



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Évaluation de la contribution de la TEP au 18-FDG lors de la prise
de décision thérapeutique au cours des réévaluations de
traitement des patients atteints de cancers pulmonaires**

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 30 juin à 18h
au Pôle Formation

Par Céline CHUFFART

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Arnaud Scherpereel

Assesseurs :

Madame le Docteur Claude Foucher-Hossein

Monsieur le Docteur Grégory Petyt

Monsieur le Docteur Frédéric Wallyn

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Alexis Cortot

REMERCIEMENTS

Abréviations

CBNPC : Cancer bronchique non à petites cellules

CBPC : Cancer bronchique à petites cellules

TEP : Tomographie par Émission de Positons

18-FDG : 18F-FluoroDeoxyGlucose

DT : Décision thérapeutique

RESUME

Contexte : La Tomographie par Émissions de Positons est recommandée lors du diagnostic et du bilan d'extension des néoplasies pulmonaires. Elle n'est pour l'instant pas recommandée lors des réévaluations de traitement des patients atteints de stades localement avancés ou métastatiques.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique afin d'évaluer la contribution de la TEP lors de ces réévaluations, en considérant qu'elle était *contributive* lorsqu'elle amenait à un changement dans la décision qui définissait les différents statuts de « progression » ou de « stabilité » par rapport au résultat du scanner thoracique couplé à l'imagerie cérébrale. Les évaluations de décisions étaient initialement prises en aveugle du résultat de la TEP qui n'était visualisé qu'après.

Résultats : Nous avons inclus 295 suivis chez 198 patients en 18 mois. La TEP était contributive dans 9.5% des suivis si l'on s'en tenait au changement de décision, dans 7% des cas elle affirmait une progression et dans 5.7% des cas elle amenait à un changement de traitement. Le plus souvent elle affirmait une progression par apparition de métastases non visualisées en scanner. Nous avons mis en évidence que la TEP avait plus de probabilités d'être contributive lorsque la décision thérapeutique après résultat du scanner thoracique couplé à l'imagerie cérébrale et avant la TEP était douteux, différence que l'on ne mettait pas en évidence lorsque la décision avant la TEP annonçait une stabilité ou une progression.

Conclusion : La contribution de la TEP lors de l'évaluation de la réponse thérapeutique est modérée lorsqu'elle est réalisée en association au scanner thoracique et à l'imagerie cérébrale. Ces résultats posent la question de la place de la TEP dans cette évaluation, qui pourrait alors être réalisée soit en remplacement, soit en complément du scanner et de l'imagerie cérébrale en cas de résultat douteux.

Mots clés : TEP, contribution, réévaluations, cancers pulmonaires

Abréviations	4
1. Introduction	8
1.1. Généralités sur le cancer bronchique	8
1.1.1. Épidémiologie	8
1.1.2. Formes histologiques.....	8
1.1.3. Bilan d'extension et pronostic	9
1.2. Tomographie par émission de positons.....	10
1.2.1. Généralités et grands principes	10
1.2.2. Hypermétabolisme en TEP	11
1.2.3. Concept de SUV	12
1.3. Indications de la TEP et recommandations	12
1.3.1. Avant le diagnostic anatomopathologique	12
1.3.2. Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules	13
1.3.3. Cancer pulmonaire à petites cellules	15
1.3.4. Mésothéliome	16
1.4. Objectifs	16
2. Matériel et Méthodes	18
2.1. Lieu et déroulement de l'étude	18
2.2. Patients et Suivis.....	18
2.3. Définitions des réponses et progressions.....	19
2.3.1. Scanner thoracique.....	20
2.3.2. TEP au 18-FDG.....	22
2.4. Résultats douteux	23
2.4.1. Après scanner thoracique et imagerie cérébrale	23
2.4.2. Résultat TEP seule	23
2.5. Design de l'étude	24
2.6. Critères de jugement principal et secondaires	26
2.7. Analyses statistiques.....	26
3. Résultats.....	28
Caractéristiques des patients	28
3.1.....	28
3.2. Caractéristiques des suivis.....	29
3.3. Objectif principal.....	31
3.3.1. Descriptif.....	31
3.3.2. Contribution de la TEP.....	32

3.3.3.	Caractéristiques des suivis lorsque la TEP était contributive.....	33
3.3.4.	Recherche de facteurs associées à une contribution de la TEP.....	37
3.4.	Objectifs secondaires.....	38
3.4.1.	Études de concordances entre la décision thérapeutique sans la TEP et la décision thérapeutique finale.....	38
3.4.2.	Etude de concordance entre les résultats de TEP seules et les résultats de DT finales.....	40
3.4.3.	Recherche de facteurs associés à une discordance entre un résultat de « progression » en TEP par rapport au résultat de la décision thérapeutique finale.....	41
3.4.4.	Recherche d'une association entre le résultat de la décision thérapeutique avant la TEP et le fait le que la TEP soit contributive ou non .	42
3.4.5.	Recherche d'une association entre les résultats de la décision thérapeutique avant la TEP et sa contribution.....	43
3.5.	Autres anomalies détectées par la TEP	44
4.	Discussion	45
4.1.	Principaux résultats.....	45
4.2.	Quelques situations particulières	46
4.2.1.	Progression TEP non prise en compte en DT finale.....	46
4.2.2.	Progressions non sanctionnées d'un changement de traitement	46
4.2.3.	Autres anomalies détectées par la TEP.....	47
4.3.	Forces et faiblesses	47
4.4.	Perspectives.....	50
5.	Conclusion.....	52

1. Introduction

1.1. Généralités sur le cancer bronchique

1.1.1. Épidémiologie

Le cancer bronchique est la première cause de mortalité par cancer dans le monde et en France, leur taux sont respectivement évalués à 18% et 20% (1) (2).

En France c'est le deuxième cancer masculin en terme de fréquence après le cancer de prostate, et c'est le 3^{ième} cancer féminin après le cancer du sein et le cancer colo rectal.

En 2011 en France, on recensait 39500 nouveaux cas pour 29100 décès.

Malgré les multiples campagnes de prévention sur les risques liés au tabagisme, l'incidence du cancer du poumon chez les hommes se stabilise mais elle a triplé chez les femmes 20 ans (taux d'incidence à 3.5 pour 100 000 en 1980 et à 13.5 pour 100000 en 2005), pour qui le cancer pulmonaire est passé de la 6^{ième} à la 2^{ième} cause de décès entre 1975 et 2005 (3) (4).

1.1.2. Formes histologiques

Les cancers broncho-pulmonaires sont classés en deux grandes familles histologiques.

D'une part on retrouve les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBNPC) qui regroupent les adénocarcinomes, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes à grandes cellules et les tumeurs carcinoïdes. Ce sont les plus fréquents, ils représentent 85% des cancers bronchiques.

Les adénocarcinomes représentent 50% des CBNPC, parmi eux on retrouve 10 à 15% de patients présentant des mutations du récepteur de croissance épidermique (EGFR) ou du gène HER2, 3 à 7% présentent un réarrangement moléculaire ALK. Lorsque les patients présentent l'une ou l'autre de ces caractéristiques, leur pronostic est meilleur en raison de la meilleure réponse

prévisible aux thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase ou les anti-ALK.

Parmi les adénocarcinomes on retrouve aussi 20 à 30% de patients chez qui une mutation du gène KRAS est présente, cette mutation est surtout retrouvée chez les fumeurs et elle semble associée à un plus mauvais pronostic et à une résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase.

Enfin on retrouve les cancers broncho pulmonaires à petites cellules (CBPC) moins fréquents, qui représentent en moyenne 15% des cancers bronchiques.

1.1.3. Bilan d'extension et pronostic

Le pronostic des cancers bronchiques est sombre, il est conditionné par plusieurs facteurs tels que :

- l'âge et l'état général du patient
- l'histologie déterminée lors de l'examen anatomopathologique d'une biopsie de la lésion
- le stade selon la classification TNM obtenu au terme d'un bilan d'extension locale, loco-régionale et à distance

Le bilan d'imagerie d'extension pour les cancers pulmonaires comprend initialement et pour tous les patients un scanner thoracique injecté avec des coupes abdominales basses (afin de visualiser le foie et les glandes surrénales) ainsi qu'une imagerie cérébrale par tomodensitométrie ou par résonance magnétique. En l'absence de découverte de métastases sur ces premiers examens, une Tomographie par Émission de Positons (TEP) est réalisée afin de rechercher d'éventuelles lésions métastatiques non mises en évidence par les imageries précédentes.

À l'issue de ce bilan d'extension les cancers bronchiques peuvent être classés en stades TNM (5), cette classification conditionne la prise en charge thérapeutique ultérieure.

La classification TNM comprend 4 stades (cf annexe 1). T désigne la taille de la tumeur primitive et son extension locale. N désigne l'extension ganglionnaire médiastinale et hilare. M désigne la présence de métastases pulmonaires et/ou à distance.

Les stades I et II sont dits localisés et peuvent le plus souvent bénéficier d'une prise en charge curative par chirurgie ou radiothérapie.

Les stades III sont dits localement avancés, pour eux le traitement est très variable peut aller de la chirurgie (rarement) à la radio-chimiothérapie concomitante ou à la chimiothérapie seule.

Les stades IV sont dit métastatiques et sont essentiellement traités par chimiothérapie, thérapie ciblée ou immunothérapie.

Plus le stade est élevé dans la classification, plus le pronostic est sombre. En effet la survie à 5 ans pour les stades I et II est estimée à 52.6%, pour les stades III elle est de 23.7% et elle chute à 3.8% à 5 ans pour les stades métastatiques.

Dans notre étude nous nous sommes essentiellement intéressés aux patients suivis en hospitalisation de jour de manière régulière dans le cadre d'un traitement par chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie, radio-chimiothérapie concomitante.

1.2. Tomographie par émission de positons

1.2.1. Généralités et grands principes

La Tomographie par Émission de Postions (TEP) est un examen récent développé durant les années 1970 et dont les indications se sont précisées courant des années 2000, de nombreux établissements sont maintenant équipés et rendent cet examen plus accessible.

En pathologie tumorale c'est principalement la TEP au [18F]-FluoroDeoxyGlucose (18FDG) qui est utilisée.

La TEP est un examen non invasif d'imagerie fonctionnelle qui repose sur l'injection de [18F]-FluoroDeoxyGlucose. C'est un traceur radio actif dont la

distribution est détectée par la TEP. Le 18-FDG est un analogue du glucose et il reflète donc le métabolisme du glucose naturel dans l'organisme du patient.

Les cellules cancéreuses consomment de manière accrue et intense le glucose par rapport aux cellules saines (6). Elles vont capter le 18-FDG de la même manière que le glucose naturel, mais contrairement à celui-ci le 18-FDG ne sera pas métabolisé et restera piégé dans les cellules qui l'auront capté.

L'isotope radioactif a une demie vie très brève (109 minutes), lors de sa désintégration dans la cellule, il va émettre un positon Béta +, qui lui-même après avoir parcouru une très courte distance (quelques millimètres) va s'annihiler en entrant en collision avec un électron du milieu ; de cette collision va résulter la production de 2 photons de manière synchrone et dans des directions opposées. Les détecteurs de la TEP sont disposés en une couronne autour du patient qui détectera ces émissions de photons. (7)

Depuis 2009 l'ensemble des TEP réalisées au CHRU de Lille sont en fait des TEP-TDM avec une évaluation scannographique réalisée durant l'examen, sans injection de produit de contraste et uniquement après l'injection du 18-FDG. Elle permet donc une évaluation métabolique et morphologique.

Par soucis de clarté nous avons appelé la « TEP-TDM » TEP dans notre étude même si elle comprenait bien entendu pour tous les suivis une évaluation morphologique associée.

1.2.2. Hypermétabolisme en TEP

D'autres pathologies non tumorales peuvent occasionner une hyperfixation TEP. Par exemple les zones cicatricielles après chirurgie, les infections, l'inflammation post radiothérapie, l'inflammation post talcage de la plèvre, les granulomatoses.

D'autre part, certains facteurs peuvent entraîner des hypermétabolismes non intentionnels causés par une hyperglycémie en raison d'un diabète mal équilibré, d'un traitement par corticoïdes, une perfusion de sérum glucosé ou d'un jeûne trop court. Ceci est expliqué par une compétition entre le glucose endogène et le traceur 18-FDG.

1.2.3. Concept de SUV

SUV qui signifie Standardized Uptake Value, est une unité permettant de quantifier l'intensité du captage du 18-FDG tissulaire par la TEP. C'est une valeur qui estime l'intensité du métabolisme du glucose. Le SUV est le rapport de l'activité au niveau de la cellule tumorale sur l'activité totale injectée au patient, ajustée sur le poids ou la surface corporelle. Dans chaque zone « hyperfixante » il est possible de rechercher le SUVmax qui correspond au voxel le plus intense de cette région (8).

1.3. Indications de la TEP et recommandations

1.3.1. Avant le diagnostic anatomopathologique

La TEP est indiquée pour l'évaluation du nodule pulmonaire solitaire, afin de caractériser la lésion et nous orienter vers le caractère bénin ou malin ; en cas d'hyperfixation significative, il y a indication à poursuivre avec des explorations complémentaires dans la démarche diagnostique. Selon les Standards Options Recommandations SOR publiées en 2002 et réactualisées « *Une lésion pulmonaire tissulaire isolée de plus de 1 cm, sans critère définitif de bénignité en imagerie (calcifications), justifie une exploration en TEP-FDG (niveau de preuve A), bien que certaines lésions inflammatoires (tuberculose, histoplasmoses en particulier) puissent être à l'origine de faux positifs et que les cancers bronchio-alvéolaires et les tumeurs carcinoïdes malignes puissent être à l'origine de faux négatifs.* »

Par ailleurs, lorsque le nodule pulmonaire semble malin, la TEP est utile pour guider les prélèvements anatomopathologiques qui permettront le diagnostic définitif.

1.3.2. Cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules

La TEP est utilisée et recommandée dans le cadre de la stadification (« staging ») médiastinal (classé « N » dans la classification TNM) (9) (10) afin de caractériser une atteinte médiastinale étant donnée sa forte valeur prédictive négative dans cette indication.

Par ailleurs, la TEP permet l'évaluation « M » de la classification TNM, elle a trouvé sa place dans le bilan d'extension initial afin de rechercher d'éventuelles métastases à distance lorsque le CBNPC apparaît localisé ou oligo-métastatique après réalisation du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale, car son résultat conditionne la prise en charge ultérieure (11).

Mac Manus et al. ont montré que réaliser une TEP chez les patients atteints de CBNPC localisés non résécables permettait de découvrir 20% de métastases non suspectées, il ont par ailleurs mis en évidence une amélioration de la survie globale des patients ayant bénéficié d'une TEP au diagnostic (12). Ce résultat illustre l'effet Will Rogers bien décrit en oncologie et signifiant l'amélioration de la survie apparente d'une population grâce à une meilleure classification de la maladie (13).

Enfin la TEP est utilisée en radiothérapie thoracique pour affiner la détermination des délimitations des volumes à irradier.

1.3.2.1. Réponse ou récurrence après traitement curatif

La TEP est indiquée pour la recherche de récurrence après traitement curatif chirurgical (14), ou après radiothérapie ou radio chimiothérapie concomitante (15). Chez les patients opérés, elle avait une sensibilité de 97% et une spécificité de 100% pour mettre en évidence les récurrences en prenant un seuil de SUV à 2.5 (16).

Une étude prospective a montré qu'une TEP réalisée précocement dans les suites d'une radiothérapie exclusive ou d'une radio-chimiothérapie concomitante était meilleure que le scanner thoracique dans la prédiction de la survie des patients en les classant en « répondeurs » ou « non répondeurs » suite au traitement. (17)

La méta analyse de **Berghmans et al.** publiée en 2008 a mis en évidence la valeur pronostique péjorative du SUV lors de la TEP au diagnostic. Dans cette étude la valeur pronostique du SUV lors de la TEP initiale a été analysée par rapport au pronostic ultérieur. Plus le SUV de la tumeur primitive est élevé au moment du diagnostic, plus le pronostic ultérieur est sombre (18).

Une autre étude réalisée chez des patients atteints de CBNPC et candidats pour un traitement chirurgical a montré que la valeur du SUVmax était un facteur pronostique en préopératoire et prédictif de rechute et de décès en post opératoire.(19) (20)

1.3.2.2. Évaluation de la réponse sous traitement par chimiothérapie ou thérapies ciblées.

Selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé la TEP n'a pas sa place dans l'évaluation de la réponse au traitement des patients métastatiques atteints d'un cancer pulmonaire.

La TEP est pourtant recommandée dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie des patients atteints de lymphomes hogkiniens et non hodkiniens. Certaines études ont même prouvé que la TEP étaient supérieure à l'évaluation tomodensitométrie dans cette indication pour ces pathologies (21) (22).

En ce qui concerne les cancers pulmonaires on retrouve peu d'études sur l'indication de la TEP dans le cadre des suivis sous traitement, en particulier sous chimiothérapie pour les patients atteints de cancers pulmonaires métastatiques ou non métastatiques et non accessibles à un traitement curatif.

Plusieurs travaux concernent l'évaluation d'une TEP précoce afin de pouvoir présager rapidement d'une bonne ou d'une mauvaise réponse au traitement initié.

L'étude de Banna et al. parue en 2017 suggère que l'évaluation précoce (après 1 cycle de chimiothérapie) par la TEP de patients atteints de CBNPC avancés et recevant un traitement par chimiothérapie pourrait prédire la réponse ou non à la chimiothérapie par la suite chez les patients métastatiques (23). Dans cette étude, pour les 38 patients métastatiques évalués, la valeur prédictive positive de la TEP pour évaluer la progression métabolique était de 100%, la médiane de survie dans le groupe progressant de manière précoce après 1 cycle de chimiothérapie était de 7 mois par rapport à 14 mois chez les patients ne progressant pas sur la TEP précoce.

Cette théorie est aussi rapportée dans une étude évaluant la TEP précoce après 2 jours de traitement par Gefitinib (24).

Weber et al. ont montré en 2003 chez des patients atteints de CBNPC métastatiques et recevant une chimiothérapie à base de sels de platine en première ligne, qu'une réduction de l'activité métabolique de la tumeur entre une TEP réalisée avant la chimiothérapie et une TEP réalisée après un cycle pourrait prédire de manière précoce l'efficacité future de la chimiothérapie (25).

Enfin une autre étude suggère qu'une certaine différence entre le SUVmax de la lésion primitive de la TEP réalisée après 4 cycles de chimiothérapie de première ligne et de la TEP réalisée à 3 semaines de la fin de la 1ère ligne pouvait prédire l'intérêt ou non d'une maintenance, en distinguant des groupes de patients avec un « délai avant progression » plus ou moins long selon cette différence de SUV (26).

1.3.3. Cancer pulmonaire à petites cellules

Les indications sont moins nombreuses, la TEP est essentiellement recommandée lors du bilan d'extension des patients non métastatiques.

Une étude parue récemment en 2017 laisse penser que la valeur du SUVmax en pré thérapeutique pourrait être un facteur pronostique d'agressivité de la maladie.

Un SUVmax très élevé avant traitement ferait envisager un traitement plus agressif en raison du plus fort risque d'échec thérapeutique (27).

1.3.4. Mésothéliome

La TEP peut être utilisée lors du bilan initial afin de guider d'éventuelles biopsies en fonction des hyperfixations pleurales.

Elle est parfois utilisée pour l'évaluation des lésions pleurales et la recherche de métastases à distance.

Certaines études suggèrent l'intérêt de la TEP chez les patients opérés pour dépister les récurrences post opératoires (28).

1.4. Objectifs

La TEP est recommandée dans 3 indications certaines qui sont :

- Diagnostic différentiel des masses et nodules pulmonaires
- Bilan d'extension loco régional et staging ganglionnaire des cancers pulmonaires
- Recherche de métastases des cancers pulmonaires au diagnostic

Les perspectives actuelles sont de l'utiliser pour dépister les rechutes de manière précoce par rapport à la TDM thoracique après traitement curatif , et d'évaluer de manière précoce l'efficacité d'un traitement par chimiothérapie (7).

En revanche, l'utilisation de la TEP pour l'évaluation de la réponse aux traitements antinéoplasiques en oncologie thoracique est plus débattue.

L'utilité de l'imagerie cérébrale et du scanner thoracique avec coupes abdominales n'est pas remise en cause, mais la TEP n'est pas recommandée dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique sous chimiothérapie.

En dépit de son caractère non invasif, la TEP est coûteuse et impose certaines contraintes (jeûne 6h avant, repos musculaire, prémédication parfois nécessaire, temps d'attente de métabolisation du 18-FDG de 1h puis temps de réalisation de l'examen d'une demi-heure). Il est donc important qu'elle soit réalisée à des fins utiles et donc lorsqu'elle est susceptible d'engendrer un changement dans la prise en charge du patient.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer dans notre centre et de manière prospective la contribution de la TEP dans le cadre de la prise de décision thérapeutique (DT) au cours du suivi des patients traités pour une néoplasie pulmonaire.

Les objectifs secondaires sont de rechercher d'éventuels facteurs prédictifs d'une « contribution » ou d'une « non contribution » de la TEP dans la décision thérapeutique. Nous allons aussi rechercher des facteurs prédictifs d'une discordance entre les résultats de TEP par rapport aux résultats de la décision thérapeutique finale.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Lieu et déroulement de l'étude

Notre étude est prospective et monocentrique, elle s'est déroulée dans le service d'Hospitalisation de jour de l'Unité Gernez Rieux du service d'Oncologie Thoracique de l'hôpital Albert Calmette du CHRU de Lille. Dans ce service, tous les patients bénéficient d'une TEP dans le cadre du bilan d'évaluation radiologique sous traitement.

Nous avons inclus les patients et suivis de manière prospective pendant 18 mois du 1^{er} juillet 2015 au 31 décembre 2016. Les scanners thoraciques de réévaluations étaient réalisés dans le service de radiologie de l'hôpital Calmette.

Les TEP au 18-FDG étaient réalisées dans les services de médecine nucléaire de l'hôpital Roger Salengro et de l'hôpital Claude Huriez du CHRU de Lille. Elles étaient réalisées sur un tomographe à émission de positons associé à un tomodensimètre (mCT Biograph 16 SIEMENS Knoxville Tenessy équipé d'une 4^{ième} couronne de détecteurs pour les TEP réalisées à l'hôpital Roger Salengro, General Electric 16 coupes Discovery Rx 16 G.E.M.S pour les TEP réalisées à l'hôpital Claude Huriez). La glycémie était systématiquement contrôlée avant l'injection de 3.7 mBq/kg de 18-FDG qui elle était réalisée chez des patients à jeun depuis au moins 6h et dont la glycémie était inférieure à 1.6g/L. Un délai de 60 minutes était respecté entre l'injection du traceur et l'acquisition.

2.2. Patients et Suivis

Les patients étaient tous atteints d'un cancer thoracique toute histologie confondue (CBNPC non épidermoïdes, CBNPC épidermoïdes, CBPC, mésothéliomes).

Tous les patients suivis en hospitalisation de jour pour cancer pulmonaire sous chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie ou radiochimiothérapie ont été

successivement inclus. Il n'y avait pas de patients atteints de stades localisés dans notre étude car ces patients sont suivis en consultation et non en hospitalisation de jour.

Nous avons recueilli les données socio démographiques telles que l'âge, le sexe, l'état général selon l'indice de Karnofsky, les caractéristiques des cancers telles que l'histologie, la présence ou non d'une mutation ou d'un réarrangement moléculaire, le stade TNM, et les caractéristiques des suivis telles que le numéro de ligne en cours, le traitement actuel (chimiothérapie, thérapie ciblée, immunothérapie, radio-chimiothérapie concomitante), le délai en jours depuis le début de la ligne en cours.

Le recueil de données a été réalisé à partir du logiciel « Sillage » du CHRU de Lille, les données étaient par la suite anonymisées.

Lors de chaque réévaluation de traitement, la pratique courante au sein de l'Hospitalisation de jour d'oncologie thoracique de Lille est de remplir un fichier appelé « décision thérapeutique » où les antécédents oncologiques du patient sont repris, le stade TNM, la ligne et le traitement en cours, le résultat des différents examens radiologiques du bilan de réévaluation. La dernière partie de ce fichier est la décision thérapeutique, où il est précisé si le patient « progresse » ou « répond » au traitement actuel. Ensuite il est précisé la prise en charge ultérieure à savoir « poursuite » ou « changement » de traitement. La décision thérapeutique est remplie par l'un des médecins thésés du service, spécialisé en oncologie thoracique. Différents médecins peuvent être amenés à établir une décision thérapeutique, au cours de différentes évaluations radiologiques.

2.3. Définitions des réponses et progressions

Nous avons pris le parti de ne pas différencier un résultat de « stabilité » avec un résultat de « réponse partielle » ou de « réponse complète ». Nous avons uniquement différencié la progression de la stabilité étant donné notre objectif principal d'évaluer la contribution de la TEP dans le changement de décision thérapeutique, et qu'il n'y avait pas de différence en termes de traitement ultérieur

entre stabilité et réponse chez la grande majorité des patients évalués dans cette étude.

Les bilans de réévaluations pour les patients sous chimiothérapie étaient réalisés tous les 3 cycles pour les chimiothérapies standards, tous les 2 cycles pour les patients inclus dans un essai thérapeutique, et tous les 3 mois pour les patients sous thérapies ciblées.

Lors de la décision thérapeutique par les évaluateurs après le scanner thoracique et l'imagerie cérébrale, le résultat de la TEP n'était pas pris en compte.

Lors de la décision thérapeutique finale, les évaluateurs prenaient leur décision en ayant pris connaissance du résultat de la TEP.

Le classement en « progression » « stabilité » ou « douteux » des TEP seules était fait lors du recueil de données et non lors du remplissage du questionnaire. Ce classement n'était pas réalisé par les évaluateurs de la réponse thérapeutique mais par la personne réalisant le recueil de données, à posteriori, ce classement ne prenait donc en compte que le compte rendu de la TEP, il ne prenait pas en compte les résultats du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale.

2.3.1. Scanner thoracique

Les critères RECIST 1.1 sont des critères scannographiques d'évaluation qualitative et quantitative de la réponse au traitement des cancers solides. Ils sont validés dans l'évaluation de la réponse au traitement des patients atteints de cancers bronchiques sous chimiothérapie (29) (30) et sous anti-angiogéniques (31).

Pour surveiller les lésions lors du suivi, elles sont différenciées en lésions « mesurables » (supérieures à 10mm de grand diamètre) en scanner thoracique pour l'évaluation quantitative, et en lésions « non mesurables » (lymphangite carcinomateuse, épanchement péricardique ou pleural, ascite, carcinose péritonéale, adénomégalies de petit axe inférieur à 15mm, lésions thoraciques inférieures à 10mm de grand diamètre) pour l'évaluation qualitative.

Les lésions cibles sont les lésions mesurables les plus représentatives de la maladie (2 par organe maximum, 5 par patient maximum). La somme des diamètres de ces lésions est faite lors de chaque réévaluation et elle est ensuite comparée à la somme faite lors du suivi de la meilleure réponse tumorale depuis le début du traitement évalué.

Les lésions non cibles sont les lésions métastatiques mesurables non prises en compte dans les lésions cibles et les lésions non mesurables.

Pour les mésothéliomes nous utilisons les critères RECIST modifiés : l'épaisseur tumorale pleurale est mesurée à deux endroits différents sur trois coupes différentes espacées d'au moins 1cm ; la somme de ces 6 mesures nous donne une valeur à comparer aux suivis précédents.

Ces critères différentient 4 conclusions lors de chaque suivi : réponse complète, réponse partielle, stabilité ou progression.

- Une réponse complète est une disparition des lésions cibles, avec des adénomégalies toutes inférieures à 10mm de petit axe.
- Une réponse partielle est une diminution d'au moins 30% de la somme des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres.
- Une progression est définie par une augmentation de 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme obtenue lors de la meilleure réponse au cours du suivi en prenant en compte si il le faut la visite de début de traitement. La progression est par ailleurs confirmée en cas d'apparition de nouvelles lésions.
- Si les critères de réponse ou de progression ne sont pas validés, on considère la maladie stable.

Comme expliqué précédemment, nous avons raisonné en termes de stabilité ou de progression dans notre étude, les réponses partielles, complètes et les stabilités étaient comptabilisés ensemble et désignées dans l'étude par une stabilité lorsque le traitement était considéré comme efficace.

Les critères irRC (Immune-Related Response Criteria) étaient utilisés pour patients sous immunothérapie (32).

Ils définissent des lésions index, correspondant aux lésions cibles et mesurables définies dans les critères RECIST 1.1. L'évaluateur peut définir 15 lésions index au maximum. Les lésions sont mesurées grâce au produit du plus grand axe avec son plus grand axe perpendiculaire.

Une lésion index doit avoir une taille de grand axe et sa perpendiculaire de petit axe ≥ 10 mm. Les adénopathies peuvent être considérées comme des lésions index si la taille de leur grand axe et de sa perpendiculaire de petit axe sont ≥ 15 mm.

Les lésions non-index sont les lésions non-cibles définies sur les critères RECIST 1.1. Les lésions non mesurables et celles n'ayant pas été retenues comme lésions index par l'évaluateur sont considérées lésions non-index.

L'apparition de nouvelles lésions n'est pas synonyme de progression tumorale avec les critères irRC. L'évaluation de la réponse tumorale est réalisée en faisant la somme des lésions index et la somme des nouvelles lésions mesurables à partir de 5mm de grand axe (et évaluées de la même manière que les lésions index). Un maximum de 10 nouvelles lésions viscérales peut être pris en compte dans cette somme (dont 5 nouvelles lésions par organe au maximum).

2.3.2. TEP au 18-FDG

Des critères d'évaluation de la réponse thérapeutique existent en TEP, ce sont les critères EORTC (33). Ces critères datent de 1999 et mettent en évidence des réponses complètes, des réponses partielles et des progressions. Ils existent à titre indicatif mais ne sont pas utilisés en pratique courante pour l'évaluation de la réponse thérapeutique chez les patients atteints de cancers bronchiques.

La réponse complète est définie par l'absence d'hyperfixation de la lésion cible au-delà du bruit de fond médiastinal.

Une réponse partielle est définie par une diminution de plus de 25% du SUVmax.

La stabilité est définie par une diminution de SUVmax de moins de 25% ou une augmentation de moins de 25%.

La progression tumorale est définie par une majoration de SUVmax de plus de 25%, une majoration de plus de 20% du volume hypermétabolique, ou l'apparition d'une nouvelle lésion.

2.4. Résultats douteux

2.4.1. Après scanner thoracique et imagerie cérébrale

Il arrivait parfois que les évaluateurs ne parviennent pas à choisir entre une progression ou une stabilité à la suite du couple scanner thoracique-imagerie cérébrale. Dans ces situations ils cochaient la case « douteux ». Il s'agit de ces situations :

- la présence d'une atélectasie sur le scanner thoracique empêchant une comparaison en taille de la lésion cible
- une majoration de lésions non cibles accompagnée d'une stabilité des lésions cibles
- une infiltration pulmonaire d'allure infectieuse
- une suspicion de pseudo-progression sous immunothérapie
- un doute sur l'apparition ou non d'une lésion secondaire, que ce soit sur l'imagerie cérébrale ou sur les coupes abdominales du scanner thoracique (surrénalienne ou hépatique par exemple).

2.4.2. Résultat TEP seule

Les résultats des TEP ont été classés en progression, stabilité ou douteux lors du recueil de données, en regardant uniquement le compte rendu écrit de la TEP interprétée par les médecins nucléaires. Cette classification résultait uniquement d'un résultat d'imagerie et ne prenait donc pas en compte l'état général du patient, la clinique, les comorbidités, la tolérance au traitement, les résultats du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale précédents, contrairement à la décision thérapeutique finale des évaluateurs qui eux donnaient leur décision thérapeutique

finale après résultat TEP **en ayant déjà pris connaissance** du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale.

Les TEP étaient donc considérées comme « douteuses » dans les situations suivantes :

- Réponse dissociée avec disparition de certaines lésions et apparitions d'autres lésions
- Conditions de réalisations non identiques à la TEP précédente rendant l'interprétation d'une majoration d'hyperfixation globale douteuse
- Majoration très modérée de fixation des lésions cibles
- Apparition d'hyperfixations de lésions non cibles et non évocatrices de métastases du cancer thoracique

2.5. Design de l'étude

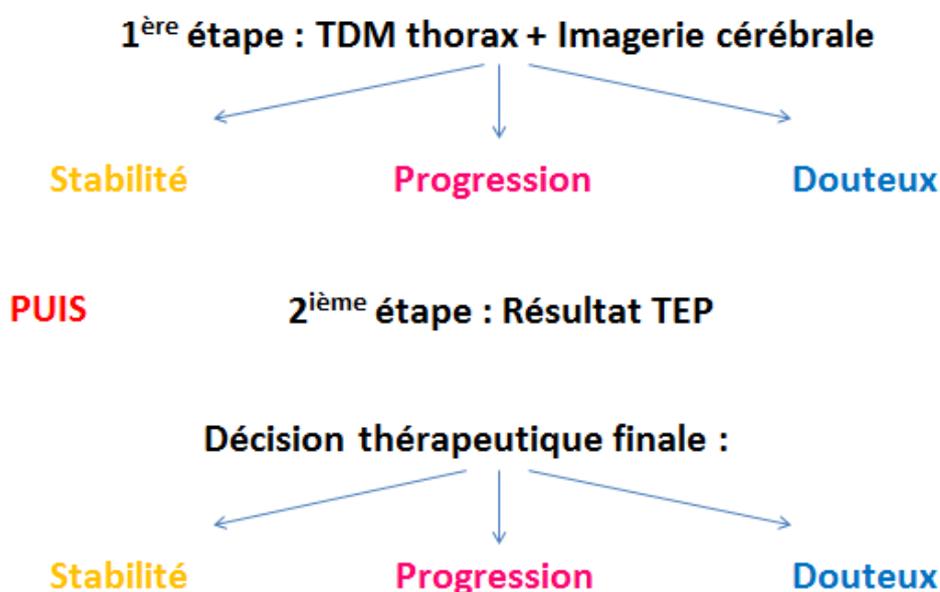
Afin d'évaluer notre objectif principal à savoir la contribution de la TEP dans la prise de décision, nous avons fait remplir un questionnaire aux évaluateurs des réponses thérapeutiques. Les évaluateurs de la décision thérapeutique étaient les praticiens hospitaliers oncologues thoraciques du service.

Les étapes de remplissage sont illustrées sur la *Figure 1*.

La première étape consistait à dire s'il s'agissait d'une progression, d'une stabilité, ou d'un résultat douteux après avoir pris connaissance uniquement des résultats du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale (sans avoir pris connaissance du résultat de la TEP). Les scanners thoraciques étaient systématiquement visualisés par les évaluateurs lors de chaque réévaluation.

C'est seulement après cette première étape que les évaluateurs regardaient le résultat de la TEP. Ensuite ils classaient à nouveau la décision en progression, en réponse ou en résultat douteux.

Figure 1 : Design du questionnaire rempli par les évaluateurs de la réponse thérapeutique



TEP contributive si changement de décision après avoir pris connaissance du résultat de la TEP.

Rappel : Nous n'avons pas différencié une réponse d'une stabilité, elles étaient donc comptabilisées ensemble.

Lors de la première étape, les évaluateurs donnaient leur décision thérapeutique après visualisation du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale, sans avoir pris connaissance du résultat de la TEP.

Lors de la décision thérapeutique finale, les évaluateurs prenaient leur décision en ayant eu connaissance du résultat de la TEP.

Le classement en « progression » « stabilité » ou « douteux » des TEP seules était réalisé par la personne réalisant le recueil de données, à postériori, ce classement ne prenait donc en compte que la TEP, et ne prenait pas en compte le scanner thoracique et l'imagerie cérébrale.

2.6. Critères de jugement principal et secondaires

- Si le résultat de la TEP **n'aboutissait pas à un changement dans la décision** (progression, stabilité ou douteux) initialement prise sans la TEP, alors ils cochaient la case « non contributive ».
- Si le résultat de la TEP **aboutissait à un changement de décision** (en passant soit d'une progression à une stabilité, d'une stabilité à une progression, ou d'un résultat douteux à une stabilité ou à une progression, d'une progression ou d'une stabilité à un résultat douteux), ils considéraient la TEP comme étant **contributive** et précisaient ensuite dans quelle mesure la TEP avait été contributive.

Lorsqu'une progression était mise en évidence lors de la réévaluation, il était demandé de préciser s'il s'agissait d'une progression par apparition de nouvelle lésion ou par progression en taille des lésions cibles.

Lorsque la TEP était contributive, nous avons précisé dans le recueil si elle avait permis d'affirmer ou d'infirmar une progression. Lorsqu'elle affirmait une progression, nous avons précisé si elle avait entraîné un changement de traitement.

2.7. Analyses statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyenne et de déviations standard et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Le taux de contribution du TEP scanner a été calculé avec son intervalle de confiance. Il en était de même pour les variables de progressions dans chacun des groupes (contribution et pas de contribution de TEP).

Les concordances entre les résultats avec un suivi sans TEP et un suivi avec TEP, ont été évaluées par le calcul du coefficient de Kappa.

Des modèles de régressions linéaires mixtes généralisées ont été utilisés afin de tester les facteurs associés au statut « TEP contributive » en prenant en compte les mesures répétées des patients au cours du suivi. Le même modèle a été utilisé pour chercher les facteurs associés à une discordance entre un résultat de progression en TEP seule et un résultat de stabilité lors de la décision thérapeutique finale, ainsi que pour tester l'association entre le résultat de la décision thérapeutique initiale sans la tep et le fait que la tep soit contributive ou non au final.

Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie biostatistique du CHRU de Lille. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

3. Résultats

Nous avons inclus 295 suivis chez 198 patients entre le 1^{er} juillet 2015 et le 31 décembre 2016. Leurs caractéristiques sont détaillées dans les **tableaux I et II**.

3.1. Caractéristiques des patients

Tableau I : Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Valeur
Total, n	198
Hommes n (%)	133 (67.2)
Femmes, n (%)	65 (32.8)
Age (moyenne +/- écart type)	63.4 +/- 10.2
Karnofsky (%)	
60%, n (%)	5 (2.5)
70%, n (%)	15 (7.6)
80, n (%)	66 (33.3)
90%, n (%)	66 (33.3)
100%, n (%)	43 (21.7)
manquant, n (%)	3 (1.5)
Stade TNM	
Stades IV, n (%)	152 (77))
< à stade IV, n (%)	46 (23)
Histologie	
Cancers bronchiques, n (%)	178 (90)
Adénocarcinomes, n (%)	126 (71)
Non mutés, n (%)	61 (48.4)
KRAS, n (%)	27 (21.4)
EGFR, n (%)	21 (16.7)
Autres, n (%)	5 (4)
Réarrangement ALK, n (%)	12 (9.5)
Carcinomes épidermoïdes, n (%)	29 (16.3)
Carcinomes à petites cellules, n (%)	17 (9.6)
Carcinomes à grandes cellules, n (%)	4 (2.2)
Carcinomes indifférenciés, n (%)	2 (1)
Mésothéliomes épithélioïdes, n (%)	20 (10)

Les patients étaient âgés en moyenne de 63 ans avec un écart type de 10 ans. Notre population regroupait 67% d'hommes et 33% de femmes. L'état général moyen évalué par l'indice de Karnofsky était de 80%.

Les patients métastatiques représentaient 77% de la population, les 23% restant étaient localement avancés.

Dans notre étude, les patients étaient porteurs d'un adénocarcinome dans 71% des cas de cancers bronchique, parmi eux les patients étaient porteurs d'une mutations KRAS dans 21% des cas, d'une mutation du gène de l'EGFR dans 17% des cas et d'un réarrangement ALK dans 9.5% des cas. Le groupe « autre » prenait en compte les mutations FGFR ou HER2, les réarrangements ROS 1 ou les amplifications de MET.

Il y avait 16.3% de carcinomes épidermoïdes (29 patients), 9.6% de carcinomes à petites cellules (17 patients).

Nous avons inclus 20 patients (10%). atteints de mésothéliomes, tous épithélioïdes

3.2. Caractéristiques des suivis

Les caractéristiques des suivis sont détaillées dans le **Tableau II**.

Nous avons inclus 295 suivis, parmi lesquels 81% étaient des suivis de patients métastatiques stade IV et 19% des suivis de patients avec cancer pulmonaire non métastatique.

52% des suivis concernaient une réévaluation de chimiothérapie sans Bevacizumab, 3.7% une chimiothérapie avec Bevacizumab, 22% une immunothérapie et 19% une thérapie ciblée.

Les suivis évaluaient en moyenne des patients en 2^{ième} ligne de traitement et le délai écoulé en nombre de jours depuis le début de la ligne évaluée était en moyenne de 167 jours.

Tableau II : Caractéristiques des suivis

Caractéristiques, n (%)	valeurs
n	295
Age (moyenne +/- écart type)	63.1 +/- 10.4
Stade TNM	
Stade IV, n (%)	239 (81)
< à Stade IV, n (%)	56 (19)
Histologie	
Cancers bronchiques, n (%)	272 (92)
Adénocarcinomes, n (%)	205 (75.4)
non mutés, n (%)	90 (43.5)
KRAS, n (%)	52 (25.1)
EGFR, n (%)	32 (15.5)
Réarrangement ALK, n (%)	22 (10.6)
Autre, n (%)	11 (5.3)
Carcinomes épidermoïdes, n (%)	42 (15.4)
Carcinomes à petites cellules, n (%)	19 (7)
Carcinomes à grandes cellules, n (%)	4 (1.5)
Carcinomes indifférenciés, n (%)	2 (0.7)
Mésothéliomes épithélioïdes, n (%)	23 (8)
Traitement actuel	
Chimiothérapie sans Bevacizumab, n (%)	155 (52.5)
Chimiothérapie avec Bevacizumab, n (%)	11 (3.7)
Immunothérapie, n (%)	66 (22.4)
Thérapie ciblée, n (%)	56 (19)
Radio chimiothérapie concomittante, n (%)	2 (0.7)
Surveillance après chimiothérapie, n (%)	5 (1.7)
Numéro de ligne en cours (moyenne +/- écart type)	2.1 +/- 1.4
1 ^{ère} , n (%)	134 (45.4)
2 ^{ème} , n (%)	73 (24.7)
3 ^{ième} , n (%)	45 (15.3)
4 ^{ième} , n (%)	21 (7.1)
≥ 5 ^{ième} , n (%)	22 (7.5)
Délai depuis le début de ligne évaluée (jours) (moyenne +/- écart type)	167 +/- 161.5

3.3. Objectif principal

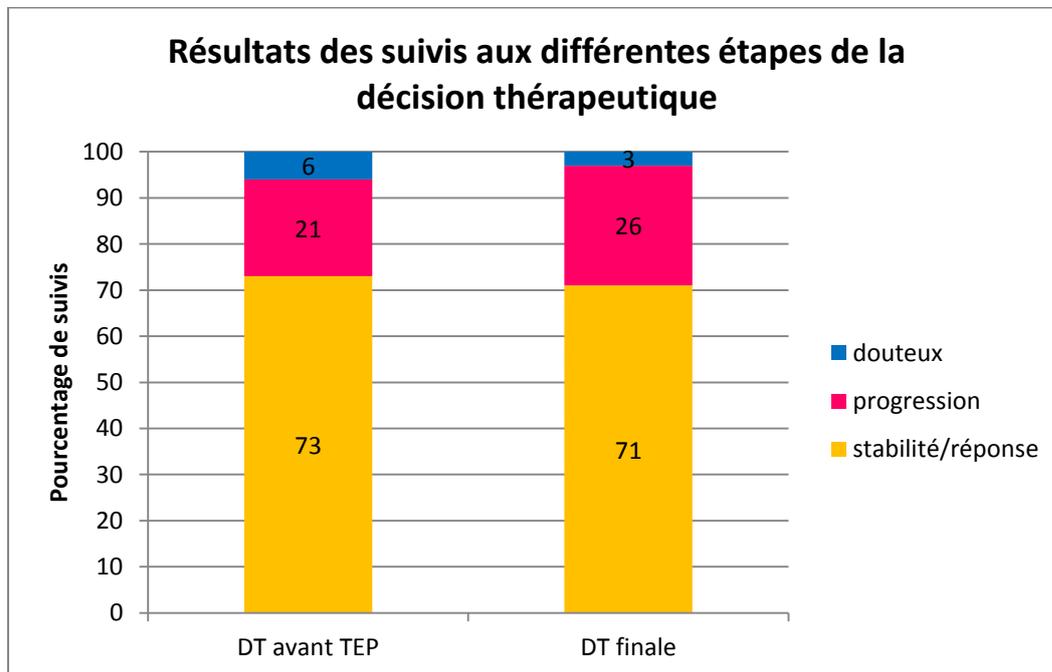
3.3.1. Descriptif

Sur la *Figure 1* nous avons représenté les résultats respectifs des décisions thérapeutiques après visualisation du scanner thoracique combiné à l'imagerie cérébrale et des décisions thérapeutiques finales prenant en compte le résultat de la TEP.

Les DT sans TEP retrouvaient 215 stabilités (73% des suivis), 61 progressions (21% des suivis) et 19 douteux (6% des suivis).

Lors de la décision thérapeutique finale, on retrouvait 209 stabilités (71% des suivis), 78 progressions (26% des suivis) et 8 résultats douteux (3% des suivis).

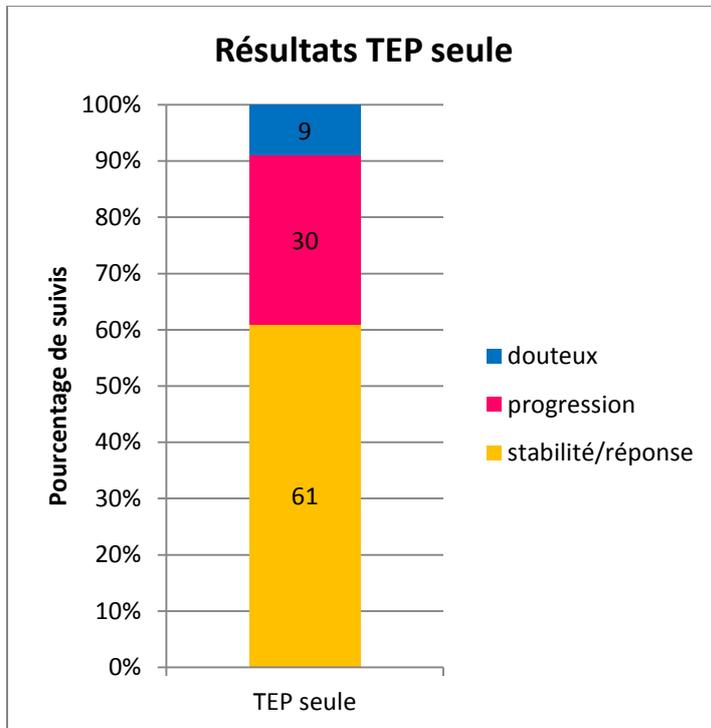
Figure 1 : Résultats respectifs des suivis aux différentes étapes de la décision thérapeutique.



Les résultats des TEP seules (imagerie TEP seule sans connaissance du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale) sont illustrés sur la *figure 2*. Les TEP seules

retrouvaient 180 stabilités (61% des suivis), 88 progressions (30% des suivis) et 27 résultats douteux (9% des suivis).

Figure 2 : Résultats des TEP seules



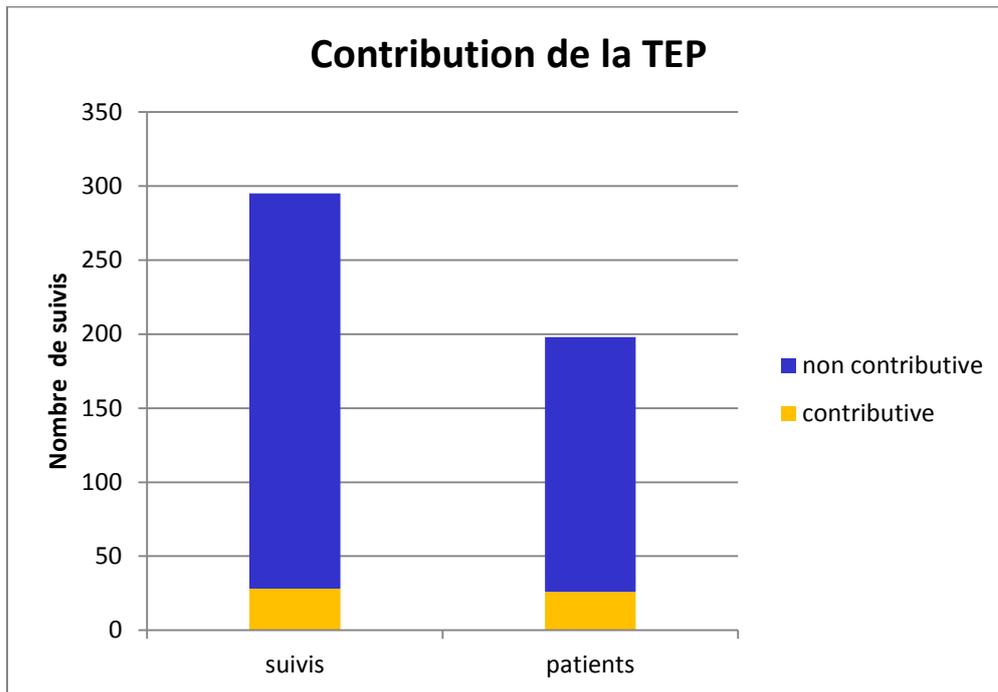
3.3.2. Contribution de la TEP

Sur l'ensemble des 295 suivis, la TEP était contributive chez 28 d'entre eux [9.5% IC (6.4-13.4)].

Sur les 198 patients, elle était contributive chez 13.1% d'entre eux IC (8.8-18.7).

Les résultats sont illustrés en Figure 3.

Figure 3 : Résultats sur la contribution de la TEP dans le changement de décision thérapeutique au cours du suivi



3.3.3. Caractéristiques des suivis lorsque la TEP était contributive

Les données sont détaillées dans le Tableau III.

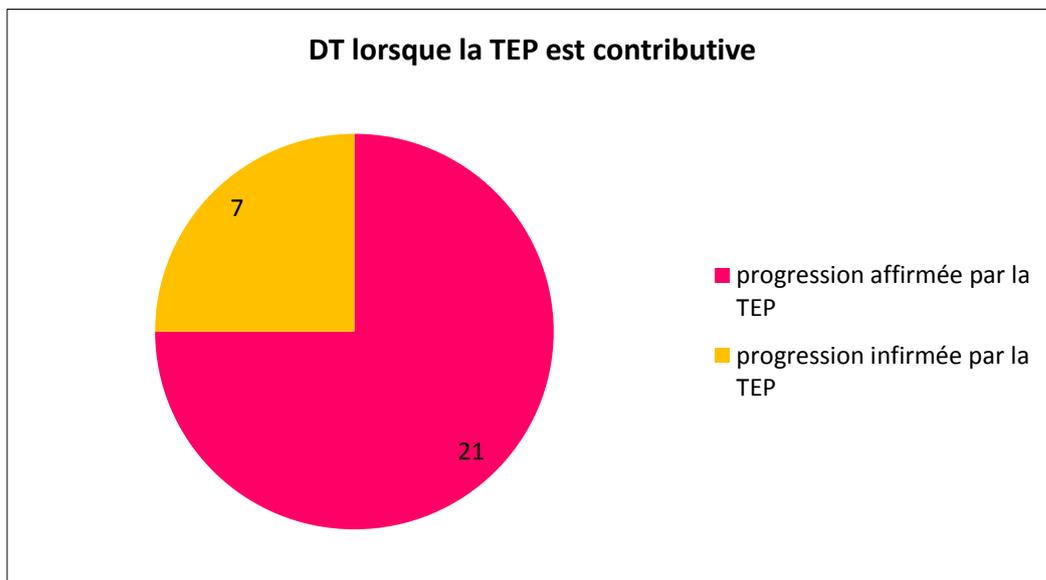
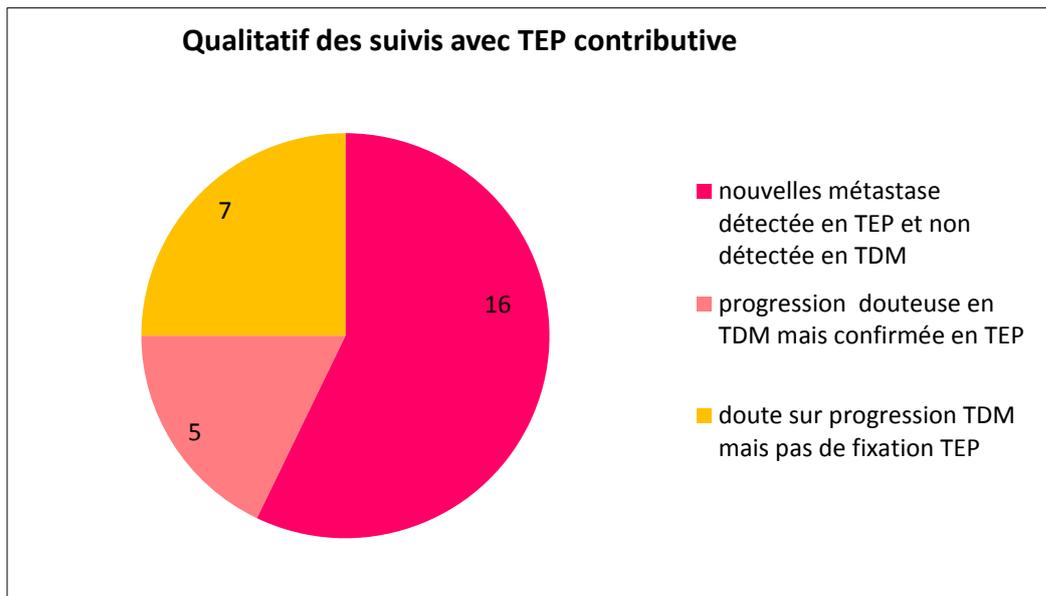
Tableau III : Caractéristiques des suivis lorsque la TEP était contributive

Caractéristiques des suivis TEP contributifs		
Total		28
Age en années		61 (54-70)
État général (indice de Karnofsky) (%)		
	70%	3 (10.7)
	80%	12 (42.9)
	90%	10 (35.7)
	100%	3 (10.7)
Histologie		
adénocarcinome		24 (85.7%)
	non muté	15 (62.5)
	EGFR	3 (12.5)
	KRAS	2 (8.3)
	réarrangement ALK	3 (12.5)
	Autre	1 (4.2)
carcinome à petites cellules		2 (7.1)
carcinome épidermoïde		0
Mésothéliome épithélioïde		2 (7.1)
Stade TNM		
	Stade IV	24 (85.7)
	< stade IV	4 (14.3)
Traitement		
	Chimiothérapie sans Bevacizumab	15 (53.6)
	Chimiothérapie avec Bevacizumab	1 (3.57)
	Thérapie ciblée	5 (17.9)
	Immunothérapie	6 (21.4)
	Radio-chimiothérapie concomitante	1 (3.57)
Numéro de ligne en cours		
	1	15 (53.6)
	2	6 (21.4)
	3	3 (10.7)
	4	2 (7.1)
	≥ 5	2 (7.1)
Délai depuis début de ligne évaluée (jours)		143.5 (79.5-219.5)

Lorsque la TEP était contributive elle affirmait la progression dans 75% des cas (IC 55-89) (n=21) et l'infirmait dans 25% des cas (IC 11-45) (n=7).

Sur les 21 cas de progressions affirmées par la TEP, 16 (76% IC [53-92]) étaient liées à l'apparition de nouvelles lésions, et 5 (24% IC [8.2-47.2]) à la progression des lésions cibles.

Figure 4 : Contribution de la TEP lors de la décision finale

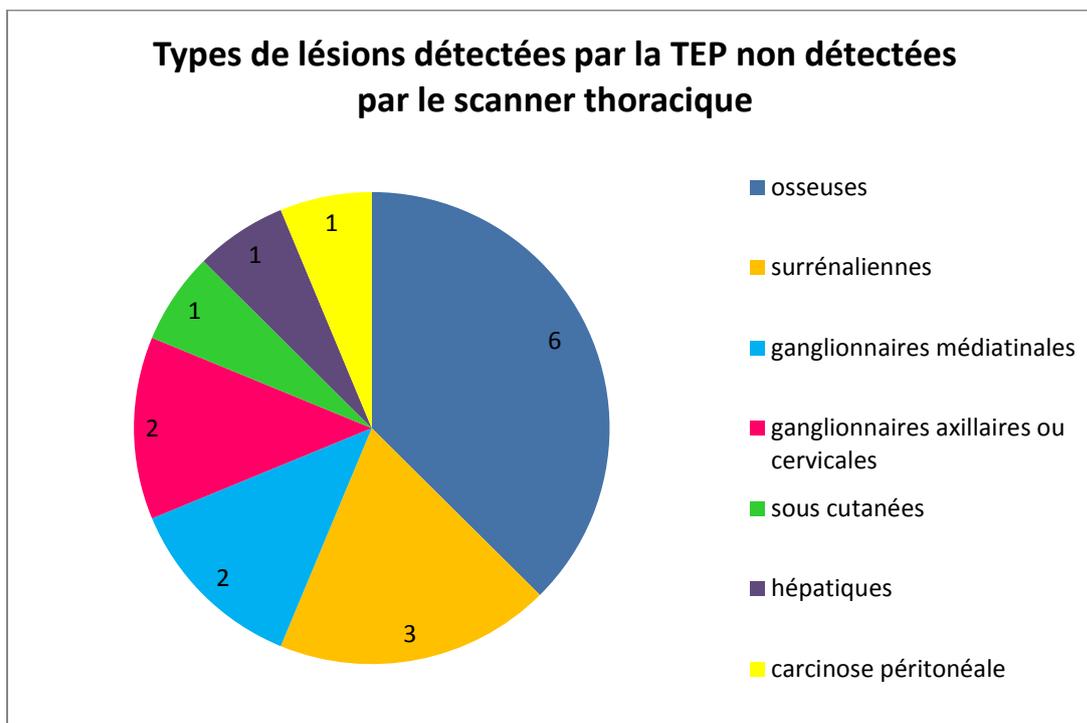


Pour 16 suivis sur 21, la TEP affirmait une progression sur l'apparition de métastases non détectées par le scanner. (*Figure 5*)

On retrouvait 6 lésions osseuses (principalement fémorales, du bassin ou costales), 3 lésions surrenaliennes, 2 lésions ganglionnaires médiastinales (confirmées comme étant néoplasiques en EBUS par la suite), 2 lésions ganglionnaires cervicales ou axillaires, 1 suivi retrouvait des lésions hépatiques qui apparaissaient non suspectes en scanner mais s'étant révélées métastatiques,

1 suivi retrouvait des lésions sous cutanées métastatiques, et 1 suivi mettait en évidence une carcinose péritonéale.

Figure 5 : Types de lésions détectées par la TEP et non détectées par le scanner thoracique.



Sur les 21 cas de progression affirmés par la TEP, la décision de progression entraînait un changement de traitement chez 17 d'entre eux (81% IC 58-94).

Si l'on rapporte ce chiffre au nombre de suivi total, on obtient un pourcentage de 5.8% de TEP ayant engendré un changement de traitement.

Les 4 suivis restants pour lesquels la progression était affirmée par la TEP mais n'entraînait pas de changement de traitement étaient des « progressions lentes » sous thérapies ciblées.

Lorsque la TEP n'était pas contributive, le résultat combiné de l'imagerie cérébrale et du scanner thoracique initialement était une stabilité dans 74% des cas, une progression dans 21.3% des cas (57 patients). Dans 4.5% des cas la décision

thérapeutique avant la TEP avait été douteuse mais la TEP n'avait pas permis d'obtenir plus de certitude.

Lorsque la progression était décidée avant la visualisation de la TEP et que la TEP ne changeait pas ce résultat, cette progression était liée dans 84%(IC 72-93) des cas (48 suivis) à l'augmentation de taille des lésions cibles , et dans 60% IC (46-72) des cas liée à l'apparition de nouvelles lésions (34 patients).

3.3.4. Recherche de facteurs associées à une contribution de la TEP

Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs associées à une plus forte contribution de la TEP lors de la décision thérapeutique de manière statistiquement significative.

Que ce soit en fonction du stade TNM, de l'histologie, du caractère muté ou non, du traitement actuel, du numéro de ligne en cours, les groupes « TEP contributive » et « TEP non contributive » n'étaient pas différents de manière statistiquement significative.

Les résultats sont détaillés dans le **tableau IV**.

Tableau IV : Associations entre caractéristiques des suivis et contribution de de la TEP

	contributive	non contributive	p
Sexe, hommes	21 (75)	183 (68.5)	0.53
Histologie			Non réalisable
CBNPC non épidermoïdes	24 (85.7)	187 (70)	
CBNPC épidermoïdes	0 (0)	42 (15.7)	
CPC	2 (7.15)	17 (6.4)	
Mésothéliomes	2 (7.15)	21 (7.9)	
Mutation/réarrangement			0.33
Pas de mutation	15 (62.5)	75 (41)	
EGFR	3 (12.5)	29 (15.9)	
KRAS	2 (8.3)	50 (27.3)	
ALK	3 (12.5)	19 (10.4)	
autres	1 (4.7)	10 (5.5)	
Stade TNM			0.53
stade IV	24 (85.7)	215 (80.5)	
< stade IV	4 (14.3)	52 (19.5)	
Traitement actuel			1
chimiothérapie	16 (57.1)	155 (58)	
thérapie ciblée	5 (17.9)	51 (19.1)	
immunothérapie	6 (21.4)	60 (22.5)	
Radio-chimiothérapie concomitante	1 (3.6)	1 (0.4)	
Nombre de ligne médiane	1 (1-2.5)	2 (1- 3)	0.68
Délai début de ligne	143 (79 - 217)	124 (69 - 202)	0.5

3.4. Objectifs secondaires

3.4.1. Études de concordances entre la décision thérapeutique sans la TEP et la décision thérapeutique finale

Nous avons étudié la concordance entre les résultats de la DT sans la TEP avec ceux de la DT finale (prenant en compte la TEP). Nous avons trouvé une bonne concordance avec un coefficient de concordance kappa estimé à 0.73 [IC (0.65-0.81)].

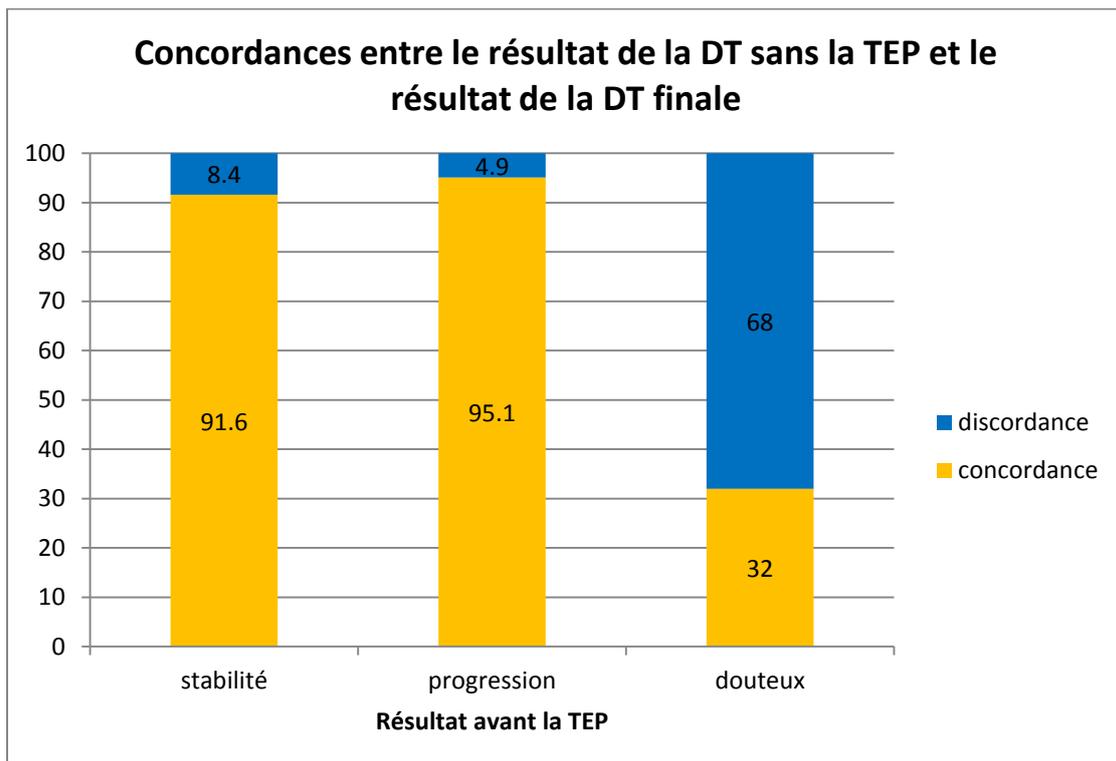
La *Figure 6* illustre les concordances et discordances entre DT avant TEP et DT finale selon le résultat de la DT avant TEP.

La DT avant la TEP annonçait une stabilité pour 215 suivis sur 295 (73%). Pour 197 d'entre eux (91.6%) les résultats lors de la DT finale restaient les mêmes, pour 16 d'entre eux (7.4%) les stabilités devenaient des progressions, et pour 2 d'entre eux (1%), les stabilités devenaient douteuses.

La DT avant la TEP annonçait 61 progressions, pour 58 (95%) d'entre elles ce résultat était concordant avec la DT finale qui annonçait une progression aussi, 3 progressions devenaient des stabilités.

Enfin la DT avant la TEP annonçait un résultat douteux pour 19 suivis, ce résultat restait douteux lors de la DT finale pour 6 d'entre eux (31.5%), 9 devenaient des stabilités, et 4 des progressions.

Figure 6 : Concordances/discordances entre les résultats de la DT sans la TEP et les résultats de la DT finale (TEP prise en compte)



3.4.2. Etude de concordance entre les résultats de TEP seules et les résultats de DT finales

La concordance entre les résultats de TEP seules et les résultats de DT finales était modérée avec un coefficient de concordance kappa estimé à 0.69 [IC (0.55-0.73)].

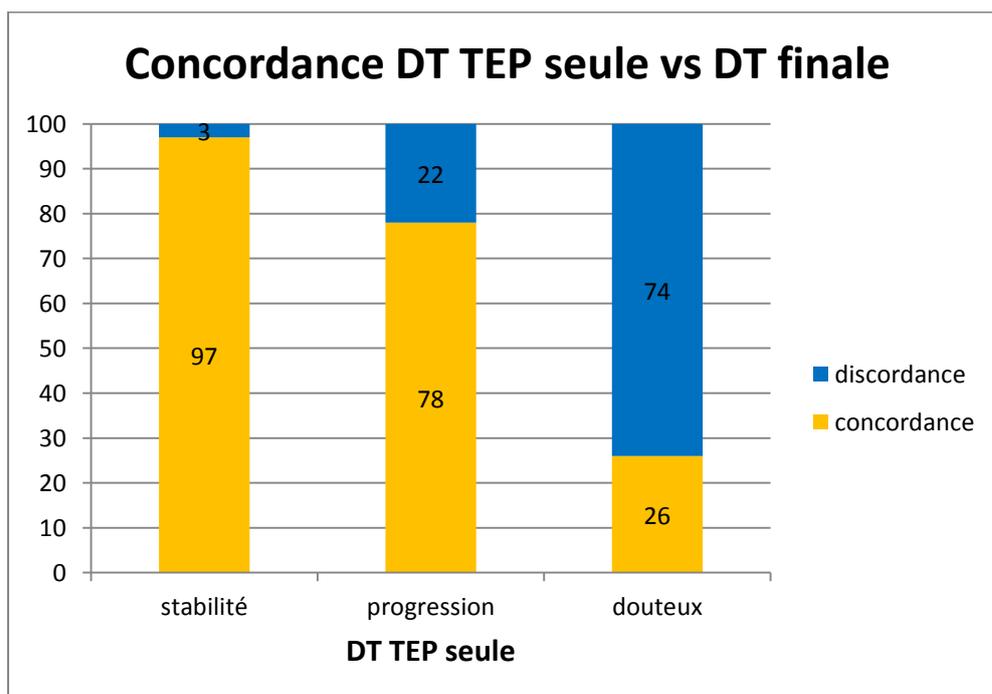
La *Figure 7* illustre des proportions de discordances et concordances entre les deux résultats (des TEP seules et des DT finales) selon le résultat de la TEP seule.

Sur 180 stabilités annoncées en TEP seule, 175 (97%) restaient des stabilités lors de la DT finale, 5 devenaient des progressions.

Sur 88 progressions annoncées en TEP seule, 69 (78%) restaient des progressions lors de la DT finale, 18 d'entre elles devenaient des stabilités, et 1 devenait douteuse.

Sur 27 résultats douteux en TEP, 7 restaient douteux (26%), 16 devenaient des stabilités et 4 devenaient des progressions.

Figure 7 : Concordance entre les résultats des TEP seules avec les résultats de la DT finale



Chez 19 suivis le résultat de la TEP seule annonçait une progression qui n'était pas prise en compte dans la DT finale, 21.6% IC (13.5-31.7) qui annonçait une stabilité (18 suivis) ou un résultat douteux (1 suivi).

Chez 5 suivis 2.8% IC (1-6.4), la TEP seule annonçait une stabilité qui n'était pas prise en compte dans la DT finale qui annonçait alors une progression. Ces progressions étaient des progressions cérébrales.

3.4.3. Recherche de facteurs associés à une discordance entre un résultat de « progression » en TEP par rapport au résultat de la décision thérapeutique finale

Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs associés à une progression en TEP qui ne serait pas prise en compte lors de la décision thérapeutique finale.

Nous avons étudié les différences entre les groupes selon l'histologie, le traitement actuel, le nombre de ligne et le délai depuis le début de la ligne étudiée.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes.

Tableau V : Association entre caractéristiques des suivis et discordance entre un résultat de progression en DT avant TEP et un résultat de stabilité en DT finale

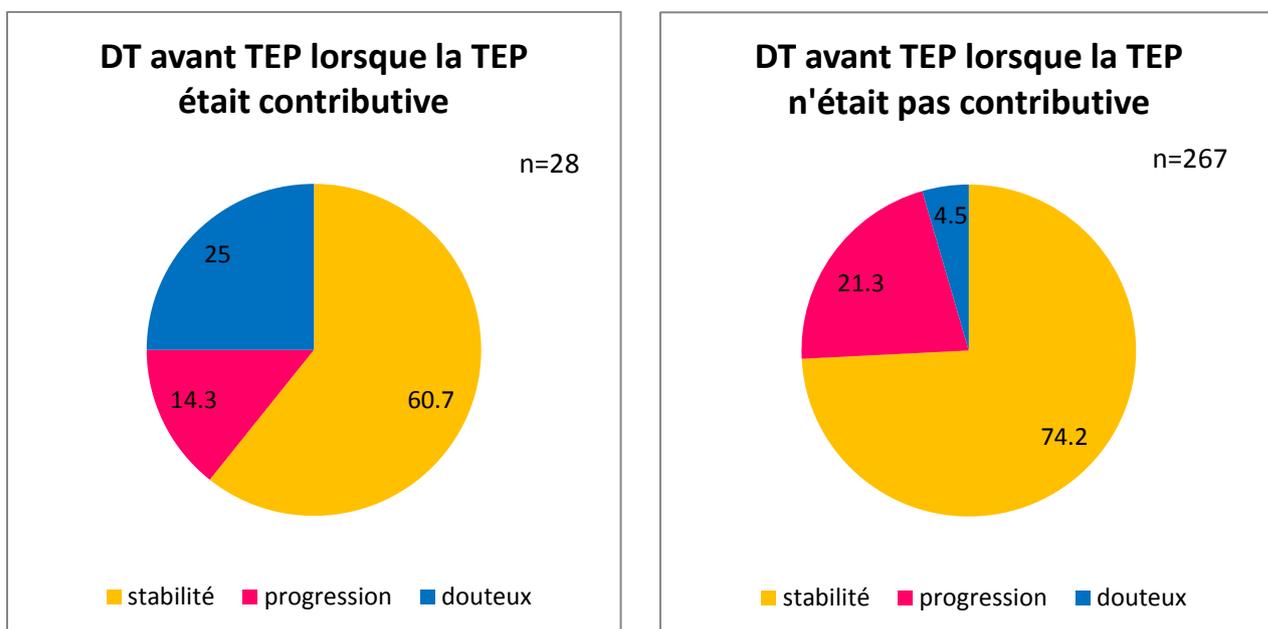
	Pas de discordance	discordance	p
Histologie			0.56
CBNPC non épidermoïdes	48 (69.6)	11 (61.1)	
CBNPC épidermoïdes	10 (14.5)	3 (16.7)	
CPC	7 (10.4)	1 (5.6)	
Mésothéliomes	4 (5.8)	3 (16.7)	
Traitement actuel			0.86
chimiothérapie	45 (65.2)	13 (72.2)	
thérapie ciblée	11 (15.9)	2 (11.1)	
immunothérapie	12 (17.4)	3 (16.7)	
Radio-chimiothérapie concomitante	1 (1.45)	0	
Nombre de ligne (médiane)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.58
Délai début de ligne	125 (72-197)	187 (125-314)	0.22

3.4.4. Recherche d'une association entre le résultat de la décision thérapeutique avant la TEP et le fait le que la TEP soit contributive ou non

Lorsque la TEP était contributive, 60.7% (17 suivis) des résultats des DT avant la TEP étaient des stabilités, 4 suivis (14.3%) étaient des progressions et 7 suivis (25%) étaient douteux.

Lorsque la TEP n'avait pas été contributive, 198 suivis (74.2%) étaient des stabilités avant la TEP, 57 suivis (21.3%) étaient des progressions, et 12 suivis (4.5%) étaient douteux avant la TEP.

Figure 8 : Pourcentage de stabilité, progression, douteux lors de la DT avant la TEP en fonction du statut TEP contributive ou non à la fin



3.4.5. Recherche d'une association entre les résultats de la décision thérapeutique avant la TEP et sa contribution

Il existait un lien significatif entre le résultat de la décision thérapeutique avant la TEP et sa contribution ($p=0.0026$).

La TEP avait plus de probabilité d'être contributive lorsque la décision thérapeutique avant la TEP annonçait un résultat douteux que lorsqu'elle annonçait une progression (OR = 8.45 IC [1.99 ; 35.93]) ou que lorsqu'elle annonçait une stabilité (OR= 6.95 IC [2.24 ; 21.40]).

3.5. Autres anomalies détectées par la TEP

Pour 6 suivis, la TEP a mis en évidence une autre anomalie sans rapport avec la néoplasie pulmonaire, il s'agissait d'un nodule thyroïdien finalement dystrophique et bénin, un cancer ORL synchrone découvert sur une hyperfixation de corde vocale, un carcinome du sein, une néoplasie œsophagienne synchrone, une fixation sigmoïdienne finalement bénigne après biopsie et une lésion cutanée révélant finalement un kyste épidermique après biopsie.

4. Discussion

4.1. Principaux résultats.

La TEP était contributive et changeait la décision finale pour 9.5% des suivis. Elle permettait le plus souvent d'affirmer une progression (dans 75% des cas), la plupart du temps sur l'apparition de nouvelles lésions non visualisées en scanner (76% des progressions affirmées par la TEP). La plupart des lésions découvertes étaient osseuses (6 sur 16). Elle occasionnait un changement de traitement dans 5.7% des cas (17 suivis).

La TEP changeait la décision d'une progression pour une stabilité dans seulement 2.3% des suivis (7 suivis). Sur ces 7 suivis pour lesquels la TEP affirmait une stabilité, le scanner thoracique affirmait une progression initialement pour seulement 3 d'entre eux (1% des suivis totaux). Pour les 4 suivis restant le résultat de scanner thoracique était douteux sur une progression et la TEP infirmait cette progression. Pour 19 suivis la TEP annonçait une progression non prise en compte dans la DT finale qui elle annonçait une stabilité. Par ailleurs, pour 5 suivis la TEP annonçait une stabilité alors que la DT finale aboutissait à une progression, ces situations étaient liées à des progressions cérébrales, l'évaluation cérébrale n'étant pas réalisable en TEP.

Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs cliniques ou de caractéristiques de suivis associés à une TEP contributive ou non.

Par contre nous avons montré que la TEP avait une plus grande probabilité d'être contributive lorsque les résultats couplés du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale étaient douteux.

4.2. Quelques situations particulières

4.2.1. Progression TEP non prise en compte en DT finale

Il arrivait qu'une progression en TEP seule par majoration de la fixation de l'ensemble des lésions ne soit pas prise en compte lorsque les résultats du scanner thoracique étaient non équivoques pour une stabilité en répondant aux critères RECIST 1.1. Nous n'avons pas recueilli les données des bilans de réévaluation suivants pour les suivis en question, ceci nous aurait permis de voir si la progression en TEP initialement était confirmée lors du bilan suivant.

L'hypothèse serait que les suivis pour lesquels la progression en TEP n'étaient pas prise en compte initialement deviennent peut être de réelles progressions lors du bilan suivant. Ces données seraient en accord avec les quelques études ayant évaluées le rôle de facteur prédictif de réponse à la chimiothérapie des TEP réalisées précocement (23) (24) (25).

Concrètement parmi ces progressions en TEP non prises en compte lors de la DT finale, il s'agissait pour 6 des suivis de « pseudo-progression » sous immunothérapie. Elles correspondaient à 10% des suivis évaluant l'immunothérapie. Ce concept de pseudo-progression est bien décrit dans la littérature et concerne habituellement 5.7% des suivis sous immunothérapie (34). L'explication physiopathologique réside dans le fait que le mécanisme anti-tumoral de l'immunothérapie repose sur l'induction d'une réponse inflammatoire grâce notamment à l'action cytotoxique des lymphocytes T. La tumeur est infiltrée par les cellules immunitaires et l'inflammation locale qui en découle peut se traduire dans certains cas par une augmentation transitoire du volume tumoral. Il en résulte un aspect de possible « pseudo » progression morphologique et métabolique. Il existe des critères spécifiques scannographiques pour faire la différence, ce qui n'est pas le cas pour l'interprétation des TEP. L'évaluation de la réponse à l'immunothérapie en TEP peut donc être biaisée par ces pseudo-progressions.

4.2.2. Progressions non sanctionnées d'un changement de traitement

Pour 4 suivis pour lesquels la TEP avait permis d'affirmer une progression, cette progression n'occasionnait pas de changement de traitement, ces 4 cas étaient des progressions lentes sous thérapies ciblées. Dans la littérature, il est parfois recommandé de ne pas changer le traitement dans les situations où la progression est lente, en raison du risque de progression plus rapide en cas de changement de ligne pour une chimiothérapie standard, qui sera souvent moins efficace que la thérapie ciblée initiale (35).

4.2.3. Autres anomalies détectées par la TEP

Elles concernent 2% de nos suivis, et sont décrites dans la littérature. En effet Agress et al. dans une étude publiée en 2014 ont étudié la fréquence de ces anomalies lors de TEP réalisées dans le cadre de cancers tout organe confondu, ils ont mis en évidence 58 anomalies sur 1750 examens réalisés (3%). Les anomalies en question concernaient le côlon, les seins, l'utérus, la vessie, le larynx, la thyroïde et les os. Pour 71% d'entre elles il s'agissait de lésions malignes ou pré-malignes sans lien avec la tumeur primitive (36). Dans notre étude ces anomalies ont entraîné la réalisation d'examens complémentaires parfois invasifs, qui dans 50% des cas mettaient en évidence une lésion finalement bénigne. Le point positif en cas de dépistage inopiné de ces lésions malignes sans rapport avec la néoplasie est de pouvoir traiter un cancer synchrone à un stade pré clinique. Cependant le bénéfice en termes de survie et de qualité de vie est discutable chez les patients de notre étude à savoir des patients métastatiques ou localement avancés ne bénéficiant plus d'un projet curatif.

4.3. Forces et faiblesses

Notre étude est originale du fait de son design et de son objectif principal qui était d'évaluer la contribution de la TEP dans la prise de décision thérapeutique lorsqu'elle était réalisée de manière contemporaine au scanner thoracique et à l'imagerie cérébrale.

Son caractère prospectif et le nombre important de patients a permis de réaliser une étude représentative de la pratique clinique courante et d'obtenir une population extrapolable à la population oncologique suivie en hôpital de jour. En effet notre échantillon de patient regroupe 71% d'adénocarcinomes, avec respectivement 21% de mutations KRAS, 17% de mutations EGFR et 9.5% de réarrangements ALK. Ces chiffres ne sont pas éloignés de ceux de l'étude publiée par Barlesi et al. qui ont évalué la proportion d'anomalies moléculaires chez les patients atteints de cancers pulmonaires en France, ils retrouvaient 76% EGFR (37). Notre population présentait un taux de patients présentant un réarrangement ALK ou une mutation EGFR plus élevé (9.5% contre 5% et 17% contre 11% respectivement). Cette différence peut s'expliquer par un effet centre d'une part, et par une plus longue survie et survie sans progression de ces patients, qui pourrait entraîner leur sur-représentation parmi les patients bénéficiant d'une évaluation tumorale.

Toutes les imageries ont été réalisées au CHRU de Lille ce qui a permis une reproductibilité des interprétations des examens et une comparaison optimale entre les suivis. Toutefois, les examens d'imagerie tout comme la décision thérapeutique n'ont pas été réalisés par la même personne à chaque fois et deux tomographes différents ont été utilisés pour la réalisation des TEP sur la période d'inclusion de 18 mois.

Les analyses statistiques ont pris en compte le fait que plusieurs suivis correspondaient parfois au même patient ce qui a permis d'éviter un biais de confusion dans l'interprétation de nos résultats.

Enfin les évaluateurs ont pris leur première décision thérapeutique avec les résultats du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale en aveugle du résultat de la TEP. Ceci nous a permis d'extrapoler nos résultats à ceux que nous aurions obtenu sans réaliser de TEP.

Nous avons montré que la TEP avait plus de chance d'être contributive lorsque le résultat du scanner thoracique couplé à l'imagerie cérébrale était douteux. Les résultats douteux représentaient une proportion non négligeable de notre échantillon. Ces décisions thérapeutiques « douteuses » étaient prises par des cliniciens, et n'étaient pas exemptes d'une certaine subjectivité, il faut donc les interpréter avec prudence. En effet, il arrivait que le résultat du scanner par le radiologue annonce une progression, non prise en compte lors de la décision thérapeutique avant la TEP par le clinicien. Dans ces situations les cliniciens jugeaient la situation douteuse.

Un autre point à soulever concerne les détections de métastases osseuses. Leur présence est connue pour être un facteur de mauvais pronostic chez les patients en raison des complications qu'elles occasionnent telles que les fractures pathologiques, les compressions médullaires et l'hypercalcémie (38).

La TEP, grâce à son évaluation de la base du crâne aux permet le dépistage des métastases osseuses de manière précoce et permet ainsi d'éviter un diagnostic tardif à l'occasion d'un tableau clinique de complication. Notre étude a évalué la contribution de la TEP dans la prise de décision concernant la stabilité ou la progression et était considérée contributive lorsque la TEP changeait cette décision, les suivis pour lesquels la TEP permettait de dépister des lésions osseuses non visualisées en scanner n'ont par conséquent par été pris en compte comme étant contributifs lorsque le couple « scanner thoracique et imagerie cérébrale » mettait déjà en évidence une progression.

Hors, dépister rapidement les métastases osseuses chez ces patients améliore leur qualité de vie en prévenant l'apparition de complications potentiellement graves (39). En effet dans l'étude d'Ulas et al. publiée en janvier 2016, la survie globale des patients atteints de cancers bronchiques et ayant présenté des complications osseuses telles qu'hypercalcémie, compression médullaire ou fracture pathologique était plus basse que les patients n'ayant pas présenté de complications osseuses (survie globale à 7 mois versus 12 mois) (40). L'une des hypothèses est que nous avons potentiellement sous-estimé la proportion des TEP contributive en ne prenant pas en compte la contribution dans la prise en charge ultérieure notamment des métastases osseuses. Il n'y a pas de données

dans la littérature mettant en évidence une amélioration de la survie globale des patients atteints de cancers pulmonaires métastatiques bénéficiant d'une TEP dans le cadre d'un diagnostic précoce des métastases osseuses.

4.4. Perspectives

Dans notre étude, la TEP apportait une contribution dans 9.5% des cas pour l'évaluation de la réponse thérapeutique des patients sous traitement couplée au scanner thoracique et à l'imagerie cérébrale.

Nos résultats montrent que la TEP dans notre échantillon de suivis a dans la plupart des cas permis d'affirmer une progression plutôt que de l'infirmier, le plus souvent en raison de la découverte de métastases à distance, le plus souvent osseuses. Néanmoins la proportion de suivis concernés est faible.

Le risque de passer à côté d'une stabilité lorsque le résultat du scanner couplé à celui de l'imagerie cérébrale annonce une progression est faible, cependant gardons à l'esprit que conclure à tort à une progression entraînerait un changement de traitement qui était efficace pour un autre traitement potentiellement inefficace et non dépourvu d'effets indésirables. Par ailleurs, le risque de conclure à tort à une stabilité alors que le patient progresse est lui aussi faible en terme de pourcentage. Cependant conclure à tort à une stabilité alors que le patient progresse l'exposerait à poursuivre des traitements toxiques et inefficaces pouvant être responsables d'une progression tumorale plus importante occasionnant des complications telles que la découverte de métastases à un stade clinique potentiellement responsables d'une altération de la qualité de vie comme c'est le cas des métastases osseuses.

La TEP avait donc plus de chance d'être contributive lorsque le résultat du scanner thoracique couplé à l'imagerie cérébrale était douteux.

Les décisions douteuses avant la TEP étaient liées soit à la présence d'une atélectasie, d'un infiltrat parenchymateux, d'une majoration d'un épanchement

pleural connu, d'une majoration d'une lésion non cible sans majoration de lésions cibles rendant difficile l'interprétation de la réponse selon les critères RECIST 1.1.

Ces résultats suggèrent qu'il pourrait être pertinent de réaliser la TEP uniquement en cas de résultat « douteux » sur les imageries précédentes.

À l'avenir, nous pourrions envisager de ne plus proposer de TEP de manière systématique à cette population de patients, et de la proposer uniquement lorsque les résultats couplés du scanner thoracique et de l'imagerie cérébrale sont douteux. Ceci impliquerait de réaliser la TEP après le scanner thoracique et l'imagerie cérébrale, ce qui pose le problème de son accessibilité. La demande de TEP n'interviendrait que secondairement, ce qui pourrait retarder la poursuite du traitement (en cas d'infirmité de la progression) ou le changement de traitement (en cas de confirmation de la progression).

Par ailleurs, nous perdrons l'intérêt de la TEP dans le dépistage des lésions secondaires osseuses et cela entraînerait potentiellement une majoration des complications liées aux métastases osseuses dans le cas où elles ne seraient plus diagnostiquées qu'à un stade symptomatique.

Enfin l'impact psychologique sur les patients lors de la réalisation d'un examen d'imagerie supplémentaire n'est pas négligeable et doit être pris en compte, d'autant plus chez les patients suivis pour une néoplasie (réalisation de bilan de réévaluation tous les 2 à 3 mois). Le stress engendré par l'attente des résultats et durant la réalisation de l'examen est réel.

Cela dit, étant donné que les TEP sont couplées à une imagerie morphologique depuis 2009, on pourrait imaginer une étude évaluant les différentes performances lors de la décision thérapeutique et de l'évaluation de la réponse au traitement du couple TEP/imagerie cérébrale par rapport au couple scanner thoracique/imagerie cérébrale.

5. Conclusion

La TEP est un examen dont les indications sont florissantes actuellement. L'un des avantages est qu'elle n'entraîne pas d'injection de produit de contraste néphrotoxique comme le scanner thoracique. Cependant elle est coûteuse et met parfois en évidence des anomalies sans rapport avec le néoplasie en question.

La TEP était contributive dans 9.5% des cas dans la prise de décision thérapeutique chez nos patients dans le cadre du bilan d'évaluation d'efficacité d'un traitement par chimiothérapie, immunothérapie ou thérapie ciblée.

Pouvons-nous considérer la TEP inutile dans tous les cas où la décision thérapeutique avant la TEP n'est pas douteuse ? Nous ne sommes pas en mesure de répondre à cette question actuellement. Cependant, étant donné le coût élevé de cet examen, les contraintes qu'entraînent la réalisation d'un examen supplémentaire pour le patient, les bénéfices modérés chez les patients pour qui la décision thérapeutique a été rectifiée, il semblerait pertinent de mieux sélectionner les patients qui en tireront un bénéfice. Sur quels critères ? Notre étude apporte une première réponse : les situations douteuses.

Bibliographie

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, et al.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893–2917
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374–1403
3. Quoix E, Lemarié E: Épidémiologie du cancer bronchique primitif : aspects classiques et nouveautés. *Rev Mal Respir* 2011; 28:1048–1058
4. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al.: Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique* 2008; 56:159–175
5. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al.: The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706–714
6. Warburg O: THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *J Gen Physiol* 1927; 8:519–530
7. Vaylet F, Bonardel G, Salles Y, et al.: La tomographie par émission de positons au 18Fluoro-deoxy-glucose (18FDG-TEP) et le bilan initial du cancer bronchique [Internet]. *Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues0761842500226-C243* 2008; [cited 2017 May 25] Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/157299/resultatrecherche/1>
8. Groheux D, Hindié E, Trédaniel J, et al.: TEP-TDM pour l'exploration du nodule pulmonaire solitaire : acquis et perspectives [Internet]. *Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues07618425002600101041* 2009; [cited 2017 May 30] Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/237460/resultatrecherche/1>
9. Pieterman RM, van Putten JWG, Meuzelaar JJ, et al.: Preoperative Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Positron-Emission Tomography. *N Engl J Med* 2000; 343:254–261
10. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al.: Noninvasive Staging of Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2007; 132:178S–201S
11. Quéré G, Abgral R, Palard X, et al.: TEP/TDM et cancer pulmonaire : indications et perspectives. *Médecine Nucl* 2013; 37:313–319
12. Mac Manus MP, Hicks RJ, Ball DL, et al.: F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography staging in radical radiotherapy candidates with nonsmall cell lung carcinoma: powerful correlation with survival and high impact on treatment. *Cancer* 2001; 92:886–895

13. Arrivé L: Tomographie par émission de positons et amélioration de la survie de patients porteurs de carcinome bronchique : l'effet Will Rogers revisité [Internet]. *Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues02210363009011-C11677* 2009; [cited 2017 Jun 15] Available from: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/231578/resultatrecherche/1>
14. Hellwig D, Gröschel A, Graeter TP, et al.: Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33:13–21
15. AL-Jahdali H, Khan AN, Loutfi S, et al.: Guidelines for the role of FDG-PET/CT in lung cancer management. *J Infect Public Health* 2012; 5:S35–S40
16. Patz EF, Lowe VJ, Hoffman JM, et al.: Persistent or recurrent bronchogenic carcinoma: detection with PET and 2-[F-18]-2-deoxy-D-glucose. *Radiology* 1994; 191:379–382
17. Mac Manus MP, Hicks RJ, Matthews JP, et al.: Positron Emission Tomography Is Superior to Computed Tomography Scanning for Response-Assessment After Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:1285–1292
18. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, et al.: Primary Tumor Standardized Uptake Value (SUVmax) Measured on Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Systematic Review and Meta-Analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008; 3:6–12
19. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, et al.: Prognostic Importance of the Standardized Uptake Value on ¹⁸F-Fluoro-2-Deoxy-Glucose–Positron Emission Tomography Scan in Non–Small-Cell Lung Cancer: An Analysis of 125 Cases. *J Clin Oncol* 1999; 17:3201–3206
20. Tann M, Sandrasegaran K, Winer-Muram HT, et al.: Can FDG-PET be used to predict growth of stage I lung cancer? *Clin Radiol* 2008; 63:856–863
21. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, et al.: Assessment of Tumor Size Reduction Improves Outcome Prediction of Positron Emission Tomography/Computed Tomography After Chemotherapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32:1776–1781
22. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al.: Whole-Body Positron Emission Tomography Using ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose for Posttreatment Evaluation in Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma Has Higher Diagnostic and Prognostic Value Than Classical Computed Tomography Scan Imaging. *Blood* 1999; 94:429–433
23. Banna GL, Anile G, Russo G, et al.: Predictive and Prognostic Value of Early Disease Progression by PET Evaluation in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology* 2017; 92:39–47

24. Takahashi R, Hirata H, Tachibana I, et al.: Early [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography at Two Days of Gefitinib Treatment Predicts Clinical Outcome in Patients with Adenocarcinoma of the Lung. *Clin Cancer Res* 2012; 18:220–228
25. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, et al.: Positron Emission Tomography in Non–Small-Cell Lung Cancer: Prediction of Response to Chemotherapy by Quantitative Assessment of Glucose Use. *J Clin Oncol* 2003; 21:2651–2657
26. Yoon DH, Baek S, Choi C-M, et al.: FDG-PET as a Potential Tool for Selecting Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Who May Be Spared Maintenance Therapy after First-Line Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17:5093–5100
27. Aktan M, Koc M, Kanyilmaz G, et al.: Prognostic value of pre-treatment 18F-FDG-PET uptake in small-cell lung cancer [Internet]. *Ann Nucl Med* 2017; [cited 2017 May 25] Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12149-017-1178-z>
28. Gerbaudo VH, Mamede M, Trotman-Dickenson B, et al.: FDG PET/CT patterns of treatment failure of malignant pleural mesothelioma: relationship to histologic type, treatment algorithm, and survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38:810–821
29. Toffart AC, Moro-Sibilot D, Couraud S, et al.: Validation des critères RECIST chez des patients porteurs d'un cancer bronchique traités par chimiothérapie. *Rev Mal Respir* 2014; 31:A27
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.: New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228–247
31. Tacelli N, Santangelo T, Scherpereel A, et al.: Perfusion CT allows prediction of therapy response in non-small cell lung cancer treated with conventional and anti-angiogenic chemotherapy. *Eur Radiol* 2013; 23:2127–2136
32. Nishino M: Immune-related response evaluations during immune-checkpoint inhibitor therapy: establishing a “common language” for the new arena of cancer treatment [Internet]. *J Immunother Cancer* 2016; 4[cited 2017 May 26] Available from: <http://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-016-0134-0>
33. Young H, Baum R, Cremerius U, et al.: Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer* 1999; 35:1773–1782
34. Chiou VL, Burotto M: Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2015; 33:3541–3543

35. Oxnard GR, Morris MJ, Hodi FS, et al.: When Progressive Disease Does Not Mean Treatment Failure: Reconsidering the Criteria for Progression. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1534–1541
36. Agress H, Cooper BZ: Detection of Clinically Unexpected Malignant and Premalignant Tumors with Whole-Body FDG PET: Histopathologic Comparison. *Radiology* 2004; 230:417–422
37. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, et al.: Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet* 2016; 387:1415–1426
38. Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, et al.: The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2015; 89:197–202
39. Katakami N, Kunikane H, Takeda K, et al.: Prospective Study on the Incidence of Bone Metastasis (BM) and Skeletal-Related Events (SREs) in Patients (pts) with Stage IIIB and IV Lung Cancer—CSP-HOR 13. *J Thorac Oncol* 2014; 9:231–238
40. Ulas A, Bilici A, Durnali A, et al.: Risk factors for skeletal-related events (SREs) and factors affecting SRE-free survival for nonsmall cell lung cancer patients with bone metastases. *Tumor Biol* 2016; 37:1131–1140

Annexe 1 : Classification TNM des cancers pulmonaires selon “The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol* 2007”(5)

T (Primary Tumor)	
TX	Primary tumor cannot be assessed, or tumor proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i. e., not in the main bronchus) ³
T1a	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension
T1b	Tumor > 2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension
T2	Tumor > 3 cm but ≤ 7 cm or tumor with any of the following features (T2 tumors with these features are classified T2a if ≤ 5 cm) Involves main bronchus, ≥ 2 cm distal to the carina Invades visceral pleura Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
T2a	Tumor > 3 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T2b	Tumor > 5 cm but ≤ 7 cm in greatest dimension
T3	Tumor > 7 cm or one that directly invades any of the following: chest wall (including superior sulcus tumors), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium; or tumor in the main bronchus < 2 cm distal to the carina ³ but without involvement of the carina; or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung or separate tumor nodule(s) in the same lobe
T4	Tumor of any size that invades any of the following: mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina; separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe
N (Regional Lymph Nodes)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)

M (Distant Metastasis)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural nodules or malignant pleural (or pericardial) effusion ^b
M1b	Distant metastasis

^a The uncommon superficial spreading tumor of any size with its invasive component limited to the bronchial wall, which may extend proximally to the main bronchus, is also classified as T1.

^b Most pleural (and pericardial) effusions with lung cancer are due to tumor. In a few patients, however, multiple cytopathologic examinations of pleural (pericardial) fluid are negative for tumor, and the fluid is nonbloody and is not an exudate. Where these elements and clinical judgment dictate that the effusion is not related to the tumor, the effusion should be excluded as a staging element and the patient should be classified as T1, T2, T3, or T4.

Occult Carcinoma	TX	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1a, b	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stage IIIB	T4	N2	M0
	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1a, b

Annexe 2: Questionnaire rempli par les évaluateurs lors des évaluations de décisions thérapeutiques

Protocole d'Évaluation prospective de la TEP dans la prise en charge des patients en cours de chimiothérapie

Nom du patient

Date de la DT

DT sans la TEP :

Progression : OUI NON

Douteuse

DT avec la TEP :

Progression OUI NON

Douteuse

Influence de la TEP dans la stratégie de prise en charge du médecin :

OUI

Métastase non détectée par le TDM

Métastase non détectée par le radiologue

Progression de la tumeur primitive en TEP mais douteuse en TDM

Progression de lésion douteuse en TDM mais fixant en TEP

Autre :

NON

AUTEUR : Nom : Chuffart

Prénom : Céline

Date de Soutenance : 30 juin 2017

Titre de la Thèse : Évaluation de la contribution de la TEP au 18-FDG lors de la prise de décision thérapeutique au cours des réévaluations de traitement des patients atteints de cancers pulmonaires.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *DES de Pneumologie*

Mots-clés : TEP, contribution, réévaluations, cancers pulmonaires

Résumé :

Contexte : La Tomographie par Émissions de Positons est recommandée lors du diagnostic et du bilan d'extension des néoplasies pulmonaires. Elle n'est pour l'instant pas recommandée lors des réévaluations de traitement des patients atteints de stades localement avancés ou métastatiques.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique afin d'évaluer la contribution de la TEP lors de ces réévaluations, en considérant qu'elle était *contributive* lorsqu'elle amenait à un changement dans la décision qui définissait les différents statuts de « progression » ou de « stabilité » par rapport au résultat du scanner thoracique couplé à l'imagerie cérébrale. Les évaluations de décisions étaient initialement prises en aveugle du résultat de la TEP qui n'était visualisé qu'après.

Résultats : Nous avons inclus 295 suivis chez 198 patients en 18 mois. La TEP était contributive dans 9.5% des suivis si l'on s'en tenait au changement de décision, dans 7% des cas elle affirmait une progression et dans 5.7% des cas elle amenait à un changement de traitement. Le plus souvent elle affirmait une progression par apparition de métastases non visualisées en scanner. Nous avons mis en évidence que la TEP avait plus de probabilités d'être contributive lorsque la décision thérapeutique après résultat du scanner thoracique couplé à l'imagerie cérébrale et avant la TEP était douteux, différence que l'on ne mettait pas en évidence lorsque la décision avant la TEP annonçait une stabilité ou une progression.

Conclusion : La contribution de la TEP lors de l'évaluation de la réponse thérapeutique est modérée lorsqu'elle est réalisée en association au scanner thoracique et à l'imagerie cérébrale. Ces résultats posent la question de la place de la TEP dans cette évaluation, qui pourrait alors être réalisée soit en remplacement, soit en complément du scanner et de l'imagerie cérébrale en cas de résultat douteux.

Composition du Jury :

Président : Pr. Arnaud Scherpereel

Assesseurs : Dr C.Foucher-Hossein, Dr G.Petyt, Dr F.Wallyn, Pr. A.Cortot