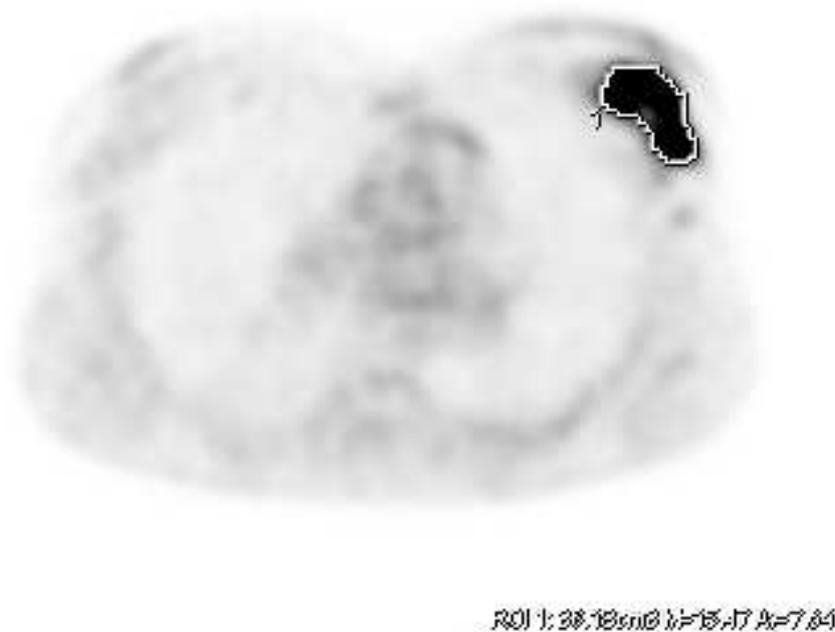


Figure 6 : Exemple d'une tumeur mammaire gauche segmentée avec un seuil adaptatif itératif
MTV = 35,18cm³ ; SUV_{mean} = 7,34

1.2.2.3 Total Lesion Glycolysis (TLG)

Le Total Lesion Glycolysis (TLG) est un paramètre tenant compte du volume métabolique tumoral mais également de l'intensité de l'activité au sein de la lésion. Il est le produit du MTV et du SUVmean pour une lésion donnée. Il est exprimé en gramme (g). Plusieurs études ont démontré l'intérêt de ce paramètre en tant que facteur pronostique ou pour l'évaluation de la réponse thérapeutique [47-50]. Etant directement lié au MTV, il est également dépendant de la méthode de segmentation.

1.3 TEP au 18F-FDG et cancer du sein

1.3.1 Recommandations

1.3.1.1 Recommandations de l'Institution National du Cancer (INCa)

La réalisation d'un bilan d'imagerie est actuellement recommandée en pré-opératoire pour les tumeurs classées cT3 ou cT4 ou cN+. Ce bilan peut également être réalisé en post-opératoire en cas d'atteinte macro-métastatique.

Dans ces cas le bilan proposé peut comporter au choix :

- Radiographie standard de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse
- Tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse
- TEP TDM au ¹⁸F-FDG

1.3.1.2 Recommandations de l'European Society of Medical Oncology (ESMO)

Selon les guidelines établis en 2015 par l'European Society of Medical Oncology (ESMO), la TEP au ¹⁸F-FDG peut remplacer l'imagerie conventionnelle pour le staging des patientes présentant un cancer localement avancé (LABC) ou inflammatoire (IBC) en raison d'un risque d'atteinte métastatique élevé [51].

En revanche, la TEP n'est pas recommandée pour l'évaluation de l'atteinte axillaire en raison d'une moins bonne sensibilité par rapport à la technique du ganglion sentinelle, qui reste le gold standard pour cette indication.

1.3.1.3 Guide du bon usage de la haute autorité de santé (HAS)

Le guide du bon usage est un référentiel à l'usage des médecins amenés à demander des examens d'imagerie médicale pour leurs patients. Il est conjointement mis à jour par la Société Française de Radiologie (SFR) et la Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN).

La TEP au FDG est indiquée dans le bilan initial en cas de risque élevé de métastase (cancers inflammatoires, localement avancés ou point d'appel clinique) et les recommandations sont les suivantes :

- Bilan d'extension de l'atteinte ganglionnaire extra-axillaire (ganglions mammaire interne, sous pectoral, ou sus claviculaires), des métastases viscérales ou osseuses des cancers inflammatoires (T4d) ou localement avancés (Stade III). L'examen y est plus sensible que la TDM.
- Indiquée pour les stades pT3N1 mais discutée pour les stades pT2N1 et pT3N1.

1.3.2 Caractérisation d'une lésion mammaire primitive

De part sa résolution spatiale limitée, la TEP reste moins performante que l'IRM pour la caractérisation des lésions mammaires. Cette constatation est particulièrement vraie pour les tumeurs infra-centimétriques en raison d'un effet de volume partiel. Les faux-négatifs supra-centimétriques sont essentiellement représentés par les carcinomes canauxiers bien différenciés de faible grade [52] (Figure 7) ou les lobulaires en raison d'une faible avidité pour le FDG.

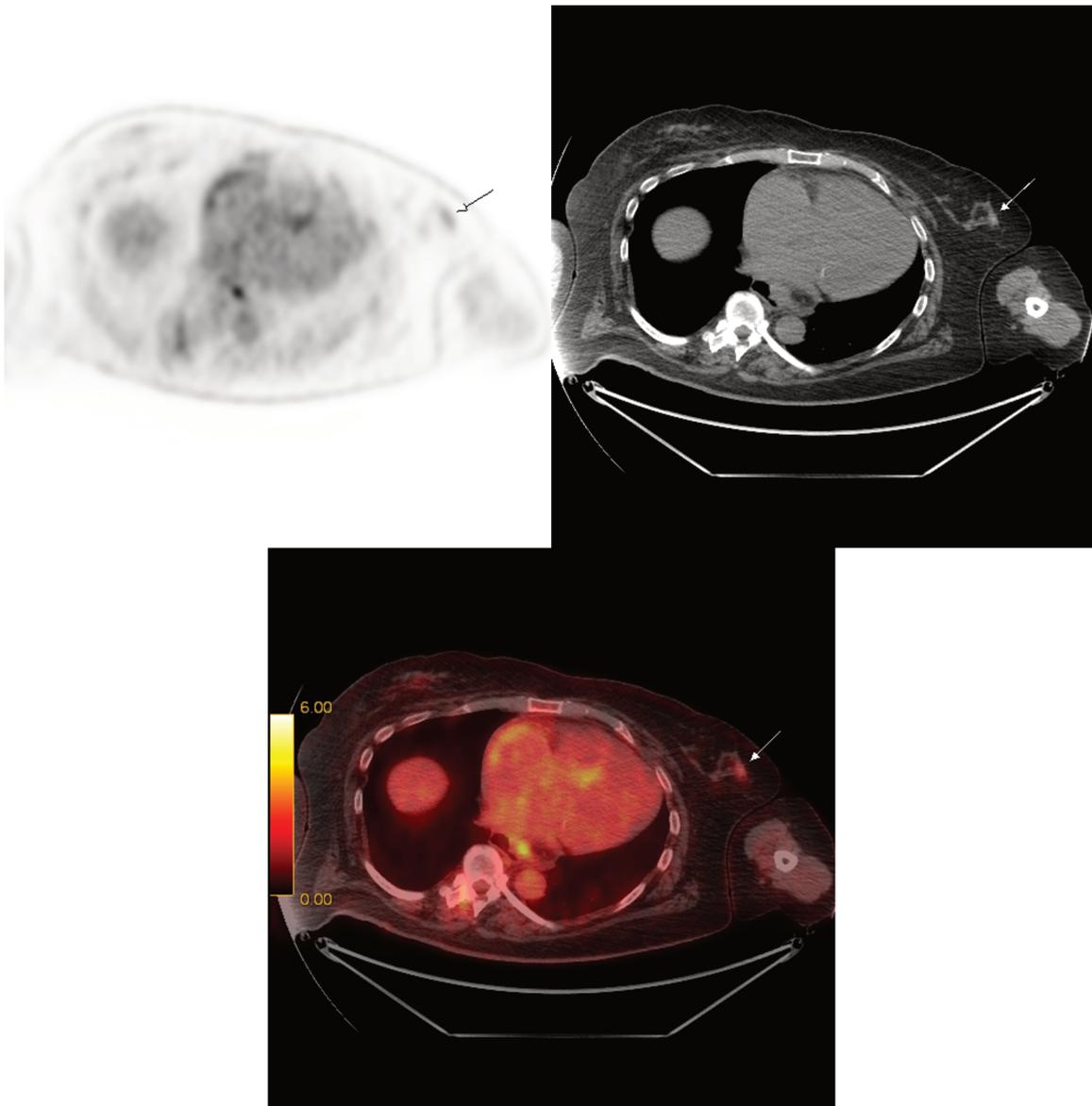


Figure 7 : TEP au ^{18}F -FDG objectivant un carcinome canalaire infiltrant du sein gauche, grade histopronostic 1, récepteurs hormonaux positifs, HER2 non surexprimé, Ki67 2%, SUVmax = 1,8

1.3.3 Bilan d'extension initial

1.3.3.1 Atteinte locale

L'IRM mammaire reste actuellement plus performante que la TEP pour déterminer de manière non invasive le stade T des lésions mammaires [53]. Le gold standard reste bien évidemment l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire.

1.3.3.2 Atteinte ganglionnaire axillaire

Pour les tumeurs de petite taille (< 2 cm), la TEP au ^{18}F -FDG reste peu performante pour la recherche de ganglions axillaires. Plusieurs études ont souligné un manque de sensibilité de la TEP (proche de 60%) et ce malgré une bonne spécificité (proche de 90%) [54, 55]. Ces résultats peuvent s'expliquer par la faible résolution spatiale de la TEP (de l'ordre de 4 à 5mm pour les machines les plus performantes) rendant difficile la détection des micro-métastases ganglionnaires. La résolution des examens TEP sera par ailleurs toujours limitée par le libre parcours moyens des positons (de l'ordre de 3,3 mm)

Les patientes présentant des tumeurs mammaires de plus grande taille bénéficient pour la plupart d'une chimiothérapie néoadjuvante. Une bonne réponse à cette dernière peut rendre le curage axillaire faussement négatif. La technique du ganglion sentinelle tend également à être moins sensible lorsqu'elle est réalisée au décours de la chimiothérapie [56]. Certaines études préconisent d'ailleurs l'exérèse du ganglion sentinelle avant la chimiothérapie néoadjuvante [57].

En raison de sa bonne spécificité, la TEP au ^{18}F -FDG pourrait ainsi être une alternative pour le staging ganglionnaire avant chimiothérapie néoadjuvante.

Pritchard et al. [58] ont mené une vaste étude portant sur 325 patientes et comparant la TEP-TDM au curage ganglionnaire axillaire. La TEP présentait une sensibilité de 23,7%, une spécificité de 99,6% mais surtout une valeur prédictive positive de 96%.

Kim et al. [59] ont essayé de mettre à profit cette grande valeur prédictive positive en proposant un curage axillaire d'emblée au lieu d'une exérèse du ganglion sentinelle pour les patientes ayant une atteinte axillaire en TEP-TDM. Les patientes ayant une TEP négative bénéficiaient de la technique du ganglion sentinelle. Parmi les 137 patientes incluses, 27 patientes ont eu un curage d'emblée sans faux positif à déplorer. L'analyse des ganglions sentinelles réalisée chez les 110 patientes restantes n'a rapporté que 8 cas d'envahissement tumoral (Se 77,1% - Sp 100% - VPP 100% - VPN 92,7%).

Une large étude prospective portant sur 240 patientes menée par Tevfik et al. [69] a démontré que la sensibilité augmentait proportionnellement au nombre de ganglions envahis : pN1 Se = 41%, pN2 Se = 67%, pN3 Se = 100% [60].

Les images fusionnées en TEP-TDM sont une aide pour le chirurgien, permettant la localisation des adénopathies métastatiques par rapport au muscle petit pectoral définissant la classification de Berg (figure 8). Il est toutefois important de prendre en considération le positionnement des bras lors de l'examen, qui peut fortement faire varier la position des adénopathies par rapport aux plans musculaires [61].

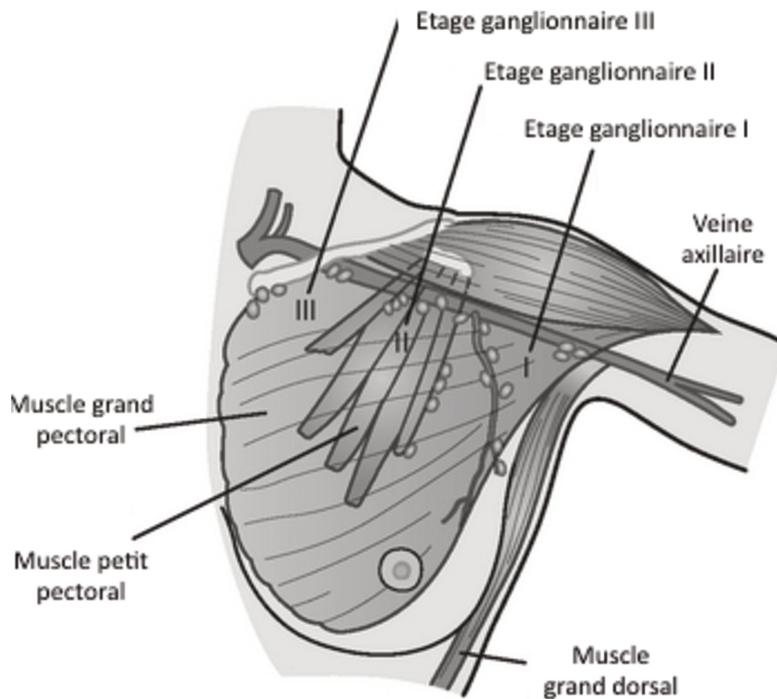


Figure 8 : Etages ganglionnaires selon la classification de Berg

La TEP au ^{18}F -FDG n'est pour l'instant pas recommandée en routine pour le staging ganglionnaire des tumeurs mammaires au stade précoce. On lui préférera l'analyse du ganglion sentinelle.

1.3.3.3 Atteinte ganglionnaire extra-axillaire

L'atteinte des chaînes ganglionnaires mammaire-interne et sus-claviculaire reste sous évaluée en imagerie conventionnelle. Ces chaînes ganglionnaires ne sont généralement pas explorées par le chirurgien. Elles peuvent cependant être envahies en dépit d'une indemnité des chaînes axillaires. De plus la présence d'adénopathies mammaires internes entraîne un ajustement des champs de radiothérapie (Figure 9).

Une étude menée en 2012 par Wang et al. [62] visait à évaluer la performance de la TEP au ^{18}F -FDG pour la détection d'adénopathies mammaires internes. Sur les 110 patientes qui

présentaient des adénopathies mammaires internes en TEP, 25 ont pu bénéficier d'une biopsie guidée par échographie. L'analyse anatomopathologique s'est avérée positive chez 20 de ces patientes (80%). Une étude similaire menée par Seo et al. [63] en 2014 a permis quand à elle la réalisation de 31 biopsies échoguidées, 27 d'entre elles étaient métastatiques contre 4 faux positifs (VPP= 87,1%).

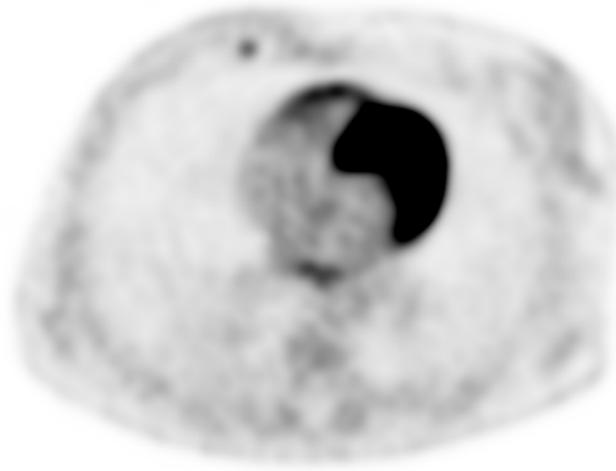


Figure 9 : TEP au ^{18}F -FDG objectivant une adénopathie mammaire interne droite d'un carcinome canalaire infiltrant droit traité par mastectomie totale SUV_{max} = 2,8

1.3.3.4 Atteinte à distance

L'évaluation de l'atteinte métastatique est capitale dans la prise en charge du cancer du sein. Les métastases osseuses, ganglionnaires, hépatiques et pulmonaires sont les plus fréquemment rencontrées (cf. supra).

La supériorité de la TEP au ^{18}F -FDG par rapport aux examens d'imagerie conventionnelle (TDM-TAP ou IRM) pour la recherche de métastases a été démontrée à plusieurs reprises.

En effet, dans leur étude de 2008 comparant la TEP au ^{18}F -FDG (sans TDM couplée) à la TDM avec injection pour la recherche de lésions à distance et regroupant 119 patientes, Mahner et al. [64] démontraient déjà une meilleure sensibilité de la TEP (Se 87% vs 43%).

Cochet et al. [65] ont démontré par une large étude prospective (n=142) que des métastases étaient retrouvées en TEP chez 12 patientes (8%) initialement classées en TDM comme exemptes de lésions secondaires (stades II ou III). De plus, seule la stratification établie par la TEP était significativement corrélée à la survie sans progression en analyse multivariée.

1.3.3.4.1 Métastases osseuses

La supériorité de la TEP au ^{18}F -FDG par rapport à la scintigraphie aux bisphosphonates pour la recherche de métastases osseuses a longuement été débattue. Il est cependant nécessaire de rappeler que ces deux examens présentent des différences tant sur le plan physiologique que technologique.

Sur le plan physiologique, l'accumulation du ^{18}F -FDG va refléter l'activité cellulaire tumorale au sein de la lésion tandis que l'hyperfixation du traceur osseux correspondra à la réaction de l'os face à la croissance tumorale.

De ce fait, les premières études publiées sur le sujet faisaient l'état d'une meilleure sensibilité de la scintigraphie pour les lésions ostéocondensantes [66]. Ceci s'explique par la diminution de la densité cellulaire au sein de ces lésions et donc d'une diminution du métabolisme glucosé.

A contrario, plusieurs études ont démontré une meilleure performance de la TEP pour la détection des lésions ostéolytiques [67, 68]. En effet, la réaction de la matrice osseuse peut parfois survenir de manière différée, ce qui peut expliquer la détection plus précoce des lésions en TEP.

Sur le plan technique, on pourra souligner une importante différence de résolution spatiale entre les deux examens. En effet, la résolution spatiale d'une gamma caméra de type Anger équipée d'un collimateur LEHR (configuration la plus couramment utilisé en scintigraphie osseuse) est de l'ordre de 8 à 10 mm en mode planaire alors qu'elle est de l'ordre de 4 à 6 mm en TEP.

Une publication plus récente a depuis suggéré que la TEP-TDM au ^{18}F -FDG était plus performante que la scintigraphie aux bisphosphonates pour la détection des métastases osseuses et ce, tous types confondus [69]. En effet parmi les 163 patientes incluses, les deux examens étaient concordants dans 132 cas (100 examens négatifs et 32 positifs). Des métastases osseuses ont par la suite été confirmées chez 12 des 31 patientes ayant un examen discordant, 10 d'entre elles étaient positives en TEP et négatives à la scintigraphie osseuse.

Néanmoins, le développement plus récent des gamma-caméras permettant des acquisitions tomoscintigraphiques (TEMP), surtout lorsqu'elles sont couplées à un scanner (TEMP-TDM), a permis d'améliorer la précision diagnostique en scintigraphie osseuse [70], à la fois en terme de spécificité (meilleure interprétation des foyers d'hyperfixations grâce à la lecture conjointe du scanner couplé) et de sensibilité (amélioration des logiciels de reconstruction).

La TEP-TDM au ^{18}F -FNa pourrait constituer une bonne alternative à la scintigraphie osseuse car elle bénéficie de la haute résolution de l'imagerie TEP. Le ^{18}F -FNa est traceur osseux non spécifique est capté par les cristaux d'hydroxyapatite et s'accumule dans la matrice ostéoïde. Le rapport signal sur bruit du ^{18}F -FNa est meilleur que celui des bisphosphonates technétiés en raison d'une absence de fixation aux protéines sériques et d'une captation osseuse deux fois plus élevée [71].

La méta-analyse menée par Tateishi et al. [72] portant sur 11 études pour un total de 425 patients. Ces derniers étaient essentiellement suivis pour des cancers de prostate, du poumon ou du sein. La TEP au ^{18}F -FNa présentait une excellente performance diagnostique avec des

scores de sensibilité à 96,2% (IC95% : 93,5 – 98,9) et de spécificité à 98,5% (IC95% : 95,9 – 98). Mais bien qu'il soit indiqué pour la recherche de métastases osseuses de cancer de la prostate, du poumon et du sein, le ^{18}F -FNa reste encore peu utilisé en routine clinique, principalement pour des raisons économiques.

1.3.3.4.2 Autres types de métastases

Une autre étude rétrospective comparant la TEP aux examens d'imagerie conventionnelle (TDM, échographie, scintigraphie osseuse) a été menée par Niikura et al. en 2011 [73]. Parmi les 225 patientes que comportait l'étude, 20 présentaient des métastases hépatiques. La TEP-TDM était discrètement plus efficace que la TDM avec injection pour la détection de ces dernières (TEP : Se 100% Sp 99% Vs TDM: Se 100% Sp 95%). De plus la TEP-TDM s'avérait supérieure à la scintigraphie osseuse planaire pour la détection des lésions secondaires osseuses (TEP : Se 98% Sp : 96% Vs Scintigraphie : Se 76% Sp 86%).

L'examen est performant pour la recherche de métastases ganglionnaires médiastinales [74]. Les causes de faux positifs sont principalement la sarcoïdose ou la tuberculose.

La TEP au FDG n'est pas recommandée pour la recherche de localisations secondaires cérébrale en raison d'un métabolisme glucidique physiologiquement élevé, impactant grandement la sensibilité de l'examen.

1.3.3.5 Corrélation aux facteurs pronostiques histologiques et immunohistochimiques

De nombreux travaux ont été menés sur la corrélation entre la fixation tumorale du FDG et les caractéristiques histologiques de cette dernière. Les carcinomes lobulaires (Figure 10) s'avèrent nettement moins avides pour le FDG que les carcinomes canaux (Figure 11) et sont pourvoyeurs d'exams faussement négatifs [75-77]. L'intensité de fixation est également plus élevée pour les lésions de haut grade [75, 77, 78], ou ayant un index de prolifération Ki-67 élevé [75, 76, 78]. Le phénotype tumoral influence donc la fixation du FDG. Les cancers triples négatifs présenteront ainsi un taux de fixation moyen plus élevé que les cancers HER2 négatifs exprimant les récepteurs hormonaux (Type luminal A-like) [77, 79].

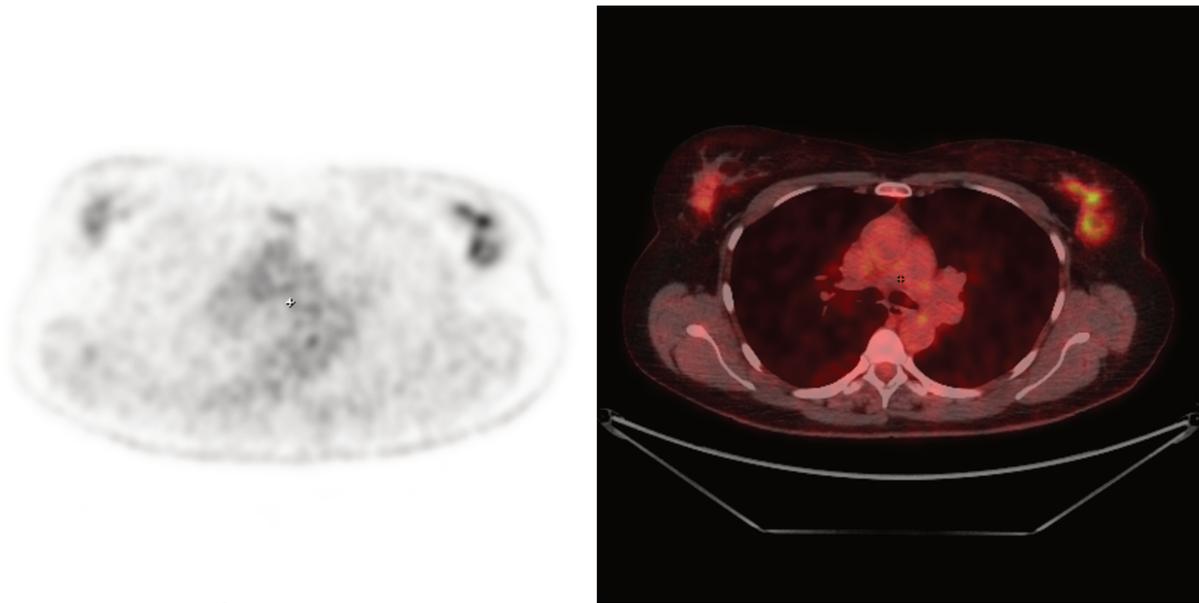


Figure 10 : TEP au ^{18}F -FDG objectivant un carcinome lobulaire infiltrant du sein gauche, grade histopronostic 2, récepteurs hormonaux positifs, HER2 non surexprimé, Ki67 12%, SUVmax = 4,2

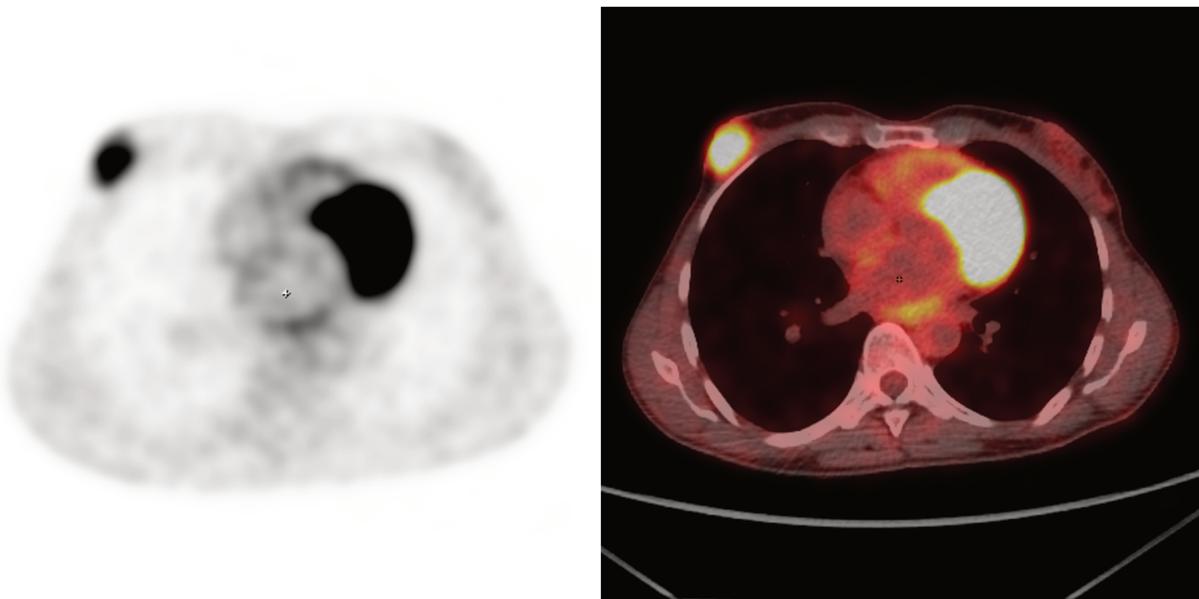


Figure 11 : TEP au ^{18}F -FDG objectivant un carcinome canalaire infiltrant du sein droit, grade histopronostic 2, récepteurs hormonaux positifs, HER2 non surexprimé, Ki67 20%, SUVmax = 7,6

1.3.3.6 Valeur pronostique de la TEP initiale

La TEP réalisée au cours du bilan pré-thérapeutique pourrait également permettre de prédire une éventuelle résistance au traitement. En effet, l'avidité de la lésion pour le FDG est directement liée à son agressivité qui va conditionner la réponse thérapeutique.

Ainsi, l'étude de Inoue et al. [80] avait pour objectif d'évaluer la valeur prédictive de la TEP au FDG initiale chez des patientes présentant un cancer du sein opérable d'emblée (n=81). Le

SUVmax de la lésion était comparé à la survie sans récurrence. Le taux de survie sans récurrence à 5 ans s'avérait significativement moins bon chez les patientes ayant un SUVmax tumoral $> 4\text{g/L}$ que chez celles ayant un SUVmax $\leq 4\text{g/L}$ (75,0% Vs 95,1% ; $p=0,011$). Ce taux chutait même à 44,4% pour les patientes ayant des foyers ganglionnaires axillaires associés un SUVmax tumoral $> 4\text{g/L}$.

D'autres auteurs se sont penchés sur les récurrences métastatiques de cancer du sein. C'est le cas de Ulaner et al. [81] dont l'étude regroupait 253 patientes. La corrélation entre la survie globale et les paramètres de chaque compartiment métastatique (ganglions, poumons, os, foie) étaient calculés. Les valeurs de chaque critère TEP, les patientes étaient classées en 3 terciles. Les auteurs justifiaient ce modèle en tercile pour sa meilleure capacité à identifier les différences intergroupes tout limitant le risque de recoupement. Des délais de survie globale significativement plus courts étaient observés pour les patientes dont le SUVmax des lésions osseuses était supérieur à $9,7\text{g/mL}$ (HR= 3,13 ; IC95% 1,62-6,03 ; $p<0,01$) ou compris entre $6,0$ et $9,6\text{g/mL}$ (HR= 2,28 ; IC95% 1,2-4,32 ; $p<0,01$). Ceci était également constaté pour les patientes dont le TLG des lésions osseuses était supérieur à $54,7\text{g}$ (HR= 2,19 ; IC95% 1,17-4,07 ; $p= 0,02$).

L'étude menée Zhang et al. [82] avait pour objectif de trouver une corrélation entre les paramètres de la TEP au $^{18}\text{F-FDG}$ et le sous type luminal (A-like ou B-like) chez 134 patientes en récurrence métastatique. Les valeurs de SUVmax des lésions métastatiques étaient séparées en 3 terciles (Groupe₁ $\leq 5,6$; $5,6 < \text{Groupe}_2 \leq 8,7$; Groupe₃ $> 8,7$). Les paramètres TEP n'étaient certes pas en lien avec les sous-types mais le SUVmax des lésions secondaires était corrélé à la survie globale et sans progression. Les patientes ayant un SUVmax métastatique élevé (Groupe₃) présentaient des délais plus courts de survie sans progression (HR= 2,06 ; IC_{95%} 1,23-4,35 ; $p< 0,006$) et de survie globale (HR= 3,54 ; IC_{95%} 1,66-7,55 ; $p< 0,001$).

L'étude rétrospective de Son et al. [83] portant sur 40 patientes a trouvé une corrélation entre la survie globale, wMTV et wTLG. Les auteurs rapportaient des valeurs de wMTV significativement plus élevées chez les patientes décédées au cours du suivi que chez les patientes survivantes ($683,9 \pm 424,0\text{cm}^3$ Vs. $96,3 \pm 92,1\text{cm}^3$; $p= 0,043$). Il en allait de même pour le wTLG ($3159,3 \pm 1980,9\text{cm}^3$ Vs. $459,5 \pm 444,3\text{cm}^3$; $p= 0,0428$).

Bien que les études ne soient pas comparables, elles rapportent une corrélation entre l'importance de la fixation de ^{18}F -FDG et l'agressivité des lésions tumorales, tant primitives que métastatiques. La TEP au ^{18}F -FDG pourrait donc permettre d'identifier les lésions agressives qui sont plus à même de résister aux traitements.

1.3.3.7 Evaluation de la réponse thérapeutique

De part sa mesure in-vivo du métabolisme glucidique, la TEP au ^{18}F -FDG semble être une technique séduisante pour l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie. En effet, la diminution du métabolisme glucidique tumoral est censée précéder la réduction volumique constatée en imagerie conventionnelle. Pour ce faire, au moins deux examens TEP sont nécessaires, le premier sera réalisé avant l'instauration du traitement. Le second sera réalisé en cours ou en fin de traitement et permettra de quantifier le pourcentage de variation de captation du ^{18}F -FDG par la tumeur. Afin d'assurer la comparabilité des deux examens, ces derniers devront être réalisés dans les mêmes conditions de préparation et d'acquisition [84]. Un délai de 2 à 3 semaines entre la dernière administration de chimiothérapie cytotoxique et la TEP de réévaluation est recommandé pour limiter le risque de faux-négatif [85].

1.3.3.7.1 Critères PET Response Criteria In Solid Tumors (PERCIST)

L'étude de la réponse thérapeutique en imagerie conventionnelle s'est successivement basée sur les critères WHO, RECIST puis RECIST 1.1 (Cf annexe 1). Ces classifications se basent toutes sur des critères morphologiques, notamment la mesure du plus grand diamètre sur des coupes axiales.

Les critères PERCIST ont été créés afin de fournir un outil comparable pour l'évaluation de la réponse thérapeutique en TEP. Ils ont été établis à la suite d'une vaste étude bibliographique menée par Wahl et al. en 2009 [34]. Les auteurs se sont basés sur une revue exhaustive de la littérature traitant de la réponse thérapeutique en TEP ainsi que sur leur connaissance des limites de l'examen.

L'examen initial doit être réalisé dans les 50 à 70 min suivant l'injection du ^{18}F -FDG, ce délai devra ensuite être respecté pour les TEP de suivi à ± 15 min. L'activité de ^{18}F -FDG administrée doit rester la même à $\pm 20\%$. Enfin le suivi doit s'effectuer sur la même machine TEP.

La mesure de la SUV se fait sur des sphères de 1cm de diamètre, correspondant ainsi au SUV_{peak} . Les auteurs suggèrent l'utilisation de SUV indexées selon à la masse grasse (SUL_{peak}) mais pas selon la glycémie du patient [34]. La mesure du bruit de fond est également préconisée et se fait sur une sphère de 3cm de diamètre au sein du lobe hépatique droit. En cas d'atteinte hépatique, la mesure du bruit de fond se fait alors sur une sphère de 1cm centrée sur l'aorte abdominale. Cette mesure permettra d'évaluer la comparabilité entre les différents examens d'un même patient. La variation du bruit de fond ne devrait pas excéder 0,3 unité de SUL d'un examen à l'autre.

Le nombre de lésions cibles est identique à celui établi dans les critères RECIST : un total de 5 lésions cibles (les plus intenses) avec un maximum de 2 cibles par organe. L'évaluation de la réponse métabolique se fait par le calcul des variations de SUL_{peak} tout au long du traitement (Tableau 8). La première TEP de réévaluation est ainsi comparée à la TEP initiale. Les examens ultérieurs sont ensuite comparés à l'examen où la réponse métabolique était la plus marquée (appelé nadir)

Réponse métabolique complète (CMR)	<ul style="list-style-type: none"> • Disparition complète des lésions hypermétaboliques (cibles et non-cibles) Les lésions sont indiscernables du bruit de fond environnant • Absence de nouveau foyer d'hyperfixation pathologique
Réponse métabolique partielle (PMR)	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction du SULpeak des lésions cibles > 30%, la diminution absolue doit être au mois > 0,8 unité de SUL (la mesure du SULpeak peut se faire sur une autre lésion qui n'était pas considérée comme cible si celle-ci était sur l'examen initial et s'avère être la lésion la plus active après traitement) • Absence d'augmentation du SULpeak >30% d'une lésion cible ou non cible • Absence de nouveau foyer d'hyperfixation pathologique
Stabilité métabolique (SMD)	<ul style="list-style-type: none"> • Examen ne répondant pas aux critères de progression métabolique ou de réponse métabolique complète ou partielle
Progression métabolique (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du SULpeak >30 % d'au mois une lésion cible ou non cible, l'augmentation absolue doit être au moins > 0,8 unité de SUL (sans argument pour une augmentation liée à un processus infectieux ou iatrogène) • Augmentation du volume métabolique d'une lésion >75% sans diminution du SULpeak • Nouveau foyer d'hyperfixation pathologique

Tableau 7 : Caractérisation de la réponse métabolique selon les critères PERCIST [34].

1.3.3.7.2 Evaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante

L'objectif est de détecter précocement les patientes ne répondant pas à la chimiothérapie néo-adjuvante afin qu'elles bénéficient d'un changement de molécule. De nombreuses études portant sur sujet ont été menées au cours des 15 dernières années (Tableau 7). Ces dernières montrent que la TEP au ^{18}F -FDG peut prédire précocement la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. On y observe cependant une grande disparité concernant le nombre de cures à effectuer avant la réévaluation, le type de chimiothérapie employée, les critères de réponses employés ainsi que leur seuil de positivité. De plus, la plupart des études établissent leur seuil de positivité rétrospectivement par courbe receiver operating characteristic (ROC) qui nécessite normalement une validation prospective.

Dans leur étude portant 115 patientes, Humbert et al. [86] ont démontré que la diminution de la SUV_{max} à 1 cure s'avérait plus importante pour les tumeurs triples négatives (-45%) ou HER2 positive non-luminales (-57%) que dans les sous types luminaux (-19%).

Dans leur étude prospective de 2015, Groheux et al. [87] se sont intéressés aux patientes RE+/HER- de stade II ou III (n=98). Ces derniers ont observé des valeurs de survie sans progression (PFS : Progression Free Survival) plus faibles chez les patientes ayant un $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} < 12\%$ après 2 cures d'épirubicine. Il en va de même pour les patientes ayant un $\Delta\text{TLG} < 51\%$. De plus les patients ayant une réponse histologique complète sur l'examen de la pièce de mastectomie avaient présenté un $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ moyen de -48% contre -32% chez les non répondeurs. Le ΔTLG était également corrélé à la réponse histologique.

Référence	Nombre de patientes	Traitement et nombre de cycles	Nombre de cures avant TEP 2	Critères de réponse TEP	Valeur seuil de ΔSUV	Critères de réponse histologique
Smith [88]	30	CVAP/Docétaxel 8 Cycles	1	SUV _{max} BSA	20%	Miller-Payne Rep Vs pPR+pCR
Schelling [89]	22	FEC/Paclitaxel 3-4 Cycles	1 et/ou 2	SUV _{max} BW/glu	55%	Honkoop pCR + pMRD Vs GRD
Rousseau [90]	64	FEC/Docétaxel 6 Cycles	1, 2 et 3	SUV _{max} BW	40%	Sataloff A+B Vs C+D
Berriolo-Riedinger [91]	47	FEC/ CEX+Trastuzumab 4-6 Cycles	1	SUV _{max} BW, SUV _{max} BSA/glu	60%	Sataloff A Vs B+C+D
Dutch [92]	50	EC + paclitaxel 4 Cycles	2	SUV _{max} BW/glu	40%	Miller-Payne
Schwartz-Dose [93]	69	ET/CMF 6 Cycles	1 et 2	SUV _{max} BW	45% à 1 cure 55% à 2 cures	Honkoop pCR + pMRD Vs GRD
Martoni [94]	34	Anthracyclines/Taxanes 6-8 Cycles	2	SUV _{max} BW	50%	Miller-Payne grades 4+5 Vs grades 1 à 3
Kolesnikov-Gauthier [95]	63	FEC puis Docétaxel 6 Cycles	1	SUV _{max} BW	15%	Sataloff A+B Vs C+D et A Vs B+C+D
Humbert [86]	115	FEC/CEX/Docétaxel/ Trastuzumab 3-6 Cycles	1	SUV _{max} BSA/glu	75%	Non précisé
Groheux [87]	98	EC + Docétaxel 8 Cycles	2	SUV _{max} TLG	12%	Sataloff A+B Vs C+D

Tableau 8 : Etudes évaluant la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante

Wang et al. [96] ont publié en 2011 une méta-analyse portant sur la corrélation entre la réponse métabolique en TEP au ^{18}F -FDG et la réponse histologique complète de la lésion primitive. Cette méta-analyse comportait 920 patientes réparties dans 19 études. Les auteurs retrouvaient ainsi pour TEP une sensibilité de 84% (IC₉₅, 78–88%), une spécificité de 66% (IC₉₅, 62–70%) et surtout une valeur prédictive négative de 91% (IC₉₅, 87-94%). Une diminution de SUVmax de la lésion primitive de 55 à 65% leur semblait être le cut-off optimal pour prédire la réponse histologique. Enfin, la valeur prédictive de la TEP apparaissait maximale après 1 ou 2 cycles de chimiothérapie avec une précision de 76% contre 65% pour les réévaluations à plus de 2 cycles. La TEP précoce est donc un bon indicateur de résistance au traitement.

1.3.3.7.3 Valeur pronostique de la TEP en fin de chimiothérapie néo-adjuvante

La valeur prédictive négative de la TEP pour prédire une réponse histologique complète reste décevante [94]. En effet, les limites de résolution de la machine ne lui permettent pas d'exclure une maladie microscopique résiduelle.

L'étude menée par Emmering et al. [97] portant sur 40 patientes a cependant démontré que la valeur de SUV de la tumeur primitive en fin de chimiothérapie néo-adjuvante était inversement corrélée à la survie sans récurrence (HR: 4,09 ; IC_{95%} = 1,26-13,31 ; p <0,02).

1.3.3.7.4 Evaluation de la réponse à la chimiothérapie des cancers métastatiques

L'évaluation de la réponse thérapeutique chez les patientes métastatiques est plus délicate que chez les patientes recevant un traitement néo-adjuvant. Comme nous l'avons vu plus haut, les options thérapeutiques sont plus variées avec plusieurs molécules de chimiothérapie disponible, l'hormonothérapie mais aussi les thérapies anti-HER2. De plus, la confrontation de la TEP aux données histologiques reste difficilement réalisable autant d'un point de vue technique qu'éthique. La TEP offre cependant l'avantage d'une exploration du corps entier en un seul examen.

Les données de la littérature dans ce domaine sont très limitées et très disparates, à la fois dans type de traitement évalué et dans les critères de réponse.

Une étude pilote a été menée en 2006 sur 11 patientes métastatiques [98]. Les patientes participaient à une étude de phase III comparant épirubicine + cyclophosphamide vs épirubicine + taxol, pour un total de 10 cycles ou jusqu'à progression. Une évaluation thérapeutique en imagerie conventionnelle (TDM, IRM ou échographie) était réalisée après 3 cures et une TEP de réévaluation précoce à 1 et 2 cures. Les patientes en réponse partielle ou complète selon l'imagerie conventionnelle (selon les critères OMS) étaient considérées comme bonnes répondeuses. Les patientes stables ou en progression étaient considérées comme mauvaises répondeuses. Les patientes bonnes répondeuses ont présenté des diminutions de SUV plus importantes (à 1 cure $-28\% \pm 21\%$; à 2 cures $-46\% \pm 16\%$) par rapport aux mauvaises répondeuses (à 1 cure $-6\% \pm 19\%$; à 2 cures $-21\% \pm 9\%$). La TEP permettrait ainsi d'identifier les patientes mauvaises répondeuses plusieurs semaines avant l'imagerie conventionnelle.

L'étude prospective menée par Lin et al. [99] avait pour objectif d'évaluer la corrélation entre la TEP au ^{18}F -FDG réalisée après une semaine de traitement par lapatinib et trastuzumab et la réponse thérapeutique objective selon les critères RECIST évaluée à 2 mois. Cette étude, portant sur 85 patientes, a démontré qu'une diminution de la SUVmax inférieure à 25% était fortement associée à une absence de réponse selon les critères RECIST (VPN 91% IC 74%-100%). La réponse métabolique TEP était corrélée à la survie sans progression. Les auteurs concluaient que la TEP réalisée après la 1^{ère} semaine de traitement avait une forte valeur prédictive négative et pourrait être utilisée pour arrêter des thérapies coûteuses en cas de non-réponse métabolique.

Une autre étude prospective [100] portait sur l'évaluation de la réponse en TEP chez 20 patientes traitées par anthracyclines ou taxanes. Les auteurs ont trouvé qu'une diminution de la SUVmax de plus de 45% après 3 cycles de chimiothérapie était corrélée à la réponse clinique évaluée après la 6^{ème} cure de traitement ainsi qu'à la survie globale mais pas à la survie sans progression.

L'étude de Mortizavi-Jehanno et al. [101] portait sur l'évaluation de la réponse à l'hormonothérapie. Les 22 patientes étaient évaluées en TEP avant et après 2 mois de traitement. Les patientes stables ou en réponse métabolique partielle (selon les critères de l'EORTC de 1999 [102]) présentaient des durées de survie sans progression significativement plus longue (médiane 27 et 20 mois) par rapport aux patientes en progression métabolique (médiane 6 mois). Aucune corrélation n'a été trouvée entre la réponse métabolique et la survie globale.

L'évaluation de la réponse thérapeutique constitue une problématique à par entière vis à vis des lésions secondaires osseuses. La scintigraphie osseuse, le scanner et l'IRM sont certes efficaces pour la détection des métastases osseuses mais ces examens sont souvent pris à défaut lorsqu'il s'agit d'évaluer la réponse thérapeutique. En effet les lésions ostéolytiques ont tendance à se condenser en cas de réponse à la chimiothérapie or l'imagerie morphologique ne permet pas de différencier cette réaction d'une métastase de nature ostéocondensante.

La scintigraphie osseuse présente également des limites notamment à cause du phénomène de « flare reaction » se caractérisant par une augmentation de la captation du traceur osseux dans les premiers mois suivant l'initiation du traitement [84]. Ce phénomène est dû au mécanisme de résorption osseuse et ne doit pas être interprété comme une progression. Seule la survenue ultérieure de modifications morphologiques et d'une diminution de la captation permettent de la distinguer d'une réelle progression.

Du et al. [108] ont étudié de manière rétrospective l'évolutivité des lésions osseuses en TEP et en TDM sous différents régimes de traitement (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie). Les examens de 25 patientes en dissémination secondaire osseuse, représentant un total de 146 lésions, ont été analysés. Parmi les 77 lésions ostéolytiques, 58 ont présenté une réponse métabolique complète à la TEP réalisée en fin de traitement. Cette disparition de l'hypermétabolisme s'accompagnait d'une ostéocondensation des lésions. L'ensemble des 17 lésions secondaires sans traduction scannographique initiale ont présenté une réponse métabolique complète qui s'accompagnait également d'une ostéocondensation tardive pour 9 d'entre elles. Enfin, 13 des 25 lésions ostéocondensantes ont présenté une réponse métabolique en TEP sans modification scannographique. La durée de survie globale était

significativement plus courte chez les patientes ayant un hypermétabolisme résiduel des lésions.

Tateishi et al. [103] ont également démontré sur une série de 103 patientes que l'augmentation de la densité des lésions au scanner (traduisant une réponse thérapeutique) était corrélée à une diminution de SUVmean (OR : -0,51 ; $p < 0,001$) et du TLG (OR : -0,49 ; $p < 0,001$). Par ailleurs, une diminution de SUV $\geq 8,5\%$ après traitement était un facteur pronostique de survie sans progression (OR : 2,4 ; IC95 : 1,3-4,4 ; $p = 0,003$).

La TEP au ^{18}F -FDG semble ainsi être un outil prometteur pour l'évaluation de la réponse thérapeutique des lésions osseuses car elle permet une évaluation du métabolisme tumoral et ce indépendamment des critères morphologiques.

1.4 Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer l'intérêt de la TEP au ^{18}F -FDG pour prédire la réponse thérapeutique chez les patientes ayant un cancer du sein métastatique de novo. Nous avons donc évalué la valeur prédictive de la TEP initiale mais aussi de la réponse métabolique après 3 cures de chimiothérapie.

2 Matériels et méthodes

2.1 Patientes

Entre octobre 2011 (date de mise en service de la TEP actuelle) et juin 2016, 1057 patientes ont pu bénéficier d'une TEP au ^{18}F -FDG pour le motif « Bilan d'extension initial de cancer du sein ». Ces dossiers ont été étudiés de manière rétrospective pour la constitution de notre population.

Bien que le cancer du sein métastatique de-novo ne représente que 6% des cancers du sein [104], nous avons choisi de nous intéresser à cette catégorie de patientes car, étant naïves de tout traitement, elles sont moins enclines résister aux cytotoxiques [105, 106]. Ces résistances, plus fréquemment observées pour les cancers en rechute métastatique, auraient pu constituer un facteur de confusion pour l'analyse de survie.

Quatre-vingt dix-sept patientes ayant un cancer du sein métastatique de novo ont bénéficié d'une TEP au cours de leur bilan d'extension initial.

Dix huit patientes avaient déjà été opérées et ont donc été exclues. Sept autres patientes ont par la suite été exclues. Deux d'entre elles avaient été classées à tort en stade IV alors qu'elles étaient stade IIIC. Deux patientes présentaient un autre foyer primitif synchrone (colique et pulmonaire). Une patiente avait bénéficié d'une prémédication par insulinothérapie avant la TEP initiale en raison d'une hyperglycémie à jeun. Une autre patiente présentait quant à elle une atteinte ostéomédullaire diffuse hypométabolique et donc inévaluable en TEP. Enfin la dernière patiente exclue présentait une atteinte secondaire méningée au diagnostic.

Parmi les 72 patientes restantes, 15 patientes ont été exclues pour l'évaluation pronostique de la TEP initiale en raison d'un non respect des critères de qualité prédéfinis (glycémie pré injection $>1,41\text{g/l}$; délai de captation inférieur à 56 ou supérieur à 72 minutes).

Cinquante-cinq patientes ont bénéficié d'une TEP de réévaluation au cours de leur suivi thérapeutique. Seules 45 patientes respectaient les critères de qualité prédéfinis (glycémie pré injection $<1,41\text{g/l}$ aux deux examens; différence du délai de captation des deux examens

≤ 11 min). Trente-huit patientes étaient traitées par chimiothérapie et 10 par hormonothérapie seule.

Sur les 38 patientes traitées par chimiothérapie, 30 patientes ont été réévaluées à 3 cures et retenues pour l'évaluation de la réponse thérapeutique (Figure 12). L'effectif des patientes sous hormonothérapie étant très réduit ($n=10$, dont 7 évaluées à 4 mois), nous avons décidé de ne pas réaliser d'analyse statistique dans ce groupe.

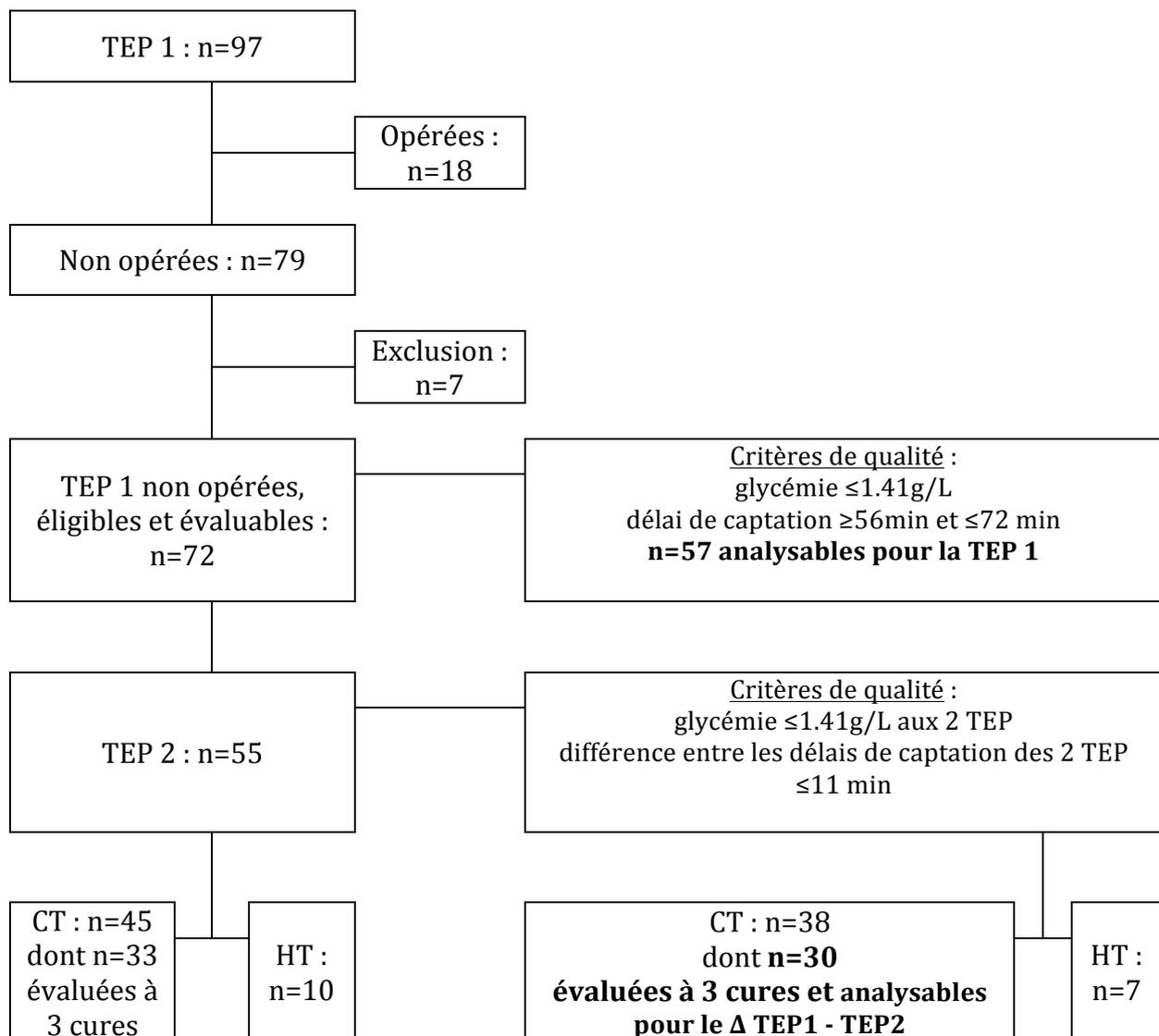


Figure 12 : Diagramme de flux reprenant la population de l'étude

2.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- Patiente présentant un cancer du sein confirmé histologiquement et de stade IV, selon la classification TNM de 2010, au moment du diagnostic
- Patiente ayant bénéficié d'une TEP au ^{18}F -FDG au cours du bilan d'extension initial

2.3 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion de l'étude étaient les suivants :

- Mastectomie partielle ou totale réalisée préalablement à la TEP au ^{18}F -FDG
- Antécédent de cancer du sein controlatéral ou homo-latéral déjà traité
- Présence de métastases cérébrales ou méningées lors du diagnostic
- Présence d'un autre cancer évolutif connu
- Examen TEP initial ou de suivi réalisé dans un autre centre de médecine nucléaire
- Glycémie capillaire au moment de l'injection du ^{18}F -FDG $> 1,41\text{g/l}$
- Délai entre l'injection et l'acquisition < 56 minutes ou > 72 minutes

2.4 Protocole thérapeutique

Les patientes traitées par chimiothérapie et par hormonothérapie seule étant des populations très différentes en termes de prise en charge thérapeutique (rythme du traitement et de la réévaluation), elles ont été étudiées séparément.

2.4.1 Patientes sous chimiothérapie

Les patientes étaient traitées selon les différents protocoles de chimiothérapie métastatique appliqués au Centre Oscar Lambret (Tableau 9).

Protocole	Composition	Dosage (mg/m ²)	Administration	Durée du cycle
FEC 50	Epirubicine	50 mg	J1	21 jours
	Cyclophosphamide	500 mg	J1	21 jours
	5 Fluoro-Uracile	500 mg	J1	21 jours
FEC 100	Epirubicine	100 mg	J1	21 jours
	Cyclophosphamide	500 mg	J1	21 jours
	5 Fluoro-Uracile	500 mg	J1	21 jours
EC 100	Epirubicine	100 mg	J1	21 jours
	Cyclophosphamide	500 mg	J1	21 jours
Taxotère	Docétaxel	100 mg	J1	21 jours
Taxol	Paclitaxel	175 mg	J1	21 jours
Xeloda	Capécitabine	1250 mg	J1 à J15	21 jours
Taxotère Herceptin	Docétaxel	75mg	J1	21 jours
Perjeta	Trastuzumab	6mg/kg	J1	21 jours
	Pertuzumab	420 mg	J1	21 jours
Taxol Herceptin Perjeta	Paclitaxel	80 mg	J1, J8, J15, J21	28 jours
	Trastuzumab	6 mg/kg	J1	21 jours
	Pertuzumab	420 mg	J1	21 jours

Tableau 9 : Liste des protocoles de chimiothérapie utilisés

Afin de minimiser les perturbations métaboliques transitoires générées par la précédente administration de cytotoxique, la réévaluation des patientes traitées était réalisée au minimum deux semaines après la précédente cure. Cette mesure n'était bien sûr pas applicable pour les patientes sous Taxol hebdomadaire. Les examens étaient généralement réalisés le jour de la cure suivante, avant l'administration du traitement.

La majorité des patientes sous chimiothérapie étaient réévaluées à 3 cures, c'est pourquoi nous avons choisi de retenir ces patientes pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. Ce choix a été fait pour assurer une certaine homogénéité au sein de la population.

2.4.2 Patientes sous hormonothérapie

Les patientes sous hormonothérapie seule étaient traitées selon les posologies recommandées par la HAS (Tableau 10).

Hormonothérapie	Dosage	Mode d'administration	Fréquence
Tamoxifène	20 mg	Voie orale	1/jour
Letrozole	2,5 mg	Voie orale	1/jour
Anastrozole	1 mg	Voie orale	1/jour
Fulvestran	500 mg	Voie injectable	1/mois

Tableau 10 : Liste des protocoles d'hormonothérapie appliqués

La majorité des patientes sous hormonothérapie seule sont réévaluées à 4 mois, c'est pourquoi nous avons choisi de retenir ces patientes pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. Comme pour les patientes sous chimiothérapie, ce choix a été fait par souci d'homogénéité.

2.5 Protocole d'acquisition TEP

L'ensemble des examens a été réalisé sur une TEP-TDM Discovery 690 (GE Medical System) mis en service en 2011 et constituée de 4 anneaux de 64 blocs de détecteurs LYSO (Lutecium, Yttrium, Orthosilicate), avec champ de vue transaxial de 70 cm et axial de 15,7cm, couplée à un TDM de 16 barrettes.

L'injection de 3 à 4 MBq/kg de ^{18}F -FDG (en fonction de l'IMC des patientes) était réalisée après un jeûne d'une durée minimale de 6 heures et après contrôle de la glycémie veineuse. L'acquisition était réalisée après un délai d'au moins 60 minutes au repos dans une position semi-couchée.

L'acquisition consistait en un balayage du crane à la racine des cuisses par 7 à 10 pas de 2 minutes. Le balayage était précédé d'une acquisition TDM en respiration libre permettant la correction d'atténuation et le repérage anatomique avec les paramètres suivants : 120-140 kV, 10-30 mAs (modulation d'intensité) temps de rotation 0,5 sec, Pitch 1.

Les images étaient reconstruites selon un algorithme itératif de type OSEM 3D (24 sous-ensembles et 2 itérations) avec une matrice 256 x 256 (voxels de 2,73 x 2,73 x 3,27 = 24,4 mm³), correction du diffusé, des incidences fortuites et du temps de vol.

2.6 Traitement des images

2.6.1 Choix de la méthode de segmentation

Le volume métabolique (MTV), le taux de glycolyse (TLG) et le SUV moyen (SUV_{mean}) de la lésion sont directement liés la segmentation. La région d'intérêt tracée doit alors correspondre au mieux aux contours de la lésion. Pour ce faire, plusieurs méthodes semi-automatiques sont disponibles.

Nous avons initialement choisi d'effectuer la segmentation des lésions au moyen d'un seuillage à 41% du SUV_{max}. Cependant, cela compliquait la segmentation des lésions faiblement hypermétaboliques, plus précisément des carcinomes lobulaires. Le SUV_{max} de ces lésions étant particulièrement bas, la segmentation à 41% avait tendance à englober les tissus sains environnants dans la région d'intérêt. Ceci tendait à augmenter artificiellement le volume métabolique (MTV) des lésions et à diminuer leur valeur de SUV_{mean} et TLG. Cet effet indésirable était particulièrement observé pour les métastases hépatiques car le SUV_{mean} du parenchyme sain était généralement compris entre 2,5 et 4,5 g/mL. Ce problème survenait également dans une moindre mesure pour les métastases ganglionnaires médiastinales (en raison de l'activité vasculaire environnante).

L'effet inverse de ce phénomène était constaté pour les volumineuses lésions fortement hypermétaboliques. Le cut-off appliqué à 41% du maximum avait tendance à tronquer la zone périphérique de la lésion ce qui réduisait ainsi le volume métabolique.

Le principal problème du seuillage à 41% du SUV_{max} s'est présenté lorsque nous avons commencé la segmentation des TEP de réévaluation. En effet, la diminution du SUV_{max} des lésions en réponse métabolique partielle avait tendance à étendre la région d'intérêt aux tissus sains environnants. On constatait alors une augmentation paradoxale du volume métabolique en cas de réponse au traitement.

Ceci nous a donc amené à reconsidérer notre méthode de segmentation. Un seuillage adaptatif nous a semblé être le meilleur compromis. Ceci nous permettait une segmentation plus fiable et robuste des lésions faiblement hypermétaboliques. Nous avons donc choisi d'utiliser le logiciel de traitement d'images PET VCAR, qui proposait un seuillage adaptatif et itératif reposant sur le modèle proposé par Sebastian et al. [107].

2.6.2 Mesures effectuées

Les mesures du SUVmax, SUVpeak, SUVmean, MTV et TLG ont été réalisées sur la tumeur primitive et l'ensemble des cibles ganglionnaires et métastatiques de chaque patiente. L'ensemble de ces mesures a été réalisé à l'aide du logiciel GE PET VCAR® (Volume Computer Assisted Reading) tournant sur une console ADW 4.6.

Le MTV (exprimé en mL) a été mesuré de manière semi-automatique en utilisant un algorithme de segmentation de voisinage. Enfin, le TLG (exprimé en g) a été calculé pour l'ensemble des lésions selon la formule :

$$\text{TLG} = \text{MTV} \times \text{SUVmean}$$

Les données étaient alors recueillies pour chaque compartiment :

- Lésion primitive (tSUVmax, tSUVpeak, tSUVmean, tMTV, tTLG)
- Lésions ganglionnaires (nSUVmax, nSUVpeak, nSUVmean, nMTV, nTLG)
- Lésions métastatiques (mSUVmax, mSUVpeak, mSUVmean, mMTV, mTLG)
- Corps entier (wSUVmax, wSUVpeak, wSUVmean, wMTV, wTLG)

La valeur pronostique de la variation de ces différents paramètres entre l'examen initial et la première TEP de réévaluation a ainsi été étudiée.

2.7 Contrôle qualité

Pour s'assurer de la comparabilité des examens, une région d'intérêt sphérique de 1 cm de rayon était réalisée sur une zone saine du foie droit. En cas d'atteinte hépatique diffuse, la région d'intérêt était alors placée sur l'aorte abdominale. Le SUVmean de la région ainsi tracée était alors relevé. Le but de cette région d'intérêt était d'évaluer le bruit de fond ainsi que d'estimer sa variation entre les deux examens.

2.8 Analyse statistique

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée au moyen du logiciel Stata 13.1 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

La survie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des délais depuis la date de début de traitement. La survie globale (OS) a été calculée en considérant le temps jusqu'au décès, les patients en vie ont été censurés à la date des dernières nouvelles. La survie sans progression (PFS) a été calculée en considérant le temps jusqu'à la progression ou jusqu'au décès, les patients vivants sans progression ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

2.8.1 Valeur pronostique de la TEP initiale

2.8.1.1 Valeur prédictive de survie sans progression

L'association entre les critères de survie et les paramètres de la TEP initiale (SUV, MTV, TLG) a été analysée à l'aide de modèle de Cox univarié. Une recherche de valeur seuil peut être effectuée pour les paramètres quantitatifs pour lesquels $p < 0,05$ en analyse univariée.

Les paramètres ont été catégorisés en variables binaires en utilisant les différentes valeurs du paramètre comme de potentiels cut-off permettant de séparer la population en 2 groupes. La valeur du paramètre qui maximisait la statistique du Logrank était considérée comme la valeur seuil optimale. La p-value non corrigée et la p-value corrigée par la méthode de Bonferroni étaient calculées.

2.8.1.2 Valeur prédictive de réponse à 3 mois

Les patientes étaient considérées comme non répondeuses si une progression de la maladie (apparition d'une nouvelle lésion ou progression des lésions connues) était objectivée à l'examen clinique ou par un examen d'imagerie (TDM, TEP, IRM ou échographie) au cours des 3 premiers mois de traitement. Les patientes stables, en réponse métabolique partielle ou complète étaient considérées comme répondeuses.

Le taux de non-répondeuses à 3 mois a été estimé avec son intervalle de confiance à 95%. L'association entre la réponse à 3 mois et les paramètres cliniques qualitatifs a été analysée à l'aide du test du Khi-2 ou de Fisher en cas de faibles effectifs ; l'association entre la réponse à

3 mois et les paramètres de la TEP initiale en valeur continue a été analysée à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon Mann-Whitney. Une recherche de valeur seuil a été réalisée pour les paramètres quantitatifs pour lesquels $p < 0.05$ en analyse univariée.

Les paramètres ont été catégorisés en variables binaires en utilisant les différentes valeurs du paramètre comme de potentiels cut-off permettant de séparer la population en 2 groupes. La valeur du paramètre qui maximisait la statistique du Khi-2 était considérée comme la valeur seuil optimale. La p-value non corrigée et la p-value corrigée par la méthode de Bonferroni étaient calculées.

2.8.2 Evaluation de la réponse thérapeutique

Les pourcentages de variation observés entre la 1^{ère} et la 2^{ème} TEP ont été calculés pour chaque paramètre (SUV, MTV, TLG) de la façon suivante :

$$\Delta = \frac{\text{Valeur TEP 2} - \text{Valeur TEP 1}}{\text{Valeur TEP 1}}$$

Les patientes étaient considérées comme non répondeuses si une progression de la maladie (apparition d'une nouvelle lésion ou progression des lésions connues) était objectivée à l'examen clinique ou par un examen d'imagerie (TDM, TEP, IRM ou échographie) au cours des 6 premiers mois de traitement. Les patientes stables, en réponse métabolique partielle ou complète étaient considérées comme répondeuses.

Le taux de non-répondeurs à 6 mois était estimé avec son intervalle de confiance à 95%. L'association entre les variations TEP1-TEP2 et la réponse à 6 mois a été analysée à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon Mann-Whitney sur la population de patientes évaluées à 3 cures de chimiothérapie. Une recherche de valeur seuil était réalisée pour les paramètres quantitatifs pour lesquels $p < 0.05$ en analyse univariée.

Les paramètres ont été catégorisés en variables binaires en utilisant les différentes valeurs du paramètre comme de potentiels cut-off permettant de séparer la population en 2 groupes. Les valeurs prises en compte étaient celles permettant à chacun des 2 groupes de contenir au moins 20% des observations (les valeurs extrêmes des paramètres n'étaient pas considérées comme de potentielles valeurs seuils). La valeur du paramètre qui maximisait la valeur

prédictive positive de progression à 6 mois était considérée comme la valeur seuil optimale.

La p-value non corrigée et la p-value corrigée par la méthode de Bonferroni étaient calculées. Cette méthode permet de prendre en compte la multiplicité des tests et se calcule selon la formule : $p_{\text{corrigée}} = p_{\text{non corrigée}} \times \text{nombre de cut-off testés}$. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

3 Résultats

3.1 Valeur pronostique de la TEP initiale

Les 57 patientes incluses étaient âgées de 36 à 88 ans (âge médian 60 ans). Parmi ces patientes, 48 présentaient un carcinome canalaire et 9 un carcinome lobulaire. Le reste des caractéristiques histologiques est détaillée dans le Tableau 11. Quarante-six patientes ont été traitées par chimiothérapie et 10 par hormonothérapie seule.

Age		
Médiane (Min – Max)	60,0	(36- 88)
Moyenne (Ecart Type)	58,5	13,8
T		
1	3	5,3%
2	22	38,6%
3	12	21,0%
4	20	35,1%
N		
0	2	3,5%
1	13	22,8%
2	14	24,6%
3	28	49,1%
M		
Viscérales	23	40,3%
Ganglionnaires	30	52,6%
Osseuses	43	75,4%
Hépatiques	14	41,4%
Type Histologique		
Canalaire	48	84,2%
Lobulaire	9	15,8%
RE		
Négatifs (<10%)	19	33,3%
Positifs (≥10%)	38	66,7%
RP		
Négatifs (<10%)	23	40,4%
Positifs (≥10%)	34	59,6%
RH		
Négatifs (RE et RP négatifs)	17	29,8%
Positifs (RE et/ou RP positifs)	40	70,2%
HER2		
Négatif	43	75,4%
Positif	14	24,6%
Triple Négatif		
Non	44	77,2%
Oui	13	22,8%
KI67 n= 41		
Médiane	30	(1-90)
Moyenne - E. Type	36,5	23,3
Grade Histopronostique		
1	6	10,5%
2	39	68,4%
3	12	21,1%
Traitement		
Hormonothérapie	10	17,5%
Chimiothérapie	46	80,7%
Aucun	1	1,8%

Tableau 11 : Caractéristiques des 57 patientes incluses pour l'étude de la valeur pronostique de la TEP initiale

3.1.1 Contrôles qualité des examens TEP

3.1.1.1 Glycémie veineuse

La glycémie moyenne des patientes au moment de l'injection du ^{18}F -FDG était de 1,05 g/L (min 0,64 g/L - max 1,40 g/L – écart type 0,15 g/L) lors de la TEP initiale.

3.1.1.2 Activité administrée

L'activité moyenne de ^{18}F -FDG injectée lors de la TEP initiale était de 3,42 MBq/kg (min 2,67 MBq/kg – max 4,36 MBq/kg – écart type 0,48 MBq/kg).

3.1.1.3 Délai injection-acquisition

Le délai moyen entre l'injection et l'acquisition lors de la TEP initiale était de 63,9 minutes (min 57 minutes – max 72 minutes – écart type 3,6 minutes).

3.1.2 Analyse de survie

Le suivi médian était de 36,7 mois (minimum 3,5 mois – maximum 55,7 mois), 25 patientes (43,9%) sont décédées et le taux de survie globale à 36 mois était de 54,2%.

Quarante-quatre patientes (77,2%) ont progressé durant le suivi avec une survie sans progression médiane de 8,4 mois (tableau 12).

Le taux de progression à 3 mois était de 24,6% (soit 14 patientes sur 57 ; IC95% : 14,1-37,8).

Caractéristiques (n=57)		
Survie globale		
Nombre d'évènements (décès)	25	
Médiane (mois) (IC 95%)	37.5m	(19.5-NC)
Taux à 36 mois (IC 95%)	54.2%	(38.2-67.7)
Survie sans progression		
Nombre d'évènements (décès ou progression)	44	
Médiane (IC 95%)	8.4m	(5.7-10.6)
Taux à 12 mois (IC 95%)	32.6%	(20.4-45.5)
Taux à 24 mois (IC 95%)	24.9%	(11.6-34.2)

Tableau 12 : Données du suivi des 57 patientes incluses pour l'étude de la valeur pronostique de la TEP initiale

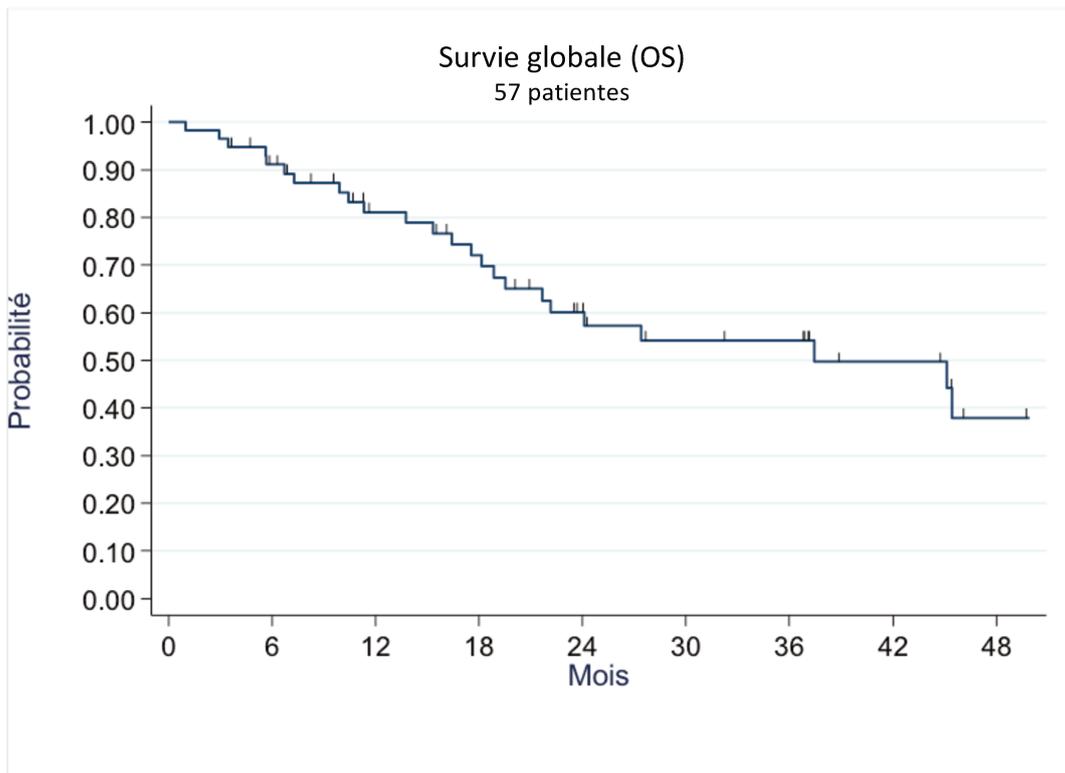


Figure 13 : courbe de Kaplan Meier illustrant la survie globale (OS) de la population n= 57

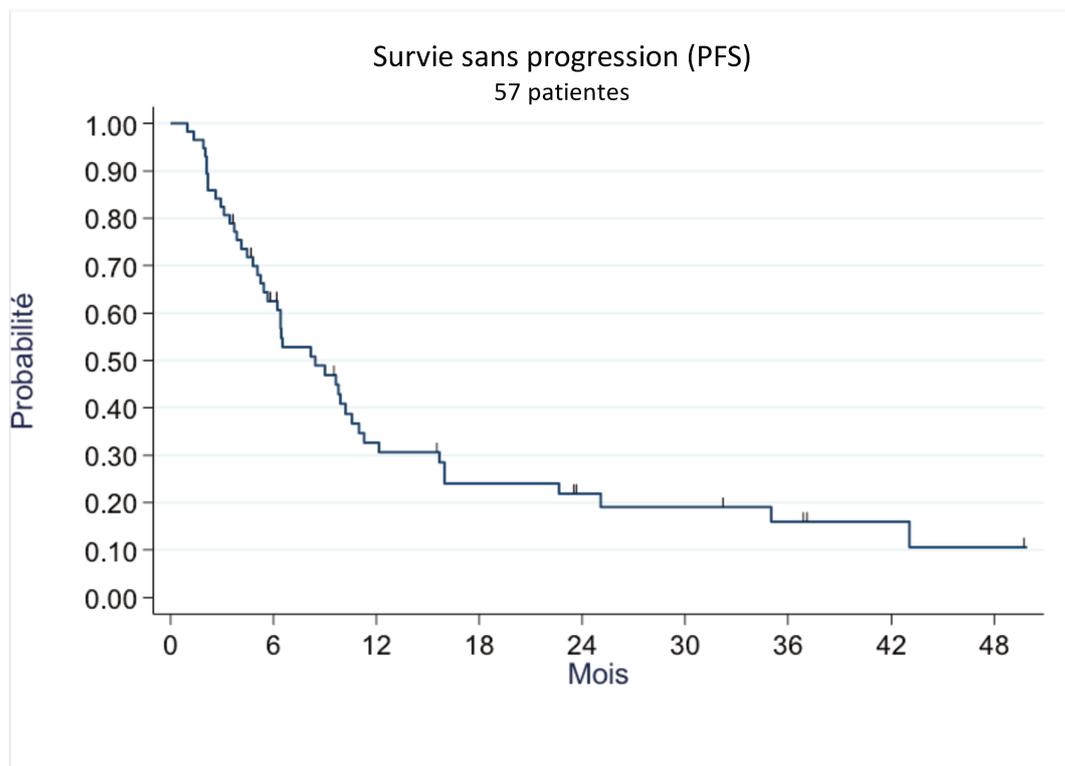


Figure 14 : courbe de Kaplan Meier illustrant la survie sans progression (PFS) de la population n= 57

3.1.3 Valeur prédictive de survie sans progression

3.2.3.1 Corrélation entre la PFS et les critères cliniques

La survie sans progression (PFS) est significativement moins bonne pour les patientes triples négatives (HR=2,81 ; IC95 : 1,427–5,531 ; p <0,0028) (annexe 3). Aucune différence significative de PFS n'est retrouvée en fonction du type histologique ou du type de localisations métastatiques (annexe 3).

3.1.3.2 Corrélation entre la PFS et les critères de la TEP initiale

3.1.3.2.1 Analyse univariée

L'analyse selon le modèle de Cox univarié (Tableau 13) a révélé que parmi les critères évalués sur la TEP initiale, les mesures concernant la tumeur primitive (tSUVpeak, le tSUVmax, le tSUVmean, le tMTV et le tTLG) sont toutes significativement associées à la survie sans progression.

En revanche, les critères TEP établis sur l'atteinte régionale, à distance ou du corps entier ne sont pas significativement corrélés à la survie sans progression.

Analyse univariée paramètres TEP1	PFS		
	HR	(IC95%)	p-value
tSUVpeak	1,099	(1,032 – 1,170)	0,0032
tSUVmax	1,073	(1,018 – 1,131)	0,0082
tSUVmean	1,132	(1,010 – 1,269)	0,0324
tMTV	1,006	(1,003 – 1,010)	0,0006
tTLG	1,001	(1,000 – 1,001)	0,0004

Tableau 13 : Etude de la corrélation entre la PFS et les critères de la TEP initiale. NB : Ne figurent ici que les résultats significatifs

3.1.3.2.2 Recherche de valeur seuil

Une recherche de valeur seuil a été effectuée pour les paramètres quantitatifs pour lesquels $p < 0,05$ en analyse univariée. Comme nous l'avons vu plus tôt, cette analyse consiste à séparer la population en deux groupes selon les valeurs de leurs critères TEP. La valeur seuil est retenue si la médiane de survie sans progression (PFS) est significativement différente entre ces deux groupes (tableau 14).

Paramètre et seuil TEP1	Nombre d'évènements (prog ou décès)	PFS Médiane (m) (IC 95%)	HR (IC 95%)	p-value non corrigée	p-value corrigée (Bonferroni)
tSUVpeak ≤6,04 (ou <6,05) >6,04 (ou ≥6,05)	7/16 37/41	43,1m (9,6-NC) 6,4m (4,1-8,4)	1 3,40 (1,50-7,69)	0,0017	0,058
tSUVmax ≤7,81 (ou <7,95) >7,81 (ou ≥7,95)	7/16 37/41	10,2m (9,0-NC) 6,4m (4,1-8,4)	1 2,92 (1,30-6,57)	0,0064	0,220
tSUVmean ≤4,91 (ou <5,1) >4,91 (ou ≥5,1)	14/23 30/34	11,3m (9,0-43,1) 5,5m (3,7-8,2)	1 2,39 (1,26-4,54)	0,0058	0,200
tMTV ≤46,48 (ou <46,65) >46,48 (ou ≥46,65)	30/42 14/15	9,8m (6,4-16,0) 4,5m (2,2-6,5)	1 2,72 (1,41-5,27)	0,0020	0,068
tTLG ≤372,9(ou <391,7) >372,9 (ou ≥391,7)	32/45 12/12	9,8m (6,5-16,0) 3,1m (1,3-6,4)	1 3,63 (1,81-7,30)	0,0001	0,0034

Tableau 14: Recherche de corrélation entre la survie sans progression (PFS) et les valeurs seuil établis pour les différents paramètres de la TEP initiale

Si tous les paramètres TEP calculés sur la lésion primitive sont significativement corrélés à la survie sans progression, il n'est pas possible de définir, pour la majorité d'entre eux, une valeur seuil permettant de séparer au mieux la population en deux groupes de pronostics différents. Ainsi, après correction de Bonferroni, seul le seuil de tTLG reste significatif.

tTLG

Dans le groupe des tTLG élevés, les 12 patientes présentent des valeurs comprises entre 372g et 3955g. Dans le groupe des tTLG bas, les 45 patientes présentent des valeurs comprises entre 2,8g et 345g.

La médiane de survie sans progression est plus basse dans le groupe des tTLG élevés (3,1 mois ; intervalle : 1,3-6,4) que dans le groupe des tTLG bas (9,8 mois ; intervalle : 6,5-16,0). Cette différence est significative avec le test du Log Rank (HR : 3,63 [1,81-7,3] ; $p_{\text{corrigé}} = 0,0034$).

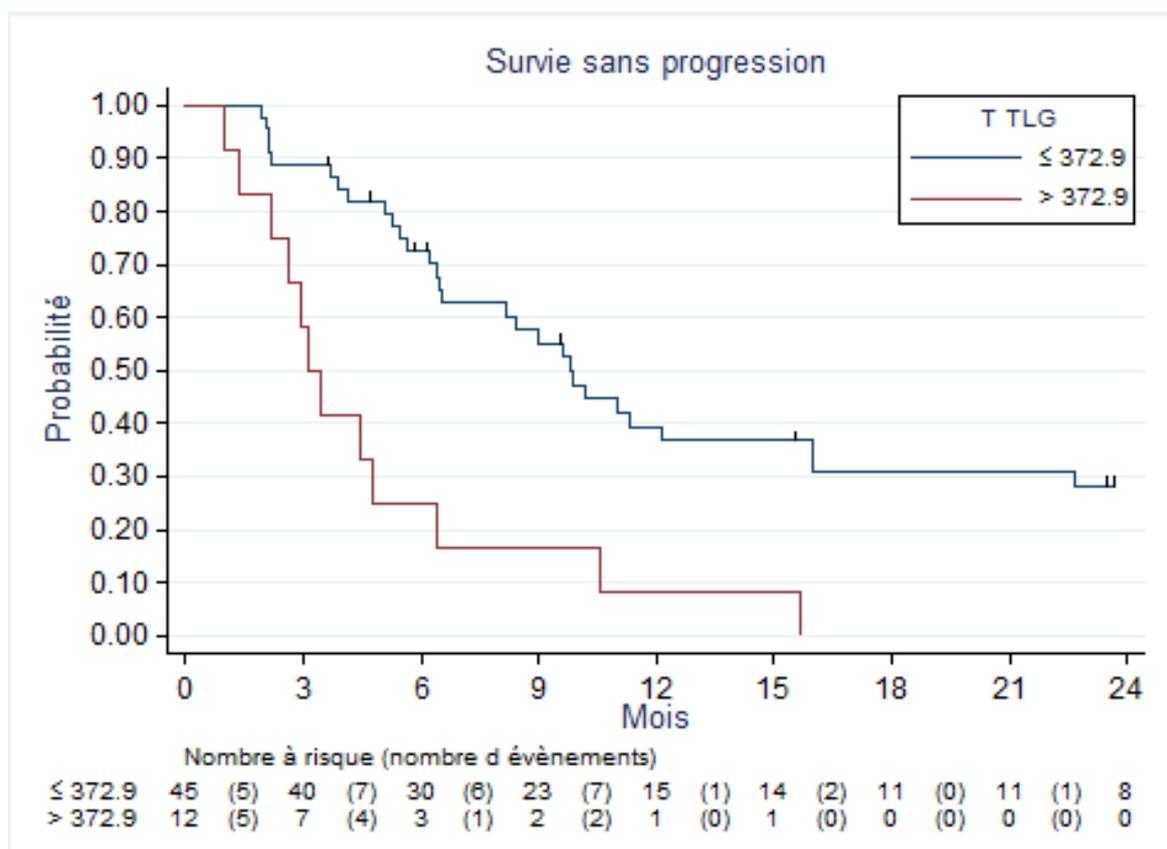


Figure 15 : courbes de Kaplan Meier illustrant la survie sans progression (PFS) en fonction du seuil de tTLG établi à 372,2g

3.1.4 Valeur prédictive de la réponse à 3 mois

3.1.4.1 Valeur prédictive des caractéristiques cliniques

Parmi les caractéristiques cliniques considérées comme facteurs de mauvais pronostic (carcinome de type lobulaire, lésion inflammatoire ou tumeur triple négative), aucun n'est significativement associé à l'absence de réponse thérapeutique à 3 mois (Tableau 15).

De même, le type d'atteinte métastatique n'est pas significativement associé à l'absence de réponse thérapeutique à 3 mois.

Caractéristiques cliniques (n=57)	Répondeurs à 3 mois (n=43)		Non-répondeurs à 3 mois (n=14)		p-value
Type histologique					
Canalaire	35	72,9%	13	27,1%	0,43
Lobulaire	8	88,9%	1	11,1%	
Inflammatoire					
Non	34	73,9%	12	26,1%	0,71
Oui	9	81,8%	2	18,2%	
Triple négatif					
Non	34	77,3%	10	22,7%	0,72
Oui	9	69,2%	4	30,8%	
Métastases viscérales					
Non	28	82,4%	6	17,6%	0,14
Oui	15	65,2%	8	34,8%	
Métastases hépatiques					
Non	31	72,1%	12	27,9%	0,48
Oui	12	85,7%	2	14,3%	
Métastases osseuses					
Non	12	85,7%	2	14,3%	0,48
Oui	31	72,1%	12	27,9%	
Métastases ganglionnaires					
Non	22	81,5%	5	18,5%	0,32
Oui	21	70,0%	9	30,0%	

Tableau 15 : analyse univariée de la corrélation entre les caractéristiques cliniques et l'absence de réponse thérapeutique à 3 mois (n=57)

3.1.4.2 Valeur prédictive des critères de la TEP initiale

L'analyse selon le modèle de Cox univarié (Tableau x) a révélé qu'aucun des critères établis sur la TEP initiale n'était corrélé à la réponse thérapeutique à 3 mois (tableau 16)

Caractéristiques TEP (n=57)	Répondeurs à 3 mois (n=43)	Non-répondeurs à 3 mois (n=14)	p-value
T			
tTLG	n=43	n=14	0,072
Median - (Range)	103,2 (2,8 - 2365,9)	326,4 (33,7 - 3954,8)	
Mean - SD	230,2 425,7	705,7 1055,9	
tMTV	n=43	n=14	0,072
Median - (Range)	19,3 (1,8 - 293,8)	44,1 (4,7 - 448,0)	
Mean - SD	35,7 52,1	95,6 127,9	
tSUVmean	n=43	n=14	0,12
Median - (Range)	5,7 (1,5 - 10,3)	6,5 (2,4 - 11,1)	
Mean - SD	5,4 2,5	6,6 2,2	
tSUV max	n=43	n=14	0,092
Median - (Range)	11,3 (2,0 - 30,1)	13,0 (4,5 - 21,6)	
Mean - SD	11,2 5,7	14,1 5,0	
tSUVpeak	n=43	n=14	0,059
Median - (Range)	8,3 (1,6 - 26,0)	10,3 (3,6 - 17,5)	
Mean - SD	8,6 4,8	11,0 3,9	
N			
nTLG	n=41	n=14	0,52
Median - (Range)	100,7 (0,8 - 994,4)	70,8 (1,6 - 713,5)	
Mean - SD	156,7 195,5	139,1 205,0	
nMTV	n=41	n=14	0,69
Median - (Range)	17,9 (0,8 - 132,2)	15,8 (1,8 - 105,0)	
Mean - SD	25,9 28,1	24,2 29,6	
nSUVmean	n=41	n=14	0,53
Median - (Range)	4,7 (1,1 - 10,7)	4,9 (0,9 - 8,6)	
Mean - SD	5,0 2,4	4,4 2,3	
nSUVmax	n=41	n=14	0,45
Median - (Range)	12,5 (1,3 - 27,5)	11,3 (1,6 - 21,1)	
Mean - SD	12,9 6,9	11,3 6,3	
nSUVpeak	n=41	n=14	0,64
Median - (Range)	9,8 (0,9 - 18,8)	7,8 (1,0 - 16,4)	
Mean - SD	9,0 5,0	8,2 5,1	

Tableau 16: analyse univariée de la corrélation entre les caractéristiques de la TEP initiale (atteinte locale et ganglionnaire) et l'absence de réponse thérapeutique à 3 mois (n=57)

Caractéristiques TEP (n=57)	Répondeurs à 3 mois (n=43)		Non répondeurs à 3 mois (n=14)		p-value
M					
mTLG	n=43		n=14		0,62
Median - (Range)	174,0	(13,7 - 6787,7)	225,6	(8,3 - 1062,3)	
Mean - SD	586,5	1233,4	1047,6	2809,7	
mMTV	n=43		n=14		0,49
Median - (Range)	36,8	(2,4 - 1731,3)	53,3	(3,1 - 2025,0)	
Mean - SD	120,4	278,6	207,4	526,9	
mSUVmean	n=43		n=14		0,62
Median - (Range)	4,4	(2,7 - 12,0)	4,5	(2,7 - 6,4)	
Mean - SD	4,9	1,7	4,5	1,2	
mSUVmax	n=43		n=14		0,80
Median - (Range)	11,2	(5,8 - 25,4)	12,0	(4,5 - 19,1)	
Mean - SD	12,7	5,6	12,4	4,2	
mSUVpeak	n=43		n=14		0,96
Median - (Range)	8,7	(3,5 - 20,2)	9,2	(3,2 - 13,9)	
Mean - SD	9,4	4,4	9,0	3,2	
Whole body					
wTLG	n=43		n=14		0,12
Median - (Range)	425,4	(43,2 - 6876,9)	884,9	(219,8 - 12501,6)	
Mean - SD	966,1	1334,5	1892,4	3252,1	
wMTV	n=43		n=14		0,13
Median - (Range)	73,0	(10,2 - 1750,0)	128,2	(49,5 - 2308,0)	
Mean - SD	180,8	284,7	327,3	586,0	
wSUVmean	n=43		n=14		0,60
Median - (Range)	5,4	(3,1 - 9,5)	5,4	(3,5 - 9,4)	
Mean - SD	5,4	1,6	5,7	1,8	
wSUVmax	n=43		n=14		0,99
Median - (Range)	16,3	(6,4 - 30,1)	15,2	(11,1 - 21,6)	
Mean - SD	15,9	5,8	15,7	3,6	
wSUVpeak	n=43		n=14		0,80
Median - (Range)	12,1	(4,9 - 26,0)	10,5	(6,7 - 17,5)	
Mean - SD	12,2	4,5	11,6	3,2	

Tableau 16 (suite) : analyse univariée de la corrélation entre les caractéristiques de la TEP initiale (atteinte métastatique et corps entier) et l'absence de réponse thérapeutique à 3 mois (n=57)

3.2 Valeur prédictive de la réponse métabolique à 3 cures

Les 30 patientes sous chimiothérapie étaient âgées de 33 à 73 ans (âge médian 53,5 ans). Parmi ces patientes, 28 présentaient un carcinome canalaire et 2 un carcinome lobulaire. Le reste des caractéristiques histologiques et thérapeutiques est détaillé dans le tableau 17.

Age		
Médiane (Min-Max)	53,5	(33-73)
Moyenne - Ecart Type	53,2	10,0
T		
2	15	50,0%
3	6	20,0%
4	9	30,0%
N		
0	1	3,3%
1	7	23,3%
2	9	30,0%
3	13	43,3%
M		
Viscérales	12	40,0%
Ganglionnaires	14	46,7%
Osseuses	21	70,0%
Hépatiques	9	30,0%
Type Histologique		
Canalaire	28	93,3%
Lobulaire	2	6,7%
RH		
Négatifs (RE et RP négatifs)	10	33,3%
Positifs (RE et/ou RP positifs)	20	66,7%
HER2		
Négatif	21	70,0%
Positif	9	30,0%
Triple Négatif		
Non	22	73,3%
Oui	8	26,7%
KI67		
	n=21	
Médiane	40	(1-80)
Moyenne - E. Type	40,4	23,2
Grade Histopronostique		
1	2	6,7%
2	25	83,3%
3	3	10,0%
Traitement		
FEC 50	15	50,0%
FEC 100	10	33,3%
Taxol/Trastuzumab/Pertuzumab	2	6,7%
Taxotere/Trastuzumab/Pertuzumab	1	3,3%
Taxotere/Trastuzumab	2	6,7%
Réponse en TEP		
Réponse complète	1	3,3%
Réponse partielle	20	66,7%
Stabilité	1	3,3%
Progression	8	24,2%

Tableau 17 : Caractéristiques des 30 patientes traitées par chimiothérapie et réévaluées à 3 cures

3.2.1 Contrôles qualité des examens TEP

3.3.1.1 Glycémie veineuse

La glycémie moyenne des patientes au moment de l'injection du ^{18}F -FDG était de 1,05g/L (min 0,84g/L - max 1,40g/L – écart type 0,16g/L) lors de la TEP initiale. Lors de la TEP de réévaluation, la glycémie moyenne lors de l'injection était de 1,09g/L (min 0,88g/L - max 1,34g/L – écart type 0,13g/L). La variation moyenne de la glycémie entre les deux examens était de 10,1% (min 1,5% - max 24,8% - écart type 5,9%).

3.2.1.2 Activité administrée

L'activité moyenne de ^{18}F -FDG injectée lors de la TEP initiale était de 3,38 MBq/kg (min 2,92 MBq/kg – max 4,11 MBq/kg – écart type 0,46 MBq/kg). Lors de la TEP de réévaluation, l'activité moyenne injectée était de 3,35 MBq/kg (min 2,82 MBq/kg – max 4,05 MBq/kg – écart type 0,46 MBq/kg). La variation moyenne de l'activité injectée entre les deux examens était de 2,2% (min 0% - max 8,7% - écart type 2,2%).

3.2.1.3 Délai injection-acquisition

Le délai moyen entre l'injection et l'acquisition lors de la TEP initiale était de 65,9 minutes (min 55 minutes – max 78 minutes – écart type 5,2 minutes). Lors de la TEP de réévaluation, le délai moyen était de 64,7 minutes (min 57 minutes – max 75 minutes – écart type 4,7 minutes). La variation moyenne du délai injection-acquisition entre les deux examens était de 7,1% (min 0% - max 15,3% - écart type 4,6%) et n'a jamais excédé 11 minutes.

3.2.1.4 Volume de référence

La variation moyenne du SUVmean de la région de référence (hépatique ou aortique) entre les deux examens était de 7,9% (min 0% - max 30,6% - écart type 7,4%).

3.2.2 Suivi des patientes

Le suivi médian était de 38,7 mois (minimum 5,7 mois – maximum 49,7 mois), 26 patientes (86,7%) ont progressé et/ou sont décédées durant le suivi (Tableau 18). Le taux de non réponse à 6 mois était de 60,0% (IC95% = 40,6% - 77,3%) La survie sans progression médiane est de 6,4 mois (IC95% = 4,1 - 9,0 mois). Le taux de survie à 3 ans était de 53,6% (IC95% = 31,6% – 71,3%).

Caractéristiques (n=30)		
Suivi médian (extrêmes)	38.7m	(5.7-49.7)
Survie globale		
Nombre d'évènements (décès)	13	
Médiane (IC 95%)	37.5	(17.5-NC)
Taux à 36 mois (IC 95%)	53.6%	(31.6-71.3)
Survie sans progression		
Nombre d'évènements (décès ou progression)	26	
Médiane (IC 95%)	6.4m	(4.1-9.0)
Taux à 12 mois (IC 95%)	24.0%	(10.3-40.9)
Taux à 24 mois (IC 95%)	12.0%	(3.1-27.3)
Taux de non-réponse à 6 mois (IC 95%)	18/30	60.0% (40.6-77.3)

Tableau 18 : Données du suivi des 30 patientes réévaluées à 3 cures de chimiothérapie

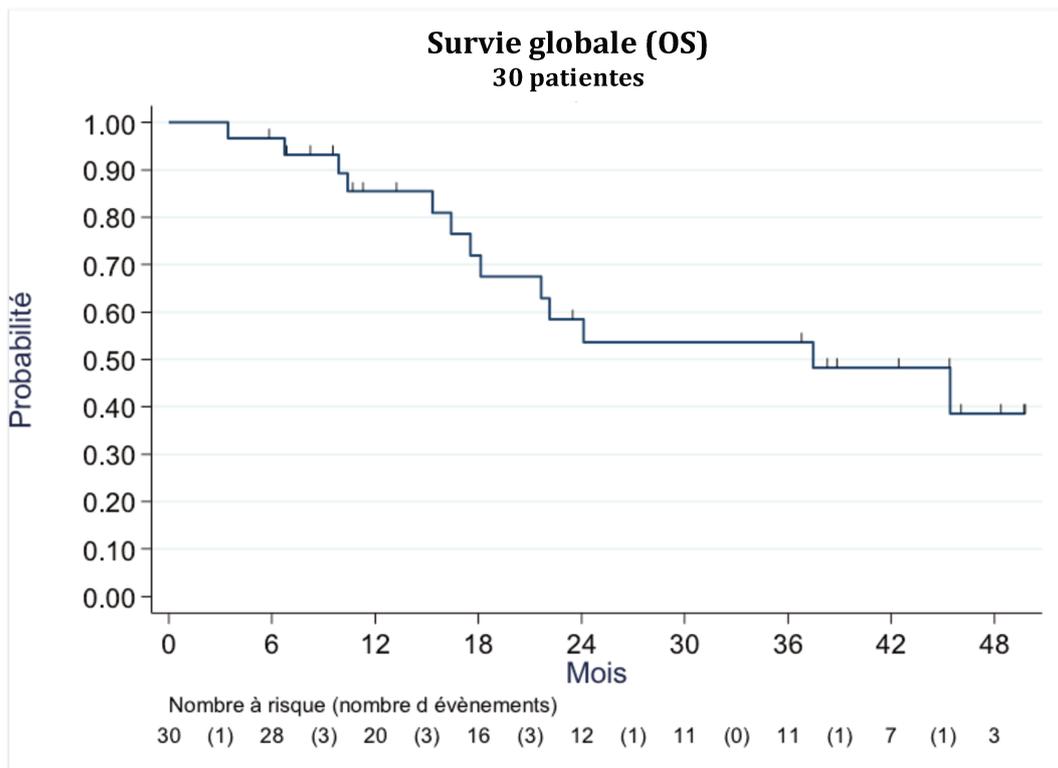


Figure 16 : courbe de Kaplan Meier illustrant la survie globale (OS) des patientes traitées par chimiothérapie (n= 30)

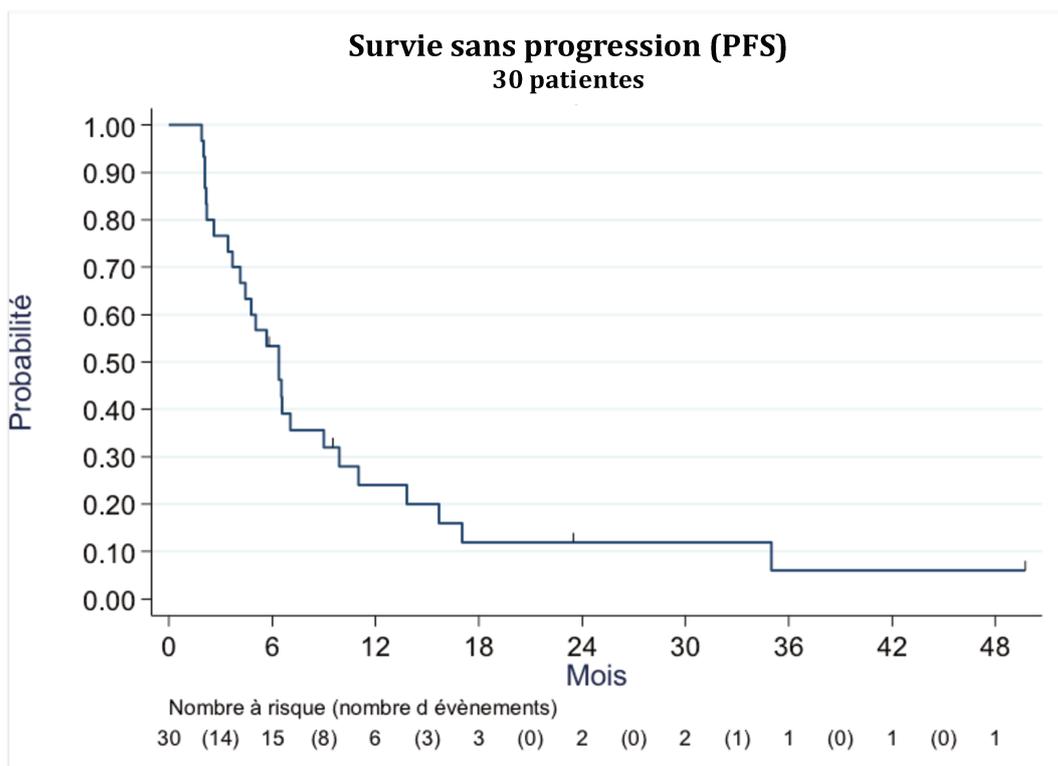


Figure 17 : courbe de Kaplan Meier illustrant la survie sans progression (PFS) des patientes traitées par chimiothérapie (n= 30)

3.2.3 Analyse univariée

L'analyse selon le modèle de Wilcoxon Mann-Whitney univarié (Tableau 19) a révélé qu'il existe une association significative entre la réponse à 6 mois et les variations à 3 mois de paramètres TEP suivants:

- Pour l'atteinte locale: tSUVpeak, tSUVmax, tSUVmean, tMTV, tTLG
- Pour l'atteinte régionale: nSUVpeak, nSUVmax, nSUVmean, nMTV, nTLG
- Pour l'atteinte corps entier: wMTV, wTLG

En revanche, aucune association significative n'a été trouvée entre la réponse à 6 mois et les variations des paramètres TEP de l'atteinte métastatique.

Critères TEP	Non-progressifs à 6 mois (n=12)		Progression à 6 mois (n=18)		p-value
T					
tTLG	n=12		n=18		0,0040
Median - (Range)	-91,3%	(-100%; -80,4%)	-61,8%	(-97,9%; +13,7%)	
Mean - SD	-91,2%	7,6%	-56,7%	36,2%	
tMTV	n=12		n=18		0,0008
Median - (Range)	-82,8%	(-100%; -68,0%)	-44,8%	(-86,2%; +65,4%)	
Mean - SD	-84,4%	12,6%	-39,6%	41,3%	
tSUVmean	n=12		n=18		0,0260
Median - (Range)	-52,3%	(-100,0%; -21,9%)	-31,4%	(-84,4%; +9,2%)	
Mean - SD	-62,2%	30,3%	-38,0%	24,0%	
tSUVmax	n=12		n=18		0,0086
Median - (Range)	-58,4%	(-100%; -43,1%)	-36,1%	(-83,0%; +12,8%)	
Mean - SD	-71,0%	22,2%	-39,3%	28,8%	
tSUVpeak	n=12		n=18		0,0067
Median - (Range)	-62,0%	(-100%; -49,9%)	-35,7%	(-84,6%; +10,9%)	
Mean - SD	-73,1%	21,0%	-40,7%	28,8%	
N					
nTLG	n=11		n=17		0,0039
Median - (Range)	-98,1%	(-100%; -84,7%)	-82,7%	(-100%; +18,3%)	
Mean - SD	-95,8%	5,5%	-70,2%	31,9%	
nMTV	n=11		n=17		0,0120
Median - (Range)	-94,0%	(-100%; -65,4%)	-75,2%	(-100%; +43,9%)	
Mean - SD	-88,5%	13,2%	-58,7%	38,4%	
nSUVmean	n=11		n=17		0,0025
Median - (Range)	-77,7%	(-100%; -28,2%)	-39,1%	(-100%; +5,8%)	
Mean - SD	-80,6%	22,7%	-41,5%	30,8%	
nSUVmax	n=11		n=17		0,0013
Median - (Range)	-90,6%	(-100%; -52,6%)	-47,3%	(-100%; +2,8%)	
Mean - SD	-88,5%	14,7%	-52,8%	28,4%	
nSUVpeak	n=11		n=17		0,0018
Median - (Range)	-89,0%	(-100%; -56,4%)	-53,4%	(-100%; -11,9%)	
Mean - SD	-88,1%	14,0%	-53,6%	28,4%	
Corps entier					
wTLG	n=12		n=18		0,0380
Median - (Range)	-88,8%	(-100% ; +13,6%)	-63,7%	(-98,3%; +52,7%)	
Mean - SD	-80,2%	31,3%	-54,1%	48,2%	
wMTV	n=12		n=18		0,0280
Median - (Range)	-82,5%	(-100%; -3,0%)	-48,9%	(-95,9%; +135,4%)	
Mean - SD	-76,0%	27,3%	-39,8%	58,9%	

Tableau 19 : analyse univariée de la corrélation entre les variations TEP 1-TEP 2 et la progression à 6 mois (n=30). NB : Ne figurent ici que les résultats significatifs

L'analyse univariée a également été réalisée en individualisant les différents types de métastases ganglionnaires, osseuses ou viscérales. La diminution du TLG des métastases osseuses est significativement plus importante chez les patientes n'ayant pas progressé à 6 mois (médiane -86,3% ; intervalle : -100% à +27,3%) que chez celles ayant progressé (médiane -18,8% ; intervalle : -100% à +1380%).

3.2.4 Recherche de valeur seuil

Une recherche de valeur seuil a été effectuée pour les paramètres quantitatifs pour lesquels $p < 0,05$ en analyse univariée. Comme nous l'avons vu plus tôt, cette analyse consiste à séparer la population en deux groupes selon la valeur de leurs critères TEP.

La valeur seuil est retenue si le nombre de patientes ayant progressé est significativement différent entre ces deux groupes (tableau 20).

Par mesure de clarté, nous ne détaillerons que les résultats restant significatifs après correction de Bonferroni.

Paramètre et seuil Δ TEP1-TEP2 (%)	Progression dans les 6 mois		Odds Ratio (IC 95%)	p-value non corrigée	p-value corrigée
tTLG ≤ -80,4% (ou < -78,3%) > -80,4% (ou ≥ -78,3%)	6/18 12/12	33,3% 100,0%	1 NC*	0,0003	0,005
tMTV ≤ -68% (ou < -55,6%) > -68% (ou ≥ -55,6%)	7/19 11/11	36,8% 100,0%	1 NC*	0,0007	0,013
tSUVmean ≤ -31,4% (ou < -31,3%) > -31,4% (ou ≥ -31,3%)	9/20 9/10	45,0% 90,0%	1 11,0 (1,2 - 104)	0,0180	0,340
tSUVmax ≤ -43,1% (ou < -38,2%) > -43,1% (ou ≥ -38,2%)	6/18 12/12	33,3% 100,0%	1 NC*	0,0003	0,005
tSUVpeak ≤ -49,9% (ou < -36,3%) > -49,9% (ou ≥ -36,3%)	6/18 12/12	33,3% 100,0%	1 NC*	0,0003	0,005
nTLG ≤ -84,7% (ou < -82,7%) > -84,7% (ou ≥ -82,7%)	8/19 9/9	42,1% 100,0%	1 NC*	0,0034	0,058
nMTV ≤ -78,6% (ou < -78,5%) > -78,6% (ou ≥ -78,5%)	6/15 11/13	40,0% 84,6%	1 8,3 (1,3 - 51)	0,0160	0,270
nSUVmean ≤ -28,2% (ou < -20,8%) > -28,2% (ou ≥ -20,8%)	11/22 6/6	50,0% 100,0%	1 NC*	0,026	0,450
nSUVmax ≤ -52,6% (ou < -72,4%) > -52,6% (ou ≥ -72,4%)	7/18 10/10	38,9% 100,0%	1 NC*	0,0015	0,026
nSUVpeak ≤ -56,4% (ou < -56,3%) > -56,4% (ou ≥ -56,3%)	7/18 10/10	38,9% 100,0%	1 NC*	0,0015	0,026
wTLG ≤ -69,7% (ou < -67,2%) > -69,7% (ou ≥ -67,2%)	8/19 10/11	42,1% 90,9%	1 13,8 (1,5 - 130)	0,0090	0,160
wMTV ≤ -53,2% (ou < -49,8%) > -53,2% (ou ≥ -49,8%)	8/19 10/11	42,1% 90,9%	1 13,8 (1,5 - 130)	0,0090	0,160

*NC=non calculable (0 non-progressions ou 0 progressions dans l'un des groupes)

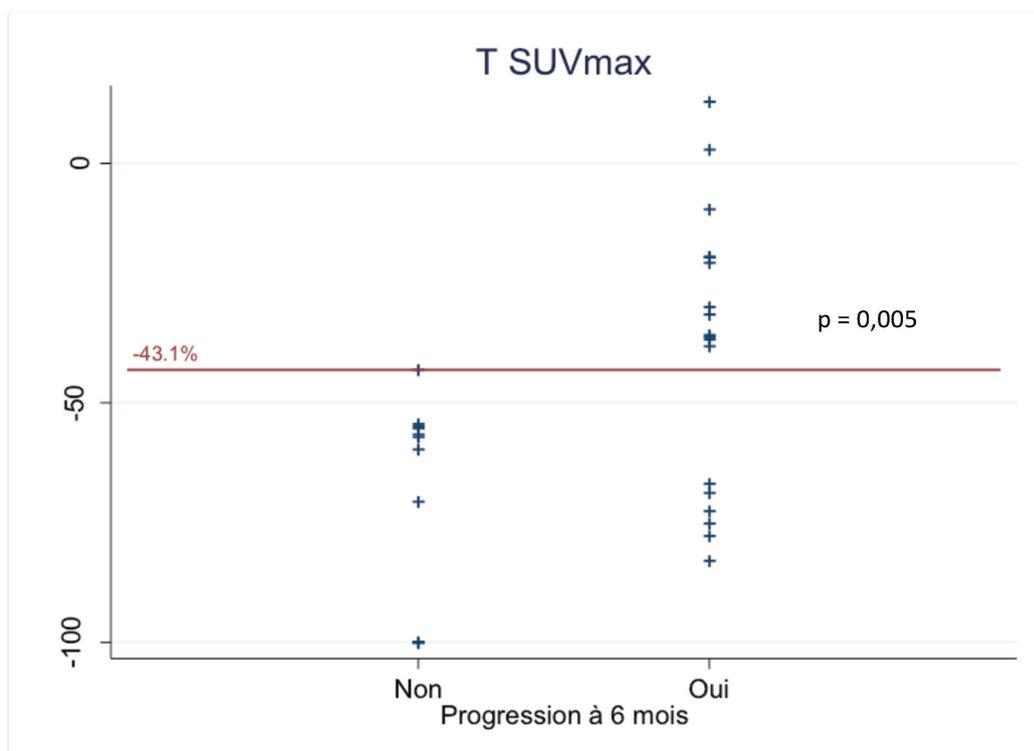
Tableau 20 : Corrélation entre la progression à 6 mois et les valeurs seuil pour les différentes variations des critères TEP (n=30)

tSUVmax

Les 12 patientes du groupe des faibles diminutions présentent des variations comprises entre -38,2% à +12,8%. Les 18 patientes du groupe des fortes diminution présentent des variations comprises entre -43,1% et -100%.

L'ensemble des patientes du groupe des faibles diminutions ont progressé à 6 mois contre 33,3% des patientes du groupe des fortes diminutions. Cette différence est significative avec le test du Khi-2 ($p_{\text{corrigé}} = 0,005$).

Une variation de tSUVmax à 3 cures $> -43,1\%$, permet d'obtenir une valeur prédictive positive de progression à 6 mois de 100% et une valeur prédictive négative de 66,7%.



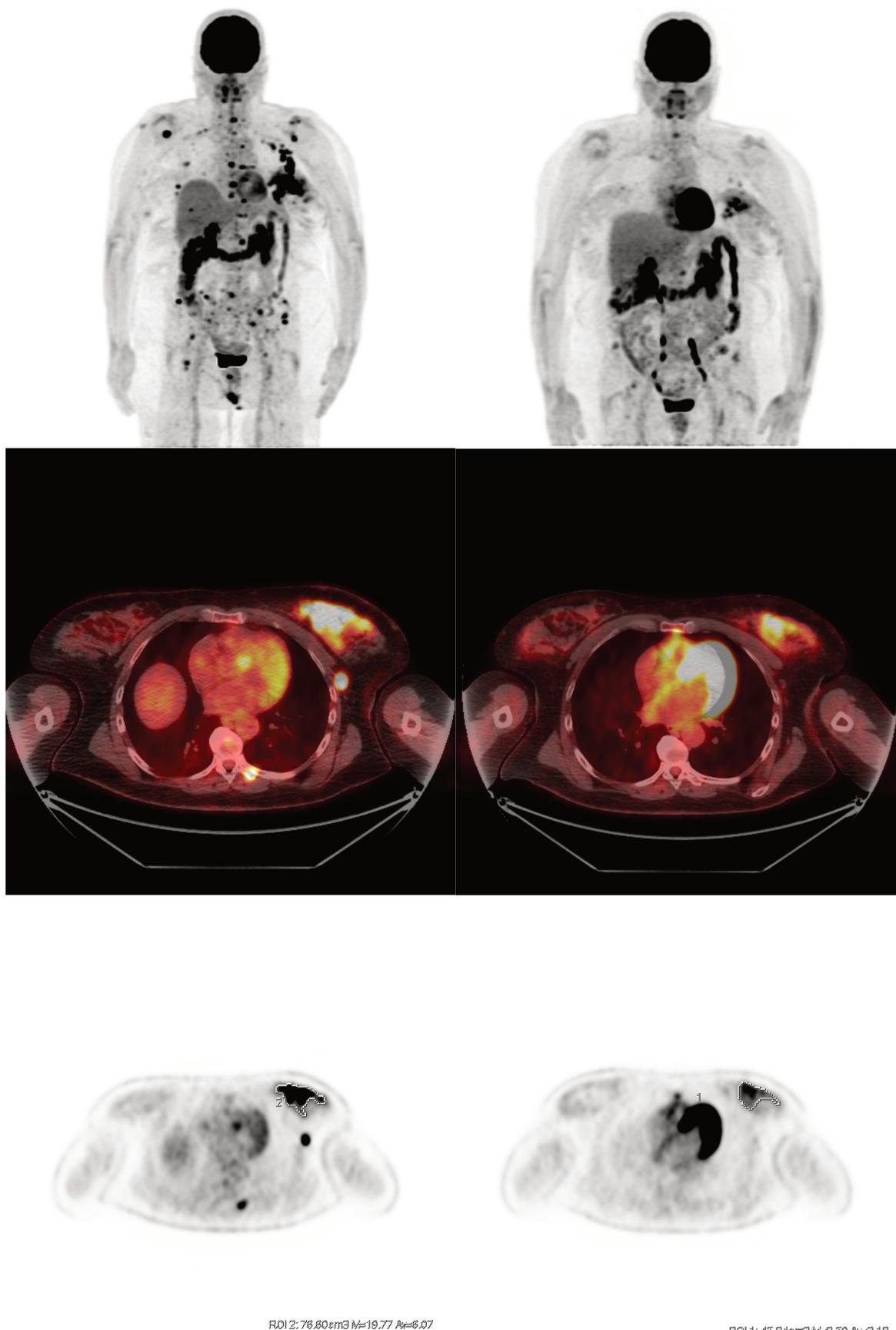


Figure 18 : Exemple de TEP au ¹⁸F-FDG chez une patiente ayant une forte diminution du tSUVmax à 3 cures (-56,6%). La PFS de cette patiente était de 15,3 mois. (TEP initiale à gauche, TEP à 3 cures à droite)

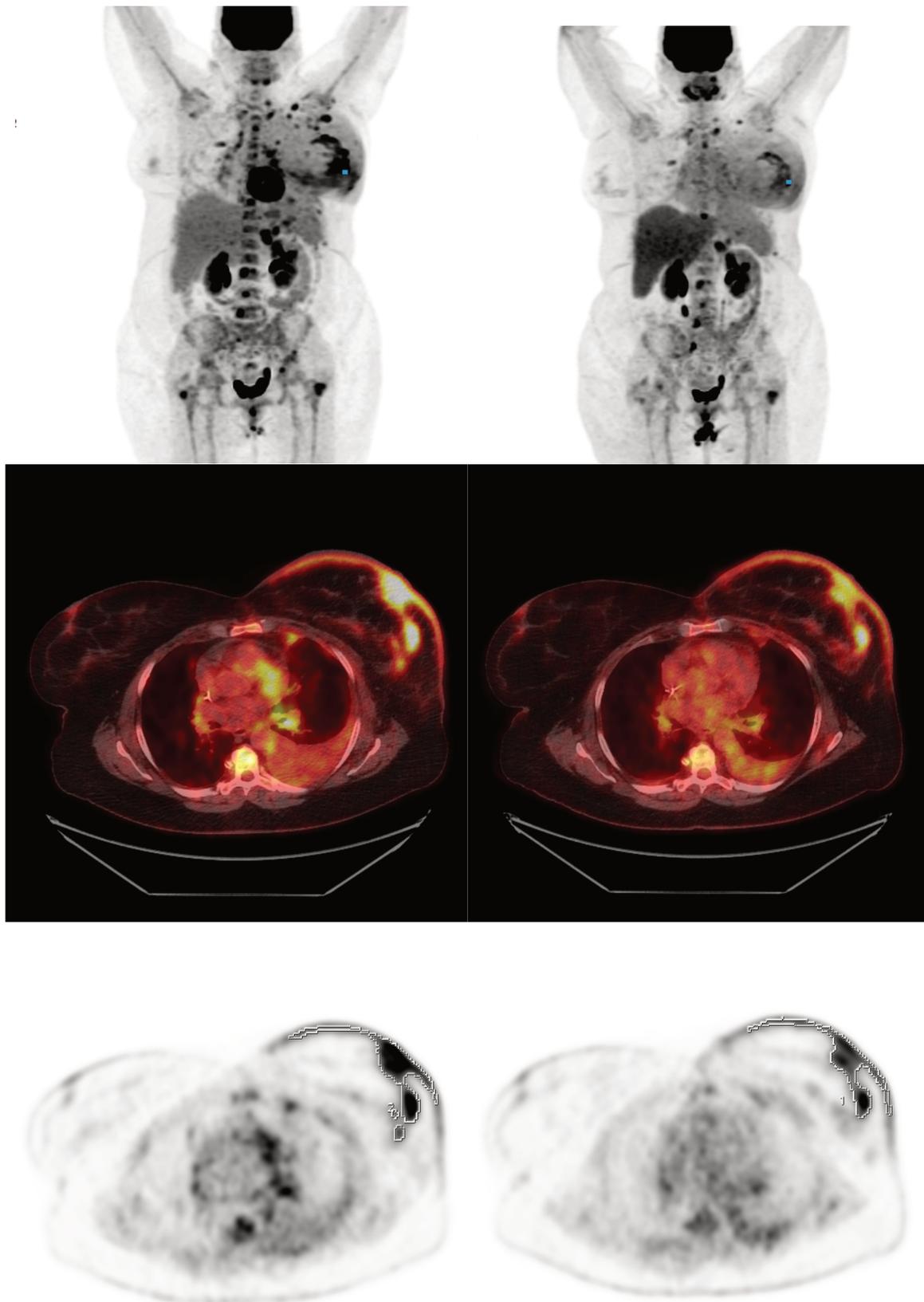


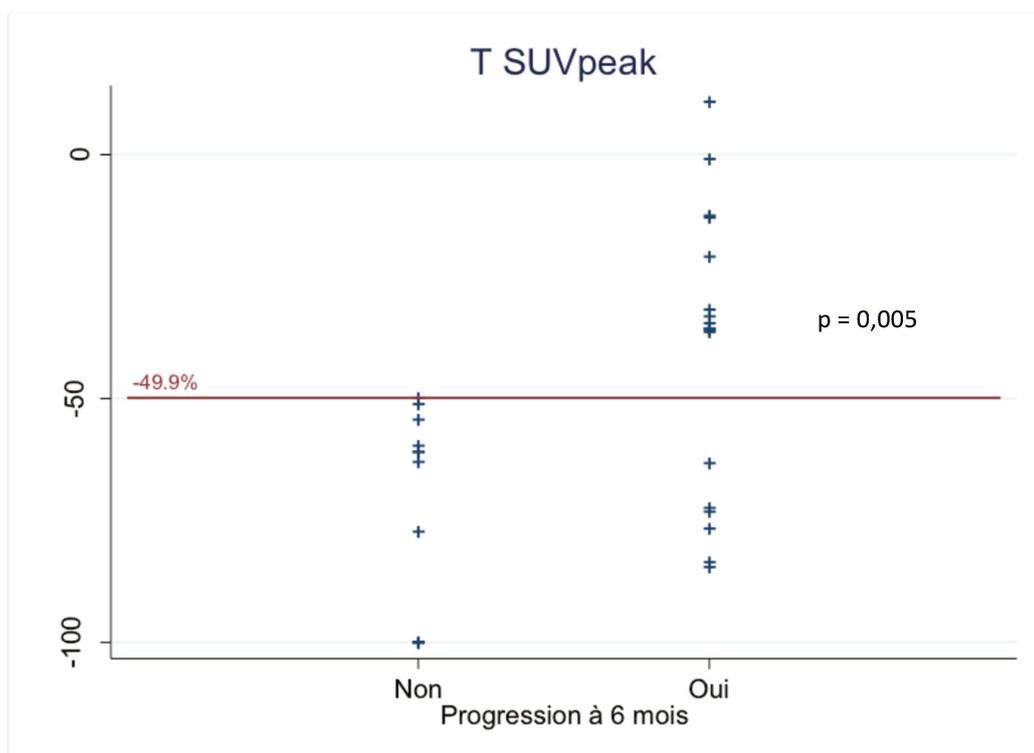
Figure 19 : Exemple de TEP au ^{18}F -FDG chez une patiente ayant une faible diminution du tSUVmax à 3 cures (-31,1%). La PFS de cette patiente était de 5,8 mois. (TEP initiale à gauche, TEP à 3 cures à droite)

tSUVpeak

Les 12 patientes du groupe des faibles diminutions présentent des variations comprises entre -36,3% à +10,9%. Les 18 patientes du groupe des fortes diminution présentent des variations comprises entre -49,9% et -100%.

L'ensemble des patientes du groupe des faibles diminutions ont progressé à 6 mois contre 33,3% des patientes du groupe des fortes diminutions. Cette différence est significative avec le test du Khi-2 ($p_{\text{corrigé}} = 0,005$).

Une variation de tSUVpeak à 3 cures $> -49,9\%$, permet d'obtenir une valeur prédictive positive de progression à 6 mois de 100% et une valeur prédictive négative de 66,7%.

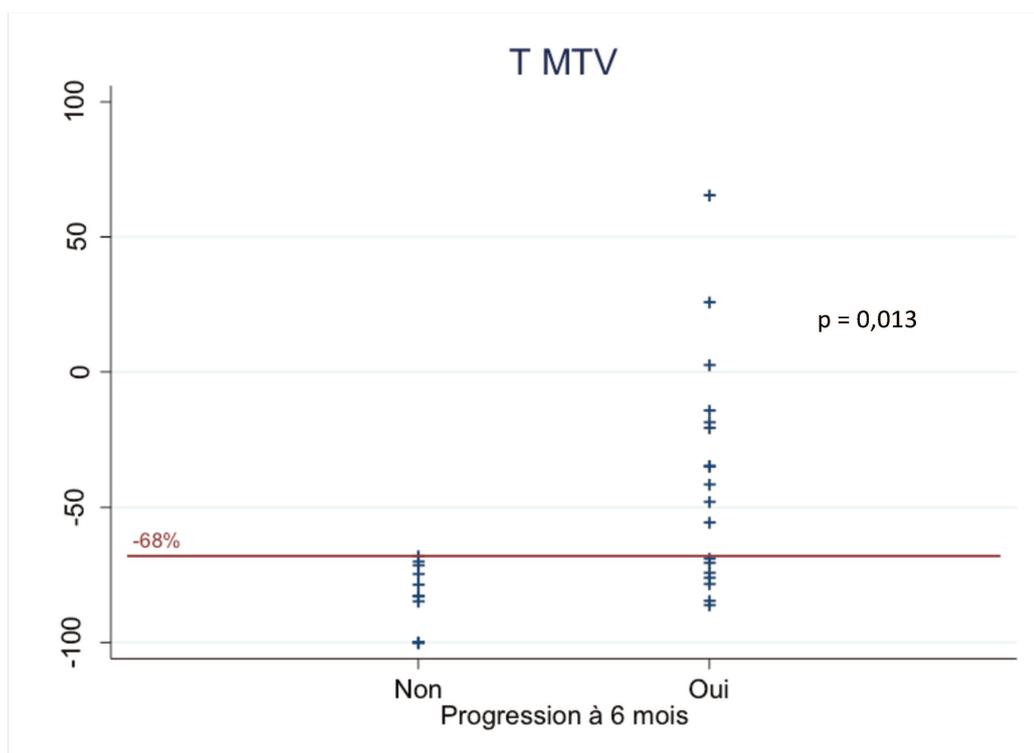


tMTV

Les 11 patientes du groupe des faibles diminutions présentent des variations comprises entre -55,6% à +65,4%. Les 19 patientes du groupe des fortes diminution présentent des variations comprises entre -68,0% et -100%.

L'ensemble des patientes du groupe des faibles diminutions ont progressé à 6 mois contre 36,8% des patientes du groupe des fortes diminutions. Cette différence est significative avec le test du Khi-2 ($p_{\text{corrigé}} = 0,013$).

Une variation de tMTV à 3 cures $> -68,0\%$, permet d'obtenir une valeur prédictive positive de progression à 6 mois de 100% et une valeur prédictive négative de 63,2%.

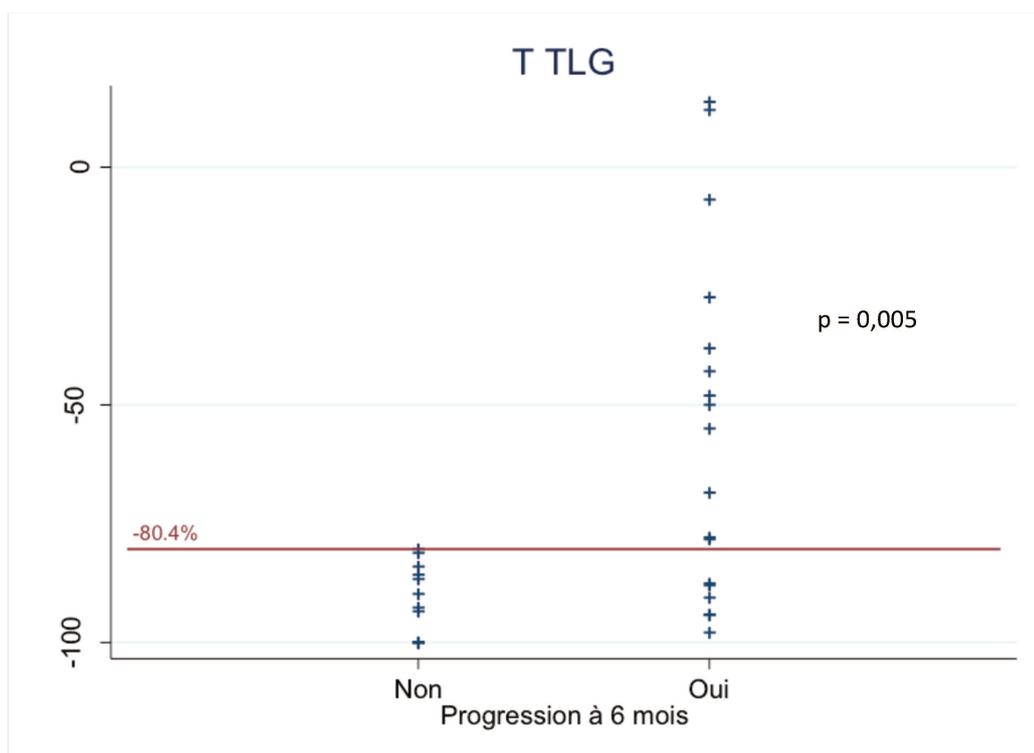


tTLG

Les 12 patientes du groupe des faibles diminutions présentent des variations comprises entre -78,3% à +13,7%. Les 18 patientes du groupe des fortes diminution présentent des variations comprises entre -80,4% et -100%.

L'ensemble des patientes du groupe des faibles diminutions ont progressé à 6 mois contre 33% des patientes du groupe des fortes diminutions. Cette différence est significative avec le test du Khi-2 ($p_{\text{corrigé}} = 0,005$).

Une variation de tTLG à 3 cures $> -80,4\%$, permet d'obtenir une valeur prédictive positive de progression à 6 mois de 100% et une valeur prédictive négative de 66,7%.

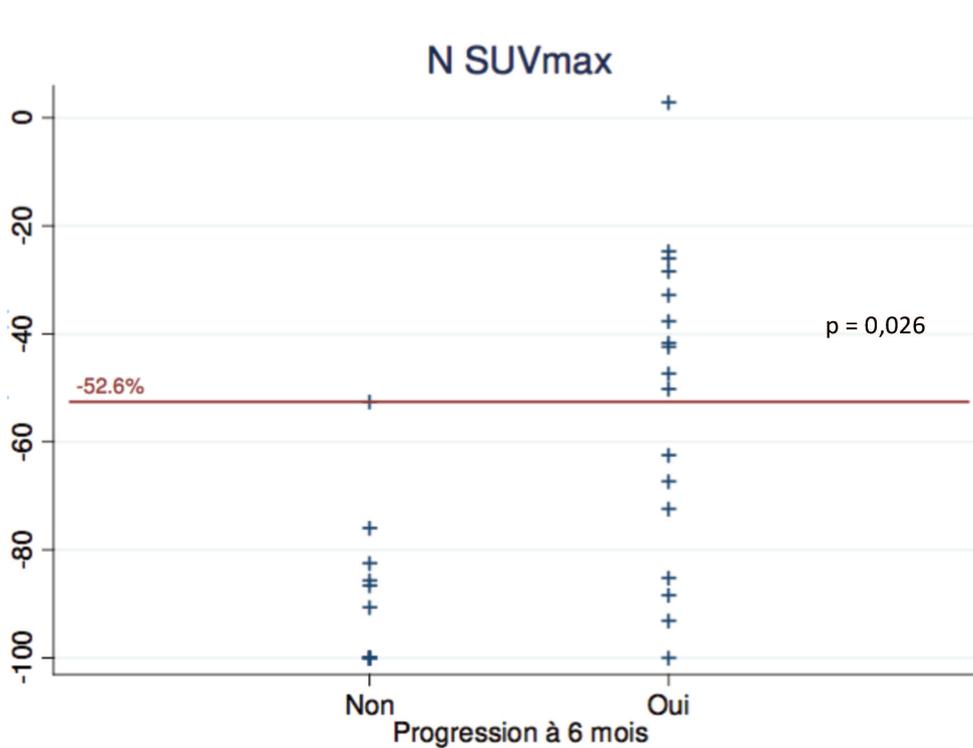


nSUVmax

Les 10 patientes du groupe des faibles diminutions présentent des variations comprises entre -50,2% à +2,8%. Les 18 patientes du groupe des fortes diminution présentent des variations comprises entre -52,6% et -100%.

L'ensemble des patientes du groupe des faibles diminutions ont progressé à 6 mois contre 38,9% des patientes du groupe des fortes diminutions. Cette différence est significative avec le test du Khi-2 ($p_{\text{corrigé}}=0,026$).

Une variation de nSUVmax à 3 cures $> -52,6\%$, permet d'obtenir une valeur prédictive positive de progression à 6 mois de 100% et une valeur prédictive négative de 61,1%.

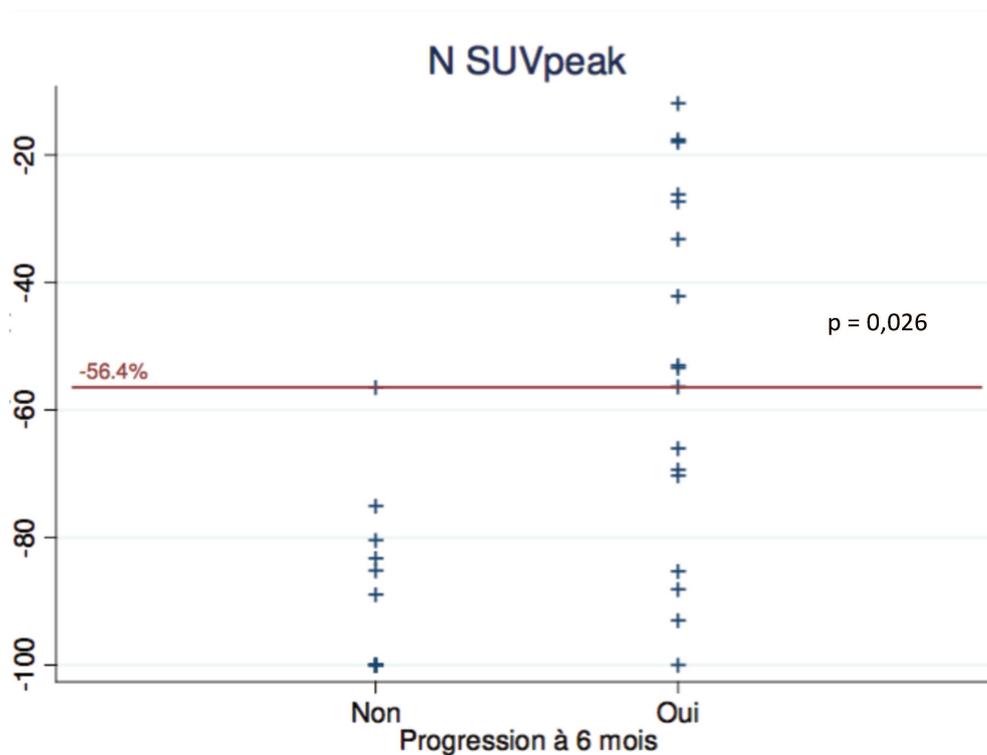


nSUVpeak

Les 10 patientes du groupe des faibles diminutions présentent des variations comprises entre -56,3% à -11,9%. Les 18 patientes du groupe des fortes diminution présentent des variations comprises entre -56,4% et -100%.

L'ensemble des patientes du groupe des faibles diminutions ont progressé à 6 mois contre 38,9% des patientes du groupe des fortes diminutions. Cette différence est significative avec le test du Khi-2 ($p_{\text{corrigé}}=0,026$).

Une variation de nSUVpeak à 3 cures $> -56,4\%$, permet d'obtenir une valeur prédictive positive de progression à 6 mois de 100% et une valeur prédictive négative de 61,1%.



3.3 Résumé des principaux résultats

Les principaux résultats de l'étude sont résumés ici. Pour plus de simplicité, ne figureront que les valeurs seuil pour lesquelles $p < 0,05$ après correction de Bonferroni.

3.3.1 Valeur pronostique de la TEP initiale

Seuls les critères TEP portant sur la tumeur primitive sont corrélés à la survie sans progression. Parmi les différentes valeurs seuil testées, seul la variation de tTLG est discriminante.

Caractéristique TEP	Seuil	Médiane de PFS	Hazard Ratio	IC 95%	p value corrigée
Δ tTLG	$\leq -372,9\%$	9,8 mois	3,63	1,81 - 7,30	0,003
	$> -372,9\%$	3,1 mois			

Tableau 22 : Corrélation entre la survie sans progression (PFS) et la valeur seuil établie pour le tTLG de la TEP initiale (n=57)

Aucune corrélation n'a été objectivée entre les paramètres de la TEP initiale et la réponse thérapeutique à 3 mois.

3.3.2 Evaluation de la réponse métabolique à 3 cures

Caractéristique TEP	Seuil	Valeur prédictive positive (en %)	Valeur prédictive négative (en %)	p value corrigée
Δ tSUVmax	$> -43,1\%$	100	66,7	0,005
Δ tSUVpeak	$> -49,9\%$	100	66,7	0,005
Δ tMTV	$> -68,0\%$	100	63,2	0,013
Δ tTLG	$> -80,4\%$	100	66,7	0,005
Δ nSUVmax	$> -52,6\%$	100	61,1	0,026
Δ nSUVpeak	$> -56,4\%$	100	61,1	0,026

Tableau 21 : Corrélation entre l'absence de réponse à 6 mois et les valeurs seuil pour les différentes variations des critères TEP (n=30)

4 Discussion

4.1 Discussion des résultats de l'étude

Notre population est représentative des patientes ayant un cancer du sein métastatique de novo. En effet, notre population présente des caractéristiques communes chez ce type de patientes. La proportion de carcinome lobulaire (15%) et de patientes triple négatives (22,8%) est en adéquation avec ce qui est observé dans la population générale.

La grande majorité des 30 patientes retenues pour l'évaluation de la réponse métabolique à 3 cures étaient traitées par l'association Cyclophosphamide-Epirubicine-5-Fluorouracile sous forme de FEC 50 (n=17) ou de FEC 100 (n=11). On peut donc constater une certaine homogénéité au sein des protocoles de chimiothérapie. La PFS médiane des patientes sous chimiothérapie était de 6,4 mois. Cette durée reste classique en cas de cancer du sein métastatique [108]. Les patientes triples-négatives sont connues pour avoir un pronostic plus sombre [109], ce qui reste cohérent avec nos résultats. En revanche, ni le type histologique, ni le site des localisations métastatiques n'étaient significativement corrélés avec la PFS. Ceci dit, la littérature rapporte le plus souvent une corrélation entre ces paramètres et la survie globale plutôt qu'à la PFS.

Nos résultats suggèrent que tous les paramètres TEP mesurés sur la tumeur initiale sont des facteurs prédictifs de survie sans progression. Un seuil discriminant n'a cependant pu être déterminé que pour le tTLG. En revanche, les paramètres TEP concernant l'atteinte régionale, métastatique ou du corps entier ne sont pas discriminants.

Comme plusieurs critères de la TEP initiale étaient significativement corrélés à la PFS, nous avons décidé de chercher une corrélation entre ces mêmes paramètres et l'absence de progression à 3 mois. Il semble que les paramètres de la TEP initiale sont incapables à eux seuls de prédire la réponse thérapeutique à 3 mois.

La réponse à un traitement donné doit donc être évaluée au moyen des variations des paramètres TEP. Ainsi, les variations mesurées après 3 cures de chimiothérapie devraient permettre de prédire l'évolutivité des lésions à 6 mois.

Nos résultats montrent que les variations de mesure de tSUVmax et nSUVmax sont corrélées à la réponse à 6 mois, de même que les variations de wMTV et wTLG.

Nous avons recherché des valeurs seuil pour les variations des paramètres TEP à 3 cures, et nous avons décidé de retenir la valeur qui maximisait la VPP de progression à 6 mois. Le but est de pouvoir guider le clinicien dans sa prise en charge thérapeutique en repérant à 3 cures les patientes qui échapperaient rapidement au traitement, une VPP de 100% permettant d'affirmer avec certitude une progression dans les 6 premiers mois de traitement. En effet, il est important d'éviter un éventuel changement de traitement pour une patiente qui aurait été classée à tort comme non répondeuse (Faux Positif).

Les seuils de variation de tSUVpeak et de nSUVpeak se rapprochent fortement de ceux établis pour les variations de tSUVmax et de nSUVmax. Ceci s'explique par la façon dont le SUVpeak est mesuré. En effet, il correspond au SUV moyen mesuré sur une sphère de 1mL centrée sur le voxel utilisé pour établir le SUVmax. Ces deux paramètres sont donc fortement liés à condition que la fixation au sein de la lésion soit globalement homogène.

Pour la population étudiée, nous avons trouvé un seuil de variation de tSUVmax à - 43,1%, ce qui est cohérent avec les données de la littérature concernant l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante [90]. Cependant, ces données ne sont pas strictement comparables, soit en raison d'un moment d'évaluation différent (variant généralement de 1 à 3 cures, le seuil devant logiquement être différent selon le nombre de cures réalisées), soit en raison de critères de définition de la réponse histologique différents (Sataloff ou Miller-Payne). On remarque néanmoins dans ces études que les seuils permettant d'identifier les patientes non-répondeuses après 3 cures se situent aux alentours de 40%.

Nous constatons que, chez les patientes non répondeuses à 6 mois, les variations de tSUVpeak à 3 cures sont comprises entre -36,3% et +10,9%. De même les variations de nSUVpeak sont comprises entre -56,3% et -11,9%. Il est intéressant de souligner que ces patientes auraient été considérées comme stables ou en réponse métabolique partielle selon les critères PERCIST.

L'absence de corrélation entre la réponse en TEP de l'atteinte métastatique et la progression à 6 mois est plus surprenante. Nous nous attendions à ce que la survie sans progression soit

conditionnée par la réponse métabolique des lésions secondaires notamment des lésions viscérales. En effet, dans le cadre des récurrences de cancer du sein, il a été rapporté que la présence de métastases viscérales (pulmonaires et/ou hépatiques) était associée à un pronostic plus sombre [110]. De plus, malgré l'hétérogénéité des protocoles, les études portant sur la réponse métabolique du cancer du sein métastatique tendent à démontrer une corrélation entre la survie et les variations des paramètres TEP mesurés sur les lésions secondaires [99, 101].

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la PFS à 6 mois et l'atteinte métastatique prise individuellement, à l'exception de l'atteinte osseuse, pour laquelle les variations du TLG sont corrélées à la progression. Ces résultats sont probablement secondaires à la typologie des atteintes. En effet, dans notre population, la progression à 6 mois s'est faite au niveau locorégional dans près de la moitié des cas, et lorsqu'elle était métastatique, cela concernait le plus souvent l'atteinte osseuse. Ceci pourrait expliquer l'absence de significativité des paramètres « viscéraux ».

L'absence de valeur prédictive de la réponse métabolique des lésions métastatiques suggère l'importance de l'atteinte locorégionale chez les patientes métastatiques de novo. Il pourrait être intéressant d'appliquer notre protocole aux patientes ayant été opérées avant la découverte des lésions secondaires.

Avec une valeur prédictive positive de 100%, les seuils de variations à 3 mois de la tSUVmax et de la nSUVmax pourraient permettre d'identifier précocement les patientes qui échappent au traitement au cours des 6 premiers mois. Ces seuils, déterminés à posteriori, devraient dans l'idéal être validés à priori par une nouvelle étude prospective.

L'un des principaux biais de notre étude est son caractère rétrospectif. Ceci a directement impacté la constitution de l'effectif notamment en ce qui concerne les délais de réévaluation (avant ou au delà de 3 cures) ainsi que la préparation des patientes.

On pourrait également critiquer l'absence de gold standard pour la définition des patientes non-répondeuses. En effet, lors du suivi de nos patientes, 24 des 25 progressions ont été diagnostiquées par un examen TEP. Néanmoins, il est nécessaire de préciser que la progression avait été établie sur l'apparition de nouvelles lésions pour 20 de ces TEP, laissant ainsi peu de doute sur l'authenticité de ces progressions (La TEP-TDM ayant une sensibilité

de 93% pour la détection de métastases en cas de suspicion de récurrence [111]). Enfin, chaque examen était confronté à l'appréciation du clinicien qui pouvait au moindre doute demander un bilan complémentaire.

Le modèle est-il applicable en routine clinique ?

L'évaluation de la réponse thérapeutique d'après les critères PERCIST impose une grande rigueur dans la réalisation des examens. Cette rigueur peut certes poser problème face aux aléas de la routine clinique (patientes diabétiques, problèmes techniques, etc...) mais elle reste applicable pour une grande majorité des patients. Nous nous efforçons en routine clinique de respecter au mieux les recommandations établies pour les critères PERCIST en ce qui concerne le délai injection-acquisition, la glycémie et la dose injectée. L'analyse rétrospective de nos examens confirme que cela reste possible en routine clinique (seul 10% des patientes incluables ont été exclues car elle ne correspondaient pas aux critères PERCIST).

Les mesures des tSUVmax et nSUVmax ont l'avantage d'être faciles, rapides et indépendantes de la méthode de segmentation. De plus, ils sont déjà largement utilisés en routine clinique. Les tMTV et tTLG restent également faciles à mesurer en cas de lésion unifocale.

Nous avons également choisi d'effectuer une segmentation de l'ensemble des lésions afin de ne perdre aucune information. Cette segmentation « corps entier » peut parfois s'avérer fastidieuse (Figure 20). L'évaluation du wSUVmax et du wSUVpeak était intéressante car elle se rapprochait de la méthodologie de PERCIST qui repose sur la comparaison de la (ou des 5) lésion(s) la (les) plus active(s) et ce indépendamment si ces lésions sont les mêmes sur les deux examens. Cependant, dans une publication récente, l'équipe de W.A. Weber [112] rapporte que, dans le cadre des cancers du sein métastatiques, le nombre de lésions analysées (lésion la plus active vs. 5 lésions les plus actives) n'a pas d'influence sur la réponse déterminée selon les critères PERCIST. Ceci est peut être vrai en terme de SUVmax/SUVpeak. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la PFS et les variations de wSUVmax ($p=0.12$). Les variations de la wSUVpeak n'ont pas permis de différencier le groupe des répondeuses du groupe des non répondeuses, même si une tendance

était observée ($p=0.052$). Ceci semble aller à l'encontre de l'évaluation de la réponse selon les critères PERCIST.5 [112] (la notion de whole-body inclue l'analyse des variations des lésions les plus fixantes, indépendamment d'une corrélation entre les lésions cibles). Les valeurs seuil de SUVpeak fournies par PERCIST pourraient ainsi être prises à défaut lorsqu'il s'agit de prédire l'évolution tumorale.

Nous avons néanmoins retrouvé une corrélation entre la PFS à 6 mois et les wTLG et wMTV. La masse tumorale totale est donc à prendre en compte en parallèle de l'intensité de fixation.

Un des principaux atouts de la TEP au ^{18}F -FDG est qu'elle permet une étude multiviscérale « corps entier ». De plus, l'intensité de fixation est directement liée à l'agressivité tumorale, reflétant le pronostic d'évolutivité.

Le modèle a cependant un certain nombre de limites

Toutes les localisations tumorales ne sont pas analysables. La TEP est prise à défaut pour la détection et la réévaluation des lésions secondaires cérébrales et ce en raison de l'hypermétabolisme glucidique cérébral physiologique. L'atteinte ostéoméduleaire diffuse, en particulier lorsqu'elle est peu avide pour le ^{18}F -FDG, peut également s'avérer difficile voire impossible à segmenter (Figure 21).

Deux questions restent cependant sans réponses :

- Quel est le moment opportun pour l'évaluation de la réponse ?
- La pente de décroissance métabolique est elle constante ?

Nous avons arbitrairement déterminé une évaluation de réponse à 3 cures de chimiothérapie, qui correspond à la pratique clinique actuelle. Rien ne prouve que la diminution de SUV soit linéaire et que ce choix de 3 cures soit le plus pertinent. Cette variable temporelle participe à la complexité du modèle. (Le seuil valable après les 3 première cures est il le même que le seuil entre 6 et 9 cures ?)...

4.2 Perspectives

Nous avons prévu de nous pencher sur la valeur prédictive de la TEP à 6, 9 ou 12 cures chez les patientes répondeuses. Nous pourrions ainsi déterminer des valeurs seuil de variation de SUV pour chacun de ces intervalles et ainsi déterminer la pente de décroissance métabolique (caractère linéaire ou exponentiel décroissant du modèle ?)

L'ensemble des lésions ayant été segmenté selon un seuil à 41% et selon un modèle adaptatif itératif, il nous sera également possible de comparer les valeurs de MTV fournies par ces deux méthodes.

Il pourrait être intéressant de tester la valeur prédictive de non réponse à 6 mois en respectant complètement critères PERCIST (se limitant à 5 lésions cibles, utilisation du SULpeak) dans le groupe des patientes traitées par chimiothérapie.

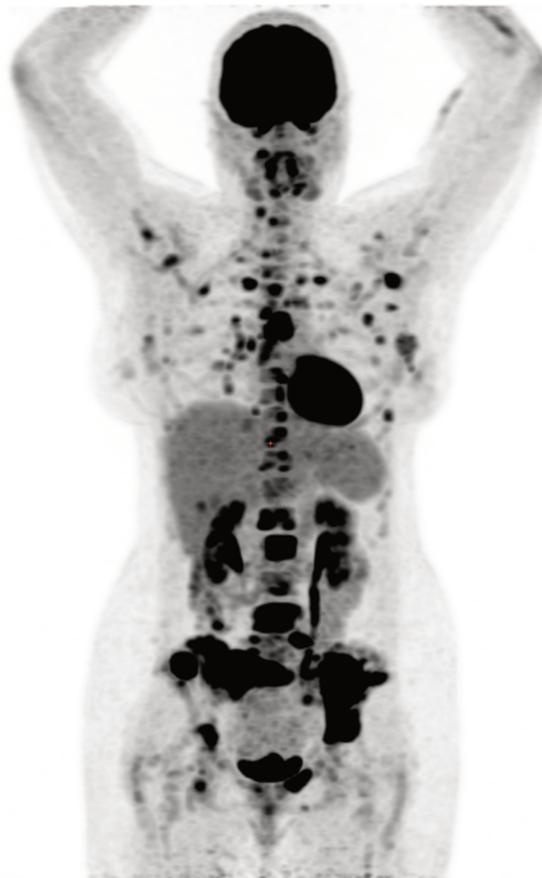


Figure 20 : TEP au 18F-FDG chez une patiente suivie pour un carcinome canalaire infiltrant triple négatif en dissémination secondaire osseuse

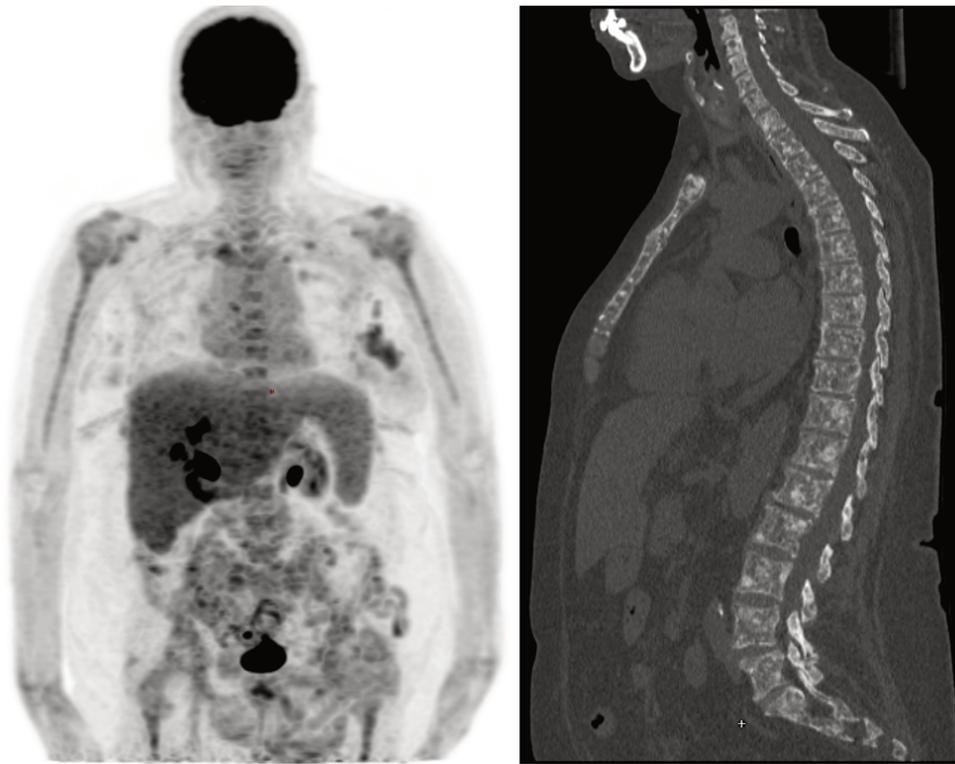


Figure 21 : TEP au 18F-FDG chez une patiente suivie pour un carcinome lobulaire infiltrant de grade III en dissémination ostéomédullaire diffuse

5 Conclusion

Chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique de novo :

Le paramètre TEP SUVmax calculé initialement sur la tumeur primitive est un facteur prédictif de survie sans progression.

La réponse métabolique de la lésion primitive mesurée après 3 cures de chimiothérapie semble être un facteur pronostique de survie sans progression à 6 mois.

La diminution de tSUVmax $< 43\%$ après 3 cures de chimiothérapie a une valeur prédictive positive de non réponse à 6 mois (PFS < 6 mois) de 100%.

Il ne paraît pas nécessaire de rentrer dans la complexité des paramètres PERCIST ni des mesures fastidieuses réalisées sur le corps entier pour répondre à ces questions.

Le modèle nécessite une rigueur néanmoins compatible avec la pratique clinique de routine.

Bibliographie

1. INCa, *Les cancers en France, les données*. 2015.
2. Binder-Foucard F, B.A., Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N, *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides*. 2013, Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire. 122.
3. Julian-Reynier, C., [*Genetic predisposition to breast and ovarian cancer: importance of test results*]. *Med Sci (Paris)*, 2011. **27**(6-7): p. 657-61.
4. Beaber, E.F., et al., *Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age*. *Cancer Res*, 2014. **74**(15): p. 4078-89.
5. Renehan, A.G., et al., *Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries*. *Int J Cancer*, 2010. **126**(3): p. 692-702.
6. Solomon, E., J. Borrow, and A.D. Goddard, *Chromosome aberrations and cancer*. *Science*, 1991. **254**(5035): p. 1153-1160.
7. Organization, W.H., *Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. 2003, Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press.
8. Elston CW, E.I., *Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grades in breast cancer. Experience from a large study with long-term follow-up*. *Histopathology*, 2002. **41**(3a): p. 154-161.
9. Davis, B.W., et al., *Prognostic significance of tumor grade in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer with axillary lymph node metastasis*. *Cancer*, 1986. **58**(12): p. 2662-2670.
10. Fernandez-Sanchez, M., et al., *Clinical and pathological predictors of the response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy in locally advanced breast cancer*. *Med Oncol*, 2006. **23**(2): p. 171-83.
11. Jung, Y.Y., et al., *Histomorphological Factors Predicting the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer*. *J Breast Cancer*, 2016. **19**(3): p. 261-267.
12. Valavaara, R., J. Tuominen, and R. Johansson, *Predictive value of tumor estrogen and progesterone receptor levels in postmenopausal women with advanced breast cancer treated with toremifene*. *Cancer*, 1990. **66**(11): p. 2264-2269.

13. Aurilio, G., et al., *A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases*. Eur J Cancer, 2014. **50**(2): p. 277-89.
14. Inwald, E.C., et al., *Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort of a cancer registry*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **139**(2): p. 539-52.
15. Goldhirsch, A., et al., *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*. Ann Oncol, 2013. **24**(9): p. 2206-23.
16. Dent, R., et al., *Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(15 Pt 1): p. 4429-34.
17. Cardoso, F., et al., *3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3)*. Ann Oncol, 2017. **28**(1): p. 16-33.
18. Sundquist, M., L. Brudin, and G. Tejler, *Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016*. Breast, 2017. **31**: p. 46-50.
19. Badwe, R., et al., *Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumour in metastatic breast cancer: an open-label randomised controlled trial*. The Lancet Oncology. **16**(13): p. 1380-1388.
20. Hartsell, W.F., et al., *Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(11): p. 798-804.
21. Delozier, T., *[Hormonal treatment in breast cancer]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2010. **39**(8 Suppl): p. F71-8.
22. Gibson, L.J., et al., *Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(1): p. CD003370.
23. Seidman, A.D., *Monotherapy options in the management of metastatic breast cancer*. Semin Oncol, 2003. **30**(2 Suppl 3): p. 6-10.
24. Green, M.C., et al., *Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks*. J Clin Oncol, 2005. **23**(25): p. 5983-92.
25. Nabholz, J.M., et al., *Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial*. J Clin Oncol, 2003. **21**(6): p. 968-75.

26. Clynes, R.A., et al., *Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets*. Nat Med, 2000. **6**(4): p. 443-6.
27. Baselga, J., et al., *Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 1996. **14**(3): p. 737-44.
28. Marty, M., et al., *Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group*. J Clin Oncol, 2005. **23**(19): p. 4265-74.
29. Geyer, C.E., et al., *Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer*. N Engl J Med, 2006. **355**(26): p. 2733-43.
30. Parker, C., et al., *Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer*. N Engl J Med, 2013. **369**(3): p. 213-23.
31. Coleman, R., et al., *A phase IIa, nonrandomized study of radium-223 dichloride in advanced breast cancer patients with bone-dominant disease*. Breast Cancer Res Treat, 2014. **145**(2): p. 411-8.
32. Beaulieu, S., et al., *SUV varies with time after injection in (18)F-FDG PET of breast cancer: characterization and method to adjust for time differences*. J Nucl Med, 2003. **44**(7): p. 1044-50.
33. Kurland, B.F., et al., *Multicenter Clinical Trials Using 18F-FDG PET to Measure Early Response to Oncologic Therapy: Effects of Injection-to-Acquisition Time Variability on Required Sample Size*. J Nucl Med, 2016. **57**(2): p. 226-30.
34. Wahl, R.L., et al., *From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors*. J Nucl Med, 2009. **50** Suppl 1: p. 122S-50S.
35. Kubota, K., et al., *Effects of blood glucose level on FDG uptake by liver: a FDG-PET/CT study*. Nucl Med Biol, 2011. **38**(3): p. 347-51.
36. Diederichs, C.G., et al., *FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies*. J Nucl Med, 1998. **39**(6): p. 1030-3.
37. Hadi, M., et al., *Glucose and insulin variations in patients during the time course of a FDG-PET study and implications for the "glucose-corrected" SUV*. Nucl Med Biol, 2008. **35**(4): p. 441-5.
38. Visvikis, D., et al., *CT-based attenuation correction in the calculation of semi-quantitative indices of [18F]FDG uptake in PET*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. **30**(3): p. 344-53.

39. Ramos, C.D., et al., *FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered back-projection*. Eur J Nucl Med, 2001. **28**(2): p. 155-64.
40. Shim, H., H. Hyun, and C.K. Kim, *Discrete decreased activity in the lower thoracic spine on FDG PET/CT: another respiration-related artifact*. Clin Nucl Med, 2015. **40**(5): p. 394-6.
41. Daouk, J., et al., *Respiratory-gated positron emission tomography and breath-hold computed tomography coupling to reduce the influence of respiratory motion: methodology and feasibility*. Acta Radiol, 2009. **50**(2): p. 144-55.
42. Jaskowiak, C.J., et al., *Influence of Reconstruction Iterations on 18F-FDG PET/CT Standardized Uptake Values*. Journal of Nuclear Medicine, 2005. **46**(3): p. 424-428.
43. Schoder, H., et al., *Clinical implications of different image reconstruction parameters for interpretation of whole-body PET studies in cancer patients*. J Nucl Med, 2004. **45**(4): p. 559-66.
44. Jimenez-Ballve, A., et al., *Prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in 18F-FDG PET/CT scans in locally advanced breast cancer staging*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2016. **35**(6): p. 365-372.
45. Pan, T. and O. Mawlawi, *PET/CT in radiation oncology*. Med Phys, 2008. **35**(11): p. 4955-66.
46. van Dalen, J.A., et al., *A novel iterative method for lesion delineation and volumetric quantification with FDG PET*. Nucl Med Commun, 2007. **28**(6): p. 485-93.
47. Liu, F.Y., et al., *Metabolic tumor volume by 18F-FDG PET/CT is prognostic for stage IVB endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol, 2012. **125**(3): p. 566-71.
48. Koolen, B.B., et al., *18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **131**(1): p. 117-26.
49. Sen, F., et al., *The impact of PET/CT imaging performed in the early postoperative period on the management of breast cancer patients*. Nucl Med Commun, 2013. **34**(6): p. 571-6.
50. Abd El-Hafez, Y.G., et al., *Total lesion glycolysis: a possible new prognostic parameter in oral cavity squamous cell carcinoma*. Oral Oncol, 2013. **49**(3): p. 261-8.
51. Senkus, E., et al., *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Annals of Oncology, 2015. **26**(suppl_5): p. v8-v30.

52. Humbert, O., et al., *Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(3): p. 416-27.
53. Heusner, T.A., et al., *Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography*. J Nucl Med, 2008. **49**(8): p. 1215-22.
54. Cooper, K.L., et al., *Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis*. Eur J Surg Oncol, 2011. **37**(3): p. 187-98.
55. Wahl, R.L., et al., *Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group*. J Clin Oncol, 2004. **22**(2): p. 277-85.
56. Zetterlund, L.H., et al., *Swedish prospective multicenter trial evaluating sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2017.
57. Garcia-Tejedor, A., et al., *Feasibility, accuracy and prognosis of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant therapy in breast cancer. A prospective study*. Int J Surg, 2017. **39**: p. 141-147.
58. Pritchard, K.I., et al., *Prospective study of 2-[(1)(8)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with breast cancer: an Ontario clinical oncology group study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(12): p. 1274-9.
59. Kim, J., et al., *Selective Sentinel Node Plus Additional Non-Sentinel Node Biopsy Based on an FDG-PET/CT Scan in Early Breast Cancer Patients: Single Institutional Experience*. World J Surg, 2009. **33**(5): p. 943-9.
60. Cermik, T.F., et al., *Impact of FDG PET on the preoperative staging of newly diagnosed breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(3): p. 475-83.
61. Saito, A.I., et al., *Is the Berg axillary lymph node categorization useful in the 3D environment?* Am J Clin Oncol, 2007. **30**(1): p. 69-77.
62. Wang, C.L., et al., *(18)F-FDG PET/CT-positive internal mammary lymph nodes: pathologic correlation by ultrasound-guided fine-needle aspiration and assessment of associated risk factors*. AJR Am J Roentgenol, 2013. **200**(5): p. 1138-44.
63. Seo, M.J., et al., *Detection of internal mammary lymph node metastasis with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with stage III breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(3): p. 438-45.

64. Mahner, S., et al., *Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer.* Ann Oncol, 2008. **19**(7): p. 1249-54.
65. Cochet, A., et al., *(1)(8)F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(3): p. 428-37.
66. Nakai, T., et al., *Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(11): p. 1253-8.
67. Gallowitsch, H.J., et al., *F-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography in the diagnosis of tumor recurrence and metastases in the follow-up of patients with breast carcinoma: a comparison to conventional imaging.* Invest Radiol, 2003. **38**(5): p. 250-6.
68. Uematsu, T., et al., *Comparison of FDG PET and SPECT for detection of bone metastases in breast cancer.* AJR Am J Roentgenol, 2005. **184**(4): p. 1266-73.
69. Morris, P.G., et al., *Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer.* J Clin Oncol, 2010. **28**(19): p. 3154-9.
70. Strobel, K., et al., *Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT.* AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(5): p. W467-74.
71. Bridges, R.L., et al., *An introduction to Na(18)F bone scintigraphy: basic principles, advanced imaging concepts, and case examples.* J Nucl Med Technol, 2007. **35**(2): p. 64-76; quiz 78-9.
72. Tateishi, U., et al., *A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor.* Ann Nucl Med, 2010. **24**(7): p. 523-31.
73. Niikura, N., et al., *FDG-PET/CT compared with conventional imaging in the detection of distant metastases of primary breast cancer.* Oncologist, 2011. **16**(8): p. 1111-9.
74. Aukema, T.S., et al., *Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer.* Eur J Cancer, 2010. **46**(18): p. 3205-10.
75. Gil-Rendo, A., et al., *Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer.* Br J Surg, 2009. **96**(2): p. 166-70.

76. Buck, A., et al., *FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2002. **29**(10): p. 1317-1323.
77. Groheux, D., et al., *Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011. **38**(3): p. 426-35.
78. Shimoda, W., et al., *The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer*. Breast Cancer, 2007. **14**(3): p. 260-268.
79. Basu, S., et al., *Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization*. Cancer, 2008. **112**(5): p. 995-1000.
80. Inoue, T., et al., *Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography*. J Cancer Res Clin Oncol, 2004. **130**(5): p. 273-8.
81. Ulaner, G.A., et al., *Prognostic value of quantitative fluorodeoxyglucose measurements in newly diagnosed metastatic breast cancer*. Cancer Med, 2013. **2**(5): p. 725-33.
82. Zhang, J., et al., *The maximum standardized uptake value of 18 F-FDG PET scan to determine prognosis of hormone-receptor positive metastatic breast cancer*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 42.
83. Son, S.H., et al., *Whole-Body Metabolic Tumor Volume, as Determined by (18)F-FDG PET/CT, as a Prognostic Factor of Outcome for Patients With Breast Cancer Who Have Distant Metastasis*. AJR Am J Roentgenol, 2015. **205**(4): p. 878-85.
84. Schneider, J.A., et al., *Flare on bone scintigraphy following Taxol chemotherapy for metastatic breast cancer*. J Nucl Med, 1994. **35**(11): p. 1748-52.
85. Shankar, L.K., et al., *Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials*. J Nucl Med, 2006. **47**(6): p. 1059-66.
86. Humbert, O., et al., *Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes*. Ann Oncol, 2012. **23**(10): p. 2572-7.
87. Groheux, D., et al., *Baseline Tumor 18F-FDG Uptake and Modifications After 2 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Are Prognostic of Outcome in ER+/HER2-Breast Cancer*. J Nucl Med, 2015. **56**(6): p. 824-31.

88. Smith, I.C., et al., *Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy*. J Clin Oncol, 2000. **18**(8): p. 1676-88.
89. Schelling, M., et al., *Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer*. J Clin Oncol, 2000. **18**(8): p. 1689-95.
90. Rousseau, C., et al., *Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography*. J Clin Oncol, 2006. **24**(34): p. 5366-72.
91. Berriolo-Riedinger, A., et al., *[18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(12): p. 1915-24.
92. Duch, J., et al., *18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(10): p. 1551-7.
93. Schwarz-Dose, J., et al., *Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose*. J Clin Oncol, 2009. **27**(4): p. 535-41.
94. Martoni, A.A., et al., *Early (18)F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy*. Cancer, 2010. **116**(4): p. 805-13.
95. Kolesnikov-Gauthier, H., et al., *Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **131**(2): p. 517-25.
96. Wang, Y., et al., *Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **131**(2): p. 357-69.
97. Emmering, J., et al., *Preoperative [18F] FDG-PET after chemotherapy in locally advanced breast cancer: prognostic value as compared with histopathology*. Ann Oncol, 2008. **19**(9): p. 1573-7.
98. Dose Schwarz, J., et al., *Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET*. J Nucl Med, 2005. **46**(7): p. 1144-50.
99. Lin, N.U., et al., *Phase II Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Clinical Outcomes and Predictive Value of Early*

- [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging (TBCRC 003)*. J Clin Oncol, 2015. **33**(24): p. 2623-31.
100. Couturier, O., et al., *Sequential positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer*. Clin Cancer Res, 2006. **12**(21): p. 6437-43.
 101. Mortazavi-Jehanno, N., et al., *Assessment of response to endocrine therapy using FDG PET/CT in metastatic breast cancer: a pilot study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(3): p. 450-60.
 102. Young, H., et al., *Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations*. European Journal of Cancer, 1999. **35**(13): p. 1773-1782.
 103. Tateishi, U., et al., *Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT*. Radiology, 2008. **247**(1): p. 189-96.
 104. Zeichner, S.B., et al., *Survival of patients with de-novo metastatic breast cancer: analysis of data from a large breast cancer-specific private practice, a university-based cancer center and review of the literature*. Breast Cancer Res Treat, 2015. **153**(3): p. 617-24.
 105. Aparicio, S. and C. Caldas, *The implications of clonal genome evolution for cancer medicine*. N Engl J Med, 2013. **368**(9): p. 842-51.
 106. Yardley, D.A., et al., *Treatment patterns and clinical outcomes for patients with de novo versus recurrent HER2-positive metastatic breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2014. **145**(3): p. 725-34.
 107. Sebastian, T.B., et al., *Objective PET Lesion Segmentation Using a Spherical Mean Shift Algorithm*. 2006. **4191**: p. 782-789.
 108. Burzykowski, T., et al., *Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer*. J Clin Oncol, 2008. **26**(12): p. 1987-92.
 109. Tao, L., et al., *Occurrence and outcome of de novo metastatic breast cancer by subtype in a large, diverse population*. Cancer Causes Control, 2016. **27**(9): p. 1127-38.
 110. Insa, A., et al., *Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients*. Breast Cancer Res Treat, 1999. **56**(1): p. 67-78.

111. Dirisamer, A., et al., *Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer*. Eur J Radiol, 2010. **73**(2): p. 294-9.
112. Pinker, K., et al., *The Impact That Number of Analyzed Metastatic Breast Cancer Lesions Has on Response Assessment by 18F-FDG PET/CT Using PERCIST*. J Nucl Med, 2016. **57**(7): p. 1102-4.
113. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.

Annexes

Annexe 1 : Critères RECIST 1.1 [113]

Les lésions sont classées individuellement comme étant mesurables ou non

Lésions mesurables :

Pour qu'une lésion soit considérée comme mesurable, elle doit présenter un diamètre minimum de :

- ≥ 10 mm en tomodensitométrie (en coupe axiale)
- ≥ 20 mm en radiographie standard de thorax
- Pour qu'un ganglion lymphatique soit considéré comme pathologique et mesurable, son petit diamètre doit être ≥ 15 mm (le petit diamètre étant le diamètre perpendiculaire au plus grand diamètre du ganglion)

Lésions non mesurables :

Regroupe les lésions trop petites pour être mesurables (cf. supra) et toutes autres lésions proprement non mesurables : lymphangites carcinomateuses, atteinte leptoméningées, ascite, péricardite, pleurésie, etc...

Lésions cibles :

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables de l'examen initial. Cinq cibles seront ainsi sélectionnées avec au maximum 2 lésions par organe. Ces lésions cibles devront être les plus volumineuses possibles être représentatives de la répartition générale de la maladie. C'est la somme des diamètres de ces lésions cibles qui sera utilisé pour apprécier la réponse thérapeutique tout au long du suivi.

Lésions non cibles :

Ces lésions ne seront pas utilisées pour les mesures quantitatives mais devront être surveillées tout au long du suivi.

Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles	
Réponse Complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> Disparition complète de toutes les lésions cibles Tout les ganglions cibles doivent avoir atteint une dimension <10 mm
Réponse Partielle (RP)	<ul style="list-style-type: none"> Diminution d'au moins 30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à l'examen initial (Baseline)
Stabilité (SD)	<ul style="list-style-type: none"> Ni RC, ni RP, ni PD
Progression (PD)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation 20% de la somme des diamètres des lésion cibles
Lésions non cibles	
Réponse Complète (RC)	<ul style="list-style-type: none"> Disparition de toutes les lésions non cibles
Réponse Incomplète	<ul style="list-style-type: none"> Persistance d'au moins une lésion non cible
Progression (PD)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation indiscutable de la taille d'une lésion non cible Apparition d'une nouvelle lésion

Tableau 1 : Critères de réponse au traitement selon le diamètre des lésions cibles et non cibles

Lésions cibles	Lésions non cibles	Nouvelle lésion		Réponse globale
RC	RC	NON	→	RC
RC	Non RC/Non PD	NON	→	RP
RC	Non évalué	NON	→	RP
RP	Non PD	NON	→	RP
SD	Non PD	NON	→	SD
Pas tous évalués	Non PD	NON	→	Non évaluable
PD	Indifférent	Indifférent	→	PD
Indifférent	PD	Indifférent	→	PD
Indifférent	Indifférent	OUI	→	PD

Tableau 2 : Critères de réponse globale selon RECIST 1.1

Annexe 2 : Corrélation entre la PFS et paramètres cliniques

Analyse univariée paramètres cliniques	Nombre d'évènements (prog ou décès)	PFS Médiane (m) (IC 95%)	HR (IC 95%)	p-value
Lobulaire				
Non	38/48	6.5m (5.1-11.0)	1	
Oui	6/9	10.2m (2.0-NC)	0.74 (0.311 1.757)	0.49
Inflammatoire				
Non	34/46	9.0m (5.4-12.2)	1	
Oui	10/11	6.5m (3.5-9.9)	1.48 (0.723 3.024)	0.28
Triple négatif				
Non	31/44	10.2m (6.4-15.7)	1	
Oui	13/13	4.8m (2.2-6.5)	2.81 (1.427 5.531)	0.0028
Méta viscérales				
Non	23/34	9.8m (6.4-16.0)	1	
Oui	21/23	5.7m (3.7-10.1)	1.58 (0.875 2.867)	0.13
Méta hépatiques				
Non	31/43	9.0m (5.5-11.3)	1	
Oui	13/14	6.4m (4.1-22.6)	1.17 (0.612 2.242)	0.64
Méta osseuses				
Non	11/14	6.5m (4.8-35)	1	
Oui	33/43	9.0m (5.3-11.0)	1.18 (0.597 2.342)	0.63
Méta ganglionnaires				
Non	21/27	10.2m (5.5-22.6)	1	
Oui	23/30	6.4m (4.5-9.9)	1.47 (0.805 2.677)	0.21

Tableau 3 : Corrélation entre la PFS et les paramètres cliniques (n=57)

Annexe 3 : Score de Sataloff

Le score de Sataloff a pour but l'évaluation histologique de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Il est établi selon l'aspect des reliquats tumoraux à l'examen microscopique réalisé sur pièce opératoire.

Tumeur mammaire primaire :

- TA : Effet thérapeutique total ou presque total
- TB : Effet thérapeutique de plus de 50% mais pas total
- TC : Effet thérapeutique de moins de 50%
- TD : Absence d'effet thérapeutique

Ganglions axillaires :

- NA : Evidence d'un effet thérapeutique, absence de maladie résiduelle
- NB : Absence de métastase ou d'effet thérapeutique
- NC : Evidence d'un effet thérapeutique mais métastase axillaire toujours présente
- ND : Métastase axillaire toujours présente et viable, absence d'effet thérapeutique

Annexe 4 : Score de Miller & Payne

Ce score compare la cellularité de la lésion au sein de la pièce opératoire à celle de la biopsie réalisée au cours du bilan initial

- Grade 1 : Aucune diminution
- Grade 2 : Diminution mineure ($\leq 30\%$)
- Grade 3 : Diminution modérée (30% - 90%)
- Grade 4 : Diminution marquée ($> 90\%$)
- Grade 5 : Absence de cellule tumorale résiduelle

AUTEUR : Nom : DELCROIX

Prénom : LAURENT

Date de Soutenance : Vendredi 9 juin 2017

Titre de la Thèse : Valeur pronostique de la TEP au ^{18}F -FDG pour l'évaluation de la réponse thérapeutique chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique de novo

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Médecine nucléaire, Oncologie

DES + spécialité : DES de médecine nucléaire

Mots-clés : Cancer du sein, Métastases, de novo, TEP, ^{18}F -FDG, Réponse thérapeutique

Résumé :

Contexte : La tomographie à émission de positons (TEP) au ^{18}F -Fluorodesoxyglucose (FDG) ne fait pour l'instant l'objet d'aucun consensus pour l'évaluation de la réponse thérapeutique des lésions métastatiques de carcinome mammaire. Notre étude a cherché à déterminer la valeur pronostique de la TEP pour l'évaluation de la réponse métabolique sous chimiothérapie chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique de novo. **Méthodes :** Cinquante-sept patientes ont été incluses rétrospectivement. Chacune avait réalisé une TEP au ^{18}F -FDG pré-thérapeutique. Trente d'entre elles ont une TEP supplémentaire après 3 cures de chimiothérapie. Les standardized uptake value (SUV)max, SUVpeak, le volume tumoral métabolique (MTV) et la glycolyse totale de la lésion (TLG) étaient mesurés pour chaque examen et pour chaque cible : mammaire (t), ganglionnaire (n), métastatique (m) ainsi que pour le corps entier « w ». Les associations entre : - la SUV initiale et la progression à 3 mois d'une part, - la réponse thérapeutique à 6 mois et les pourcentages de variations (Δ) de chacun de ces paramètres entre les 2 examens d'autre part, ont été analysées à l'aide du test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney. **Résultats :** Les SUV initiales mesurées sur la tumeur primitive (t) étaient corrélées à la survie sans progression. Aucune corrélation n'a été retrouvée pour les paramètres mesurés sur (n), (m) ou (w). Les patientes présentant un tTLG > 372,9g avaient une survie sans progression significativement plus basse (3,1 mois vs 9,8 ; p=0,003). Dix-huit des 30 patientes réévaluées à 3 cures avaient progressé ou étaient décédées à 6 mois, la survie sans progression médiane était de 6,4 mois (IC95% = 4,1 - 9,0 m). Les diminutions moyennes des paramètres TEP de l'atteinte locorégionale (t et n) ainsi que des wMTV et wTLG étaient significativement moins importants chez les patientes en progression à 6 mois : Δ tSUVmax (-39,3% Vs -71,0% ; p=0,009), Δ tMTV (-39,6% Vs -84,4% ; p=0,001), Δ tTLG (-56,7% Vs -91,2% ; p=0,004), Δ nSUVmax (-52,8% Vs -88,5% ; p=0,001), Δ wMTV (-39,6% Vs -76,0% ; p=0,03), Δ wTLG (-54,1% Vs -80,2% ; p=0,04). Aucune des variations constatées sur les lésions métastatiques n'était significativement corrélée à la survie sans progression à 6 mois. Une diminution de tSUVmax inférieure à 43,1% ou de nSUVmax inférieure à 52,6% évaluées sur la TEP à 3 cures avaient des valeurs prédictives positives de progression à 6 mois de 100%.

Composition du Jury :

Président : Mr. le Professeur Huglo Damien

Assesseurs : Mr. le Professeur Bonnetterre Jacques

Mr. le Professeur Collinet Pierre

Directrice de thèse : Mme. le Docteur Kolesnikov-Gauthier Hélène