



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude préliminaire de la réponse osseuse scannographique et métabolique
des patients avec cancer du poumon non à petites cellules avec altération
moléculaire et métastases osseuses traités par thérapie ciblée**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 2 octobre 2018 à 18h
au Pôle Formation
Par Guillaume PAMART

JURY

Président :

Monsieur le Professeur A. Scherpereel

Assesseurs :

Monsieur le Professeur A. Cortot

Madame le Professeur A. Cotten

Monsieur le Docteur G. Petyt

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur M.-H. Vieillard

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

Sommaire

Sommaire	1
Résumé	2
Introduction	3
1. Cancer du poumon.....	3
2. Altérations moléculaires dans le cancer du poumon non à petites cellules.....	6
3. Métastases osseuses	10
4. Evaluation de la réponse tumorale.....	13
5. Objectifs.....	14
Matériel et méthodes	15
1. Plan expérimental	15
2. Définition de la population	15
3. Données recueillies	16
4. Recherche des altérations moléculaires	16
5. Analyse de la réponse métabolique	17
6. Analyse de la réponse radiologique.....	18
7. Considérations éthiques	21
8. Analyses statistiques.....	21
Résultats	22
1. Population étudiée	22
2. Cancer du poumon avec réarrangement ALK	25
3. Cancer du poumon avec mutation EGFR	30
Discussion.....	43
1. Patients avec réarrangement ALK.....	43
2. Patients avec mutation du gène EGFR	43
3. Limites	47
Conclusion.....	49
Annexes	50
1. Evaluation de la réponse tumorale métabolique globale (Critères PERCIST v1.0)..	50
2. Evaluation de la réponse tumorale radiologique osseuse (Critères MDA)	51
3. Caractéristiques radiologiques et métaboliques des patients et des lésions cibles	52
Bibliographie.....	63

Résumé

Introduction

Les cancers du poumon avec mutation du gène EGFR et avec réarrangement du gène ALK sont actuellement ceux avec les médianes de survie globale les plus longues depuis l'introduction de traitement par thérapie ciblée. Le cancer du poumon est le 3^{ème} pourvoyeur de métastases osseuses avec la survenue de complications pouvant altérer la qualité de vie des patients. Le but de cette étude est de décrire la réponse radiologique et métabolique des patients avec altération moléculaire sous thérapie ciblée (TKI).

Matériel

Etude observationnelle de cohorte, constituée rétrospectivement, bicentrique à partir des données de suivi des patients. L'analyse métabolique en TEP-TDM des métastases osseuses, par les critères PERCIST, à l'introduction du TKI et à 3 mois a été réalisée en aveugle de l'analyse radiologique sur TDM par le critère de réponse osseuse du MD Anderson (MDA).

Résultats

50 patients inclus (38 EGFR et 12 ALK) d'âge moyen 62 ans au diagnostic, 63% de femmes, 71% de non-fumeurs. Pour les 12 patients ALK, 60% des métastases osseuses (MO) sont ostéocondensantes à l'introduction du TKI (31 MO analysées) et ont évolué en taille à 3 mois selon le MDA (22,8 mm versus 29,7 mm, $p < 10^{-3}$). A 3 mois, selon le MDA, 42% des patients sont en progression (P) et 42% en stabilité (S). Pour les 6 patients ALK avec TEP, 50% de réponse complète (RC) selon PERCIST osseux à 3 mois. Pour les 38 patients EGFR, 40% des lésions sont ostéolytiques (97 MO analysées), 21% ostéocondensantes, 10% mixtes et 28% non visualisable à l'initiation du traitement. Selon le MDA, la taille des lésions a augmenté à 3 mois (24,6mm versus 34,0mm, $p < 10^{-3}$) mais 66% des lésions évoluent vers une condensation. A 3 mois selon le MDA, 22 patients sont en réponse partielle (RP), 8 patients en P (dont 3 fractures) et 8 en S. Les patients en RP avaient une médiane de survie plus longue que les autres patients (44,5 mois versus 35,2 mois, $p = 0,047$). Durant le suivi, 14 patients EGFR (46%) ont eu un événement osseux avec un délai médian d'apparition de 30 mois. Parmi les 19 patients avec TEP, 9 patients (47%) ont eu une RC à 3 mois selon le critère PERCIST osseux. La SUV_{peak} résiduelle maximale des lésions osseuses, la somme des volumes métaboliques osseux et de la glycolyse lésionnelle totale étaient significativement diminués à 3 mois ($p < 10^{-3}$).

Conclusion

Les patients mutés EGFR présentent un profil osseux différent des patients réarrangés ALK avec une prédominance de lésions ostéolytiques et une réponse ostéoblastique sous traitement par thérapie ciblée.

Mots-clés : Cancer du poumon ; Mutation EGFR ; Réarrangement ALK ; TDM ; TEP-TDM

Introduction

1. Cancer du poumon

a. Epidémiologie

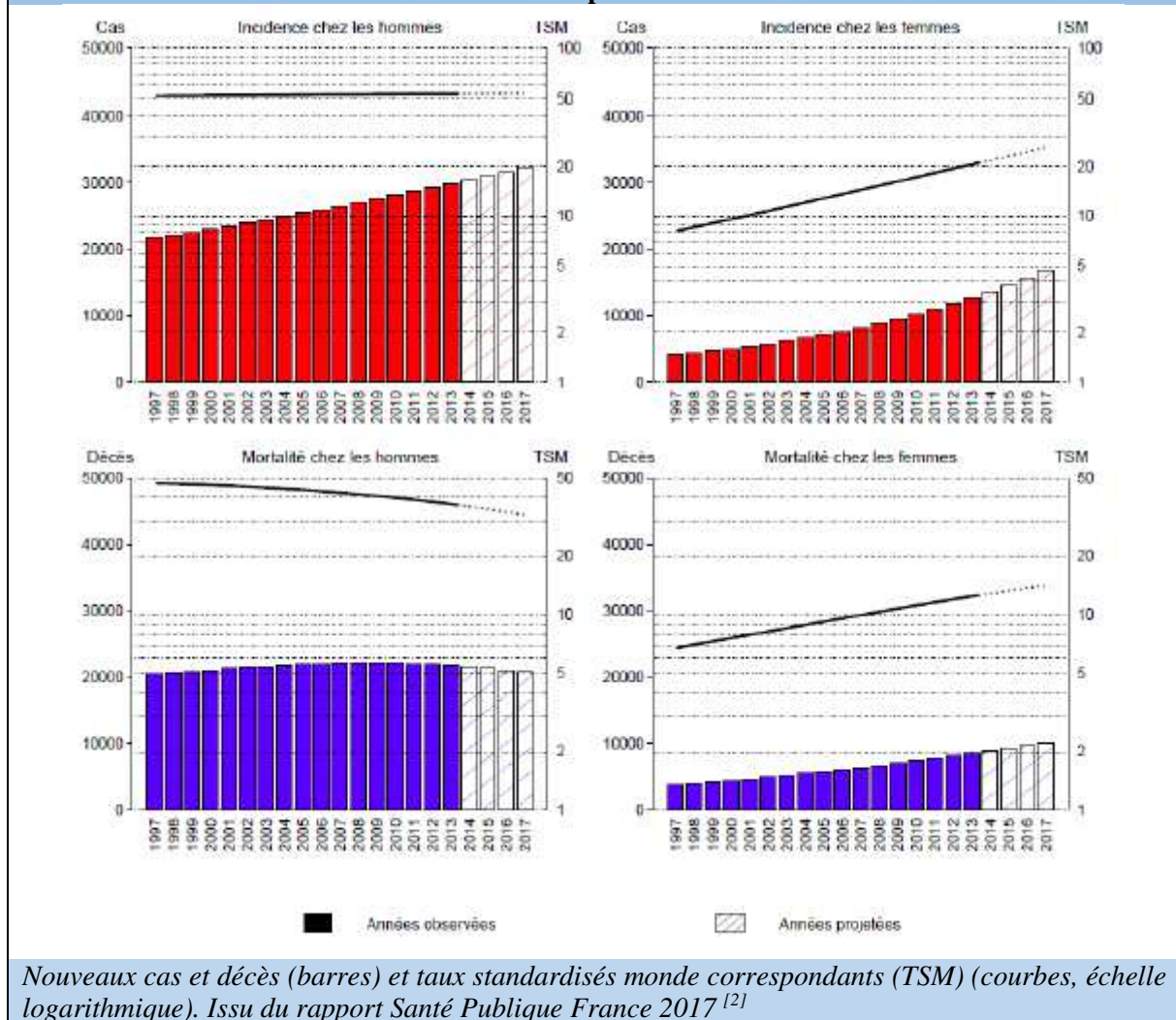
Selon le rapport de l'*International Agency for Research on Cancer* (IARC) de 2017^[1], le cancer du poumon est le cancer le plus répandu dans le monde depuis plusieurs décennies. En 2012, 1,8 millions nouveaux cas estimés ont été diagnostiqués (12,9% des nouveaux cancers) dont 58% dans les pays en voie de développement. Il reste le 1^{er} cancer dans le monde avec 1,20 millions de nouveaux cas (16,7% des nouveaux cancers) et il représente aussi la 1^{ère} cause de décès par cancer dans le monde avec 1,59 millions de décès estimés en 2012 (19,4% des décès par cancer).

Selon le rapport de Santé Publique France de 2017^[2] (**Figure 1**), le cancer du poumon représente en France environ 49 000 nouveaux cas en 2017 (projections) dont près de 32 300 chez l'homme (2^{ème} rang) et 16 800 chez la femme (3^{ème} rang). Près de 7 cas sur 10 (70% chez l'homme et 67% chez la femme) surviennent dans la tranche d'âge de 50 à 74 ans. Le taux d'incidence est en 2017 (projections) de 53,7 pour 100 000 hommes et de 25,8 pour 100 000 femmes. Chez les hommes, ce taux est quasiment stable depuis 1980 avec une faible augmentation de 0,1% par an entre 1980 et 2012. En revanche, ce taux augmente fortement de 5,3% par an chez les femmes entre 1980 et 2012^[3].

Avec environ 31 000 décès en 2017 (projections), dont près de 21 000 chez l'homme et 9 000 chez la femme, le cancer du poumon se situe au 1^{er} rang des décès par cancer chez l'homme et au 2^{ème} rang chez la femme en France. Le taux de mortalité en 2017 (projections) est de 32,6 décès pour 100 000 hommes et de 14,1 pour 100 000 femmes. Chez l'homme, le taux de mortalité diminue de 0,5% par an entre 1980 et 2012 et augmente de 3,7% par an chez la femme sur la même période^[3]. Cette dichotomie homme-femme est liée à l'évolution des habitudes tabagiques qui ont évoluées au cours du temps : en effet, la consommation de tabac s'est stabilisée puis a diminuée chez l'homme alors qu'elle ne fait qu'augmenter chez la femme.

Selon le rapport de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) de 2016^[4], la survie à 5 ans du cancer du poumon en France est estimée à 1 patient sur 7 diagnostiqué entre 2005 et 2010 (17%). La survie après 10 ans est estimée à 1 patient sur 10 diagnostiqué entre 1999 et 2004 (10%).

Figure 1 : Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du poumon chez l'homme et chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine



b. Diagnostic

Les signes cliniques pouvant faire suspecter un cancer bronchique sont peu spécifiques : signes généraux (comme l'amaigrissement, l'altération de l'état général,...), manifestations respiratoires (comme la toux, la dyspnée, la douleur thoracique, l'hémoptysie,..), symptômes liés aux lésions secondaires (troubles neurologiques, douleurs osseuses,...) et syndromes paranéoplasique (syndrome de Cushing, hyponatrémie de Schwartz-Barter,...).

Les examens radiologiques comme la radiographie de thorax puis le scanner thoracique permettent de caractériser la lésion, de préparer son abord diagnostique et participe également au bilan d'extension. Le diagnostic de certitude est anatomopathologique, le prélèvement pouvant être obtenu à partir de la lésion primitive ou d'une lésion secondaire, par fibroscopie bronchique, écho-endoscopie, ponction transpariétale ou exérèse chirurgicale. Le bilan pré-thérapeutique inclura un bilan d'extension qui doit permettre d'aboutir à la classification TNM

du cancer bronchique et guider ainsi la prise en charge thérapeutique^[5]. Le bilan d'extension va reposer essentiellement sur les données de la TDM thoracique (évaluation du T et du N) incluant des coupes basses sur le foie et les surrénales. En l'absence de lésion métastatique sur ce premier examen, et avant d'envisager un traitement local, le bilan d'extension doit être complété par tomographie par émission de positon au ¹⁸fluoro-désoxy-glucose (¹⁸FDG-TEP) et une imagerie cérébrale, l'IRM cérébrale étant l'examen le plus performant dans ce cas^[6,7].

En cas d'adénocarcinome, l'étude anatomopathologique doit être complétée par une étude génétique en biologie moléculaire afin de rechercher une mutation activatrice du gène du récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR), une mutation des gènes BRAF, KRAS, PI3K, HER₂, et un réarrangement des gènes *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) ou ROS1^[8]. Leur recherche doit être systématique car en présence d'une de ces anomalies génétiques, le pronostic de la maladie change radicalement, ces dernières ouvrant pour la plupart l'accès à des thérapies ciblées spécifiques.

c. Stade au diagnostic

Le diagnostic de cancer bronchique se fait en général à un stade déjà avancé avec un envahissement local ou à distance important. Le taux de cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) dont les patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic est estimé à 25%. Devant la variabilité et parfois la banalité de certains symptômes, les patients et les médecins ont tendance à les négliger^[6]. Dans l'étude KBP-2010, 66 à 72 % des cancers bronchiques en France étaient diagnostiqués à un stade IIIB ou IV, n'offrant plus qu'un traitement non curatif par chimiothérapie aux patients^[9].

d. Histologie et facteurs de risque

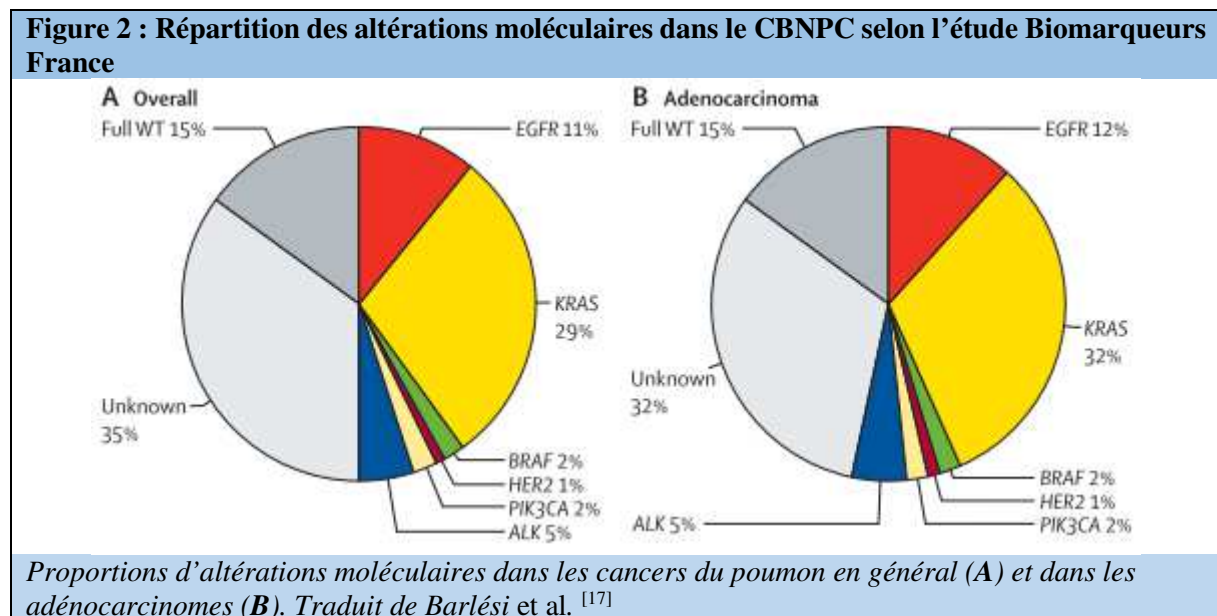
Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (35-45% des cas), suivi du carcinome épidermoïde (20-25%), du cancer bronchique à petites cellules (15%), du cancer bronchique à grande cellules (12%) et enfin des adénocarcinomes lépidiques^[9,10]. Le tabac est le facteur de risque principal de survenue d'un cancer bronchique, responsable de 90% des cancers bronchiques en France^[11] et dans le monde^[12]. La quantité de tabac et la durée du tabagisme sont les paramètres les plus significatifs. Le risque relatif chez un fumeur de développer un cancer bronchique est de 23,9 par rapport à un sujet non-fumeur^[13]. D'autres facteurs entrent également en compte dont notamment les expositions professionnelles pour 30% des cas en France, la principale étant l'amiante^[14]. Le risque relatif de développer un cancer du poumon suite à une exposition à l'amiante est de 5,2 chez le non-fumeur et ce risque

devient supérieur à 50 chez les fumeurs par rapport aux patients non exposés^[15]. D'autres expositions professionnelles à risque existent comme la silice, l'uranium, le nickel, le chrome, les radiations ionisantes, etc. Il est essentiel de les rechercher pour chaque patient. Des causes environnementales peuvent également favoriser la survenue d'un cancer bronchique notamment les vapeurs de gasoil et les particules fines émises par les moteurs diesel, ainsi que le radon présent dans certains sols^[13].

2. Altérations moléculaires dans le cancer du poumon non à petites cellules

a. Généralités

Les mutations du gène EGFR ont été découvertes en 2004, modifiant considérablement la prise en charge des patients porteurs de ce type de mutation^[16]. Depuis les différentes techniques de détection des biomarqueurs tels que l'immunohistochimie, la FISH (*fluorescence in situ hybridization*) et les tests de biologie moléculaire comme la PCR (*polymerase chain reaction*) ont été utilisées pour effectuer un véritable démembrement moléculaire des cancers broncho-pulmonaires. Ainsi l'étude Biomarqueurs France^[17] a permis de réaliser une cartographie des anomalies moléculaires des carcinomes pulmonaires (**Figure 2**). Ces altérations moléculaires ont ouvert la voie à de nombreuses possibilités thérapeutiques ciblées.

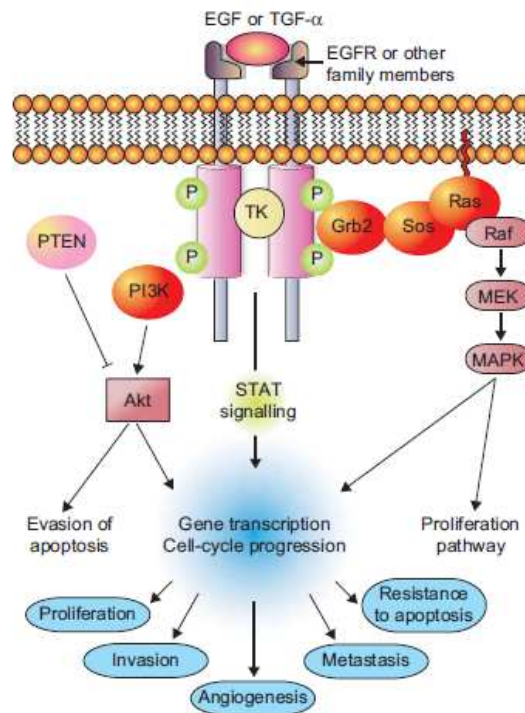


b. Mutation du gène de l'EGFR

La protéine EGFR est un récepteur tyrosine kinase qui appartient à la famille HER. Trois domaines le constituent : un domaine extracellulaire capable de fixer certains ligands dont

l'EGF, un domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire. La fixation du ligand entraîne une homo- ou hétéro-dimérisation du récepteur entraînant la trans-phosphorylation des résidus tyrosines. Différentes voies de signalisation sont alors activées favorisant la survie cellulaire (voie PI3K-Akt-mTOR) et la prolifération cellulaire (voie des MAP-kinases)^[18] (Figure 3).

Figure 3 : Voies de signalisation du récepteur à l'EGF (EGFR)

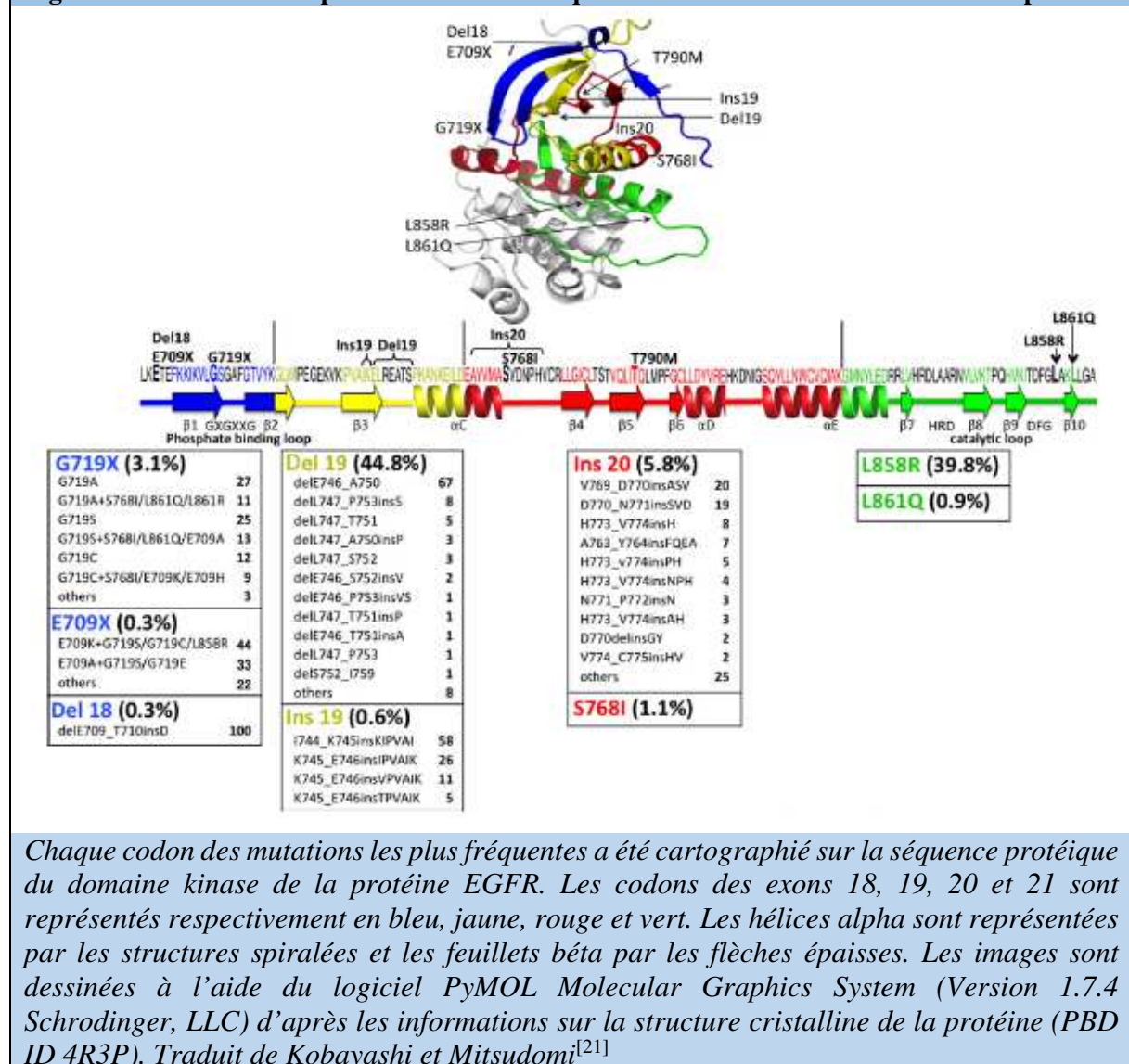


La fixation de ligands tels que le facteur de croissance épithéliale (EGF), le facteur de croissance transformant (TGF- α) ou d'autres, entraîne l'homo- ou l'hétéro-dimérisation du récepteur avec activation du domaine kinase (TK), déclenchant son activation et la trans-phosphorylation du récepteur. Ceci dévoile des sites de liaison pour protéines adaptatrices (Grb2 et Sos), qui recrutent les protéines Ras et PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) (PI3K) menant à la formation de 2 voies de signalisation majeures, Ras/MAPK et PI3K/Akt. Ces voies favorisent, entre autres, une prolifération cellulaire, une inhibition de l'apoptose et l'angiogenèse. MAPK : mitogen-activated kinase-like protein. Traduit de Brambilla et Gazdar^[18]

La protéine EGFR est exprimée à la surface des cellules épithéliales bronchiques normales. Les mutations du gène EGFR surviennent exclusivement dans le domaine tyrosine kinase de la protéine qui est codé par les exons 18 à 21^[19]. Ces mutations surviennent préférentiellement dans des sous-groupes de patient incluant les femmes, les non-fumeurs et les patients d'origine asiatique^[20]. Cette mutation est détectée chez 10 à 12% des patients porteurs d'un adénocarcinome^[17].

Parmi les différentes mutations possibles, deux altérations représentent 85% de l'ensemble des mutations recensées^[21] : il s'agit des délétions dans l'exon 19 qui emportent une série d'acides aminés (leucine, arginine, glutamate et alanine) ainsi qu'une substitution qui modifie la leucine en position 858 en arginine dans l'exon 21 (L858R). Il existe d'autres lésions mais moins fréquentes telles que des mutations de l'exon 18 (G719X), de l'exon 20 (T790M) ou l'exon 21 (L861Q) ou encore des insertions dans l'exon 20 (**Figure 4**). Ces mutations aboutissent à des activations de voies intracellulaires qui engendrent des signaux de prolifération cellulaire excessive et de survie.

Figure 4 : Structure de la protéine EGFR et fréquence des mutations dans le cancer du poumon



Les cellules tumorales présentent une addiction oncogénique vis-à-vis de l'activation des voies de signalisation cellulaire de l'EGFR, l'inhibition de l'activité kinase favorisant l'apoptose cellulaire. Des thérapies ciblées visant à inhiber l'activité kinase de l'EGFR ont donc été

développées. Il existe à l'heure actuelle 4 inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) ayant une autorisation de mise sur le marché dans le CBNPC métastatique : le gefitinib (Iressa®), l'erlotinib (Tarceva®), l'afatinib (Giotrif®) et l'osimertinib (Tagrisso®).

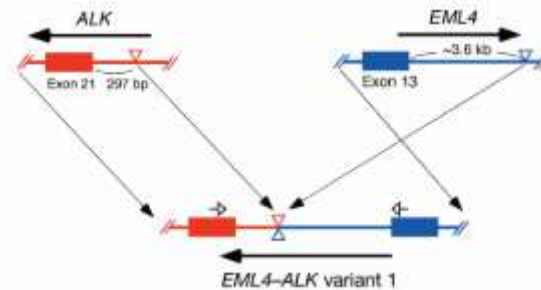
L'erlotinib et le gefitinib sont des inhibiteurs dits de 1^{ère} génération qui ont démontrés une efficacité dès la première ligne en comparaison à un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine^[22,23]. L'afatinib est un inhibiteur de tyrosine kinase de 2^{ème} génération se liant de manière irréversible au domaine kinase de l'EGFR^[24]. L'osimertinib est un inhibiteur irréversible de 3^{ème} génération chez les patients présentant la mutation de résistance T790M^[25]. La tolérance de ces traitements est globalement meilleure que la chimiothérapie. Les principaux effets secondaires sont marqués par la survenue de diarrhées, de mucites et des éruptions cutanées acnéiformes. Des effets indésirables plus sévères mais rare ont été rapportés tels que des pneumopathies interstitielles diffuses et des hépatites aiguës.

Le choix de l'inhibiteur de tyrosine kinase en première ligne ne fait pas consensus. Aucune étude à ce jour n'a comparé les molécules entre elles. L'essai de phase II LUX-Lung 7 a comparé l'afatinib au gefitinib en première ligne et montré un bénéfice tardif de l'afatinib (au-delà d'un an de traitement)^[26]. Une autre étude comparant l'erlotinib au gefitinib en première ligne n'a pas montré de différence^[27].

c. Réarrangement du gène Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)

La protéine ALK est un récepteur à activité tyrosine kinase. Son gène se situe sur le bras court du chromosome 2. En 2007 il a été mis en évidence que dans certains cancers broncho-pulmonaires il existait un réarrangement du gène ALK^[28] (**Figure 5**). Cette anomalie est présente dans environ 5% des cas des adénocarcinomes^[17]. Cette translocation peut s'effectuer avec plusieurs gènes partenaires qui aboutissent tous à une activation constitutive du domaine kinase de la protéine ALK. Dans les cancers broncho-pulmonaires, ce réarrangement se fait préférentiellement avec l'*Echinoderm Microtubule-Like 4* (EML4) qui consiste en une inversion au sein du bras court du chromosome 2 amenant la création d'un gène de fusion EML4-ALK.

Ce gène de fusion conduit à l'activation permanente du domaine tyrosine kinase qui, à l'instar des mutations du gène de l'EGFR, via les voies PI3K-Akt-mTOR, la voie STAT ou la voie RAS produit divers signaux de résistance à la mort cellulaire, de survie et de prolifération cellulaire^[29]. Il s'agit plutôt de patients jeunes, non-fumeurs avec une maladie étendue au diagnostic^[30].

Figure 5 : Réarrangement du gène ALK avec le gène EML4

Les gènes *ALK* et *EML4* sont tous les deux situés sur le bras court du chromosome 2 mais en sens opposé de lecture. Dans les cancers du poumon avec réarrangement, le gène *EML4* est interrompu à 3,6kb en aval de l'exon 13 et relié à la 297^{ème} paire de base en amont de l'exon 21 du gène *ALK*, conduisant au gène de fusion *EML4-ALK* (variant 1). Traduit de Soda et al.^[28]

Les thérapies ciblées anti-ALK se sont rapidement développées. Ainsi, une première molécule inhibitrice de l'activité tyrosine kinase de la protéine de fusion, le crizotinib (Xalkori®) a montré son efficacité dans l'étude Profile 1007 où le crizotinib en deuxième ligne est supérieur à la chimiothérapie^[31]. De même, l'essai Profile 1014^[32] a imposé le crizotinib comme traitement de référence dès la première ligne dans les cancers broncho-pulmonaires avec réarrangement ALK. Ces traitements sont plutôt bien tolérés, l'effet indésirable le plus grave mais rare restant la toxicité hépatique. Il existe des mécanismes d'échappements à ces thérapeutiques. Récemment, des inhibiteurs de tyrosine kinase anti-ALK de 2^{ème} génération ont obtenu une AMM dans le cancer broncho-pulmonaire avec réarrangement ALK : le ceritinib (Zykadia®) a montré sa supériorité en 1^{ère} ligne versus la chimiothérapie^[33] et l'alectinib (Alecensa®) sa supériorité en 1^{ère} ligne versus le crizotinib^[34].

3. Métastases osseuses

a. Généralités

L'os est le site métastatique le plus fréquent parmi l'ensemble des sites métastatiques possibles. Les métastases osseuses sont particulièrement fréquentes dans les tumeurs solides dites « ostéophiles » que sont les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du rein et de la thyroïde (**Tableau I**). Ces 5 types tumoraux sont à l'origine de 80% des métastases osseuses^[35]. L'atteinte métastatique osseuse se présente dans la plupart des cas de façon multifocale. Une atteinte unifocale (appelée métastase solitaire) se rencontre plutôt dans les cancers du rein, de la thyroïde ou dans le carcinome hépatocellulaire.

Les complications des métastases osseuses, qu'elles soient ostéolytiques ou ostéocondensantes, incluent les fractures pathologiques, les complications neurologiques telles que la compression

radiculaire ou médullaire (avec ou sans épidurite associée), les douleurs osseuses, l'hypercalcémie, l'envahissement médullaire diffus avec cytopénies induites, l'envahissement locorégional des structures ou organes adjacents appelés parties molles (structures vasculonerveuses, tissus musculaires ou graisseux, plèvre, encéphale, orbite, autres organes de voisinage).

Tableau I : Incidence des métastases osseuses en série autopsique selon la tumeur primitive	
Tumeur primitive	Incidence (%)
Sein	79
Prostate	68
Thyroïde	42
Rein	35
Poumon	36
Appareil digestif	5
<i>Traduit de Coleman^[35]</i>	

Certaines de ces complications ont été regroupées de façon artificielle sous la terminologie de *skeletal-related events* – SRE (événements osseux liés métastases ou complication des métastases) incluant cinq types de complications objectives : fracture pathologique, nécessité d'un geste chirurgical osseux (généralement du fait de complications neurologiques ou d'une fracture), nécessité d'une radiothérapie osseuse (généralement du fait de complications neurologiques ou de douleurs osseuses), compression médullaire et hypercalcémie.

Ces complications osseuses peuvent altérer fortement la qualité de vie et réduit ou complique l'accès aux soins, alors même que l'amélioration de la qualité de vie est, avec l'amélioration de la survie globale, le principal argument pour débiter un traitement systémique dans ces maladies métastatiques. Avec les progrès successifs des thérapies anti-cancéreuses, dont résulte l'allongement de la durée de la maladie avant décès, l'incidence des métastases osseuses et de leurs complications a fortement augmenté. Leur impact sur la qualité de vie et sur la survie globale est donc devenu primordial et le monitoring des métastases osseuses un vrai défi^[35-38]. Depuis 1990, Tokuhashi *et al.* proposent 6 facteurs pronostiques des métastases rachidiennes : l'état général, le nombre de métastases extra-rachidiennes, le nombre de métastases osseuses, l'association à des métastases viscérales, le cancer primitif, et la sévérité de l'atteinte médullaire^[39]. Plus récemment, l'étude prospective de Katagiri *et al.*^[40] a mis en évidence des facteurs pronostiques de survie pour des patients présentant des métastases osseuses tous cancers confondus : il en ressort de manière significative que le site néoplasique primitif, l'index de Karnofsky bas, la présence de métastases viscérales associées, l'absence de prise en charge par chimiothérapie et la présence de multiples métastases osseuses étaient associés à une moins bonne survie.

b. Cancer du poumon et métastases osseuses

Dans le cas du cancer bronchique, 30 à 40% des patients développent des métastases osseuses au cours de leur maladie^[35,41-43]. Aux Etats-Unis, l'incidence du cancer bronchique avec métastases osseuses est de 42 000 cas par an, avec une prévalence de 30 000 nouveaux cas par an et une survie à 5 ans inférieure à 10%^[35]. Une autre étude met en évidence sur 230 patients atteints de cancer bronchique, une incidence de 30% d'événements osseux au cours de la maladie cancéreuse dont 66% présentaient des métastases osseuses dès le diagnostic^[44]. Les complications des métastases osseuses (SRE) surviennent préférentiellement la première année suivant l'apparition des MO et leur incidence croît au cours de l'évolution du cancer^[45]. Historiquement, la survie des cancers bronchiques métastatiques était d'à peine 6 mois, les métastases osseuses étant alors souvent négligées ou même non diagnostiquées jusqu'à ce qu'un évènement osseux se manifeste^[46]. La douleur osseuse, premier signe d'atteinte osseuse, est présente au diagnostic chez 25% des patients^[47]. Ces dernières années, l'amélioration des techniques d'imagerie a permis une meilleure classification des atteintes néoplasiques en augmentant notamment le nombre de diagnostics de la maladie à un stade avancé et donc l'incidence des métastases osseuses. Par conséquent, on peut s'attendre, au cours de l'évolution de la maladie, à l'apparition et à l'augmentation des complications de type fractures pathologiques, compressions médullaires, hypercalcémie et douleurs osseuses.

L'évaluation pronostique est essentielle pour définir les objectifs de la prise en charge du patient (guérison, traitement symptomatique, palliatif) et orienter les choix thérapeutiques de la maladie cancéreuse et de ses complications. L'étude prospective de Sugiura *et al.*^[48] a identifié comme facteurs de bon pronostic du cancer bronchique avec métastases osseuses le sexe féminin, le sous-type histologique adénocarcinomateux, la métastase osseuse unique, l'absence d'atteinte du squelette appendiculaire, l'absence de fracture pathologique, un indice de Karnofsky supérieur à 80% et le recours à une chimiothérapie^[48]. La détection et la prise en charge des métastases avant l'évènement osseux permettrait de préserver la qualité de vie et l'indépendance des patients, contribuant à maintenir leur état général et leur accessibilité à un traitement systémique^[41,49].

c. Altérations moléculaires

Les patients présentant une mutation du gène EGFR présentent une fréquence de métastases osseuse plus élevée (35-55%) que les patients *wild-type* au diagnostic (25-30%)^[50,51]. Ceci est

en partie expliquée par le rôle *in vitro* de la voie de signalisation EGFR dans l'ostéoclastogénèse et l'activation de la voie RANK^[52].

Concernant les patients avec réarrangement du gène ALK, la fréquence des métastases osseuses est estimée entre 25 et 45% selon les différentes études^[51,53-55]. Ils ne présentent pas au diagnostic une fréquence de métastases osseuses plus élevée que la population générale^[51] mais une fréquence plus faible que les patients avec mutations EGFR^[56]. La présence de métastases osseuses au diagnostic est facteur de mauvais pronostic pour la survie globale avec un risque relatif à 2,59 en analyse multivariée par rapport aux patients sans métastases osseuses^[54]. Il y a peu d'études concernant le profil évolutif des métastases osseuses et leur réponse aux thérapies ciblées dans ces populations en raison de la non-standardisation et de la difficulté d'évaluation du tissu osseux des métastases osseuses et leur réponse aux thérapies ciblées dans ces populations.

4. Evaluation de la réponse tumorale

L'évaluation de la réponse tumorale est un point clé des thérapies anti-cancéreuses. Si le tissu osseux est également une cible thérapeutique de ces molécules, la réponse osseuse est plus difficile à évaluer. En effet, l'évaluation de la masse osseuse tumorale initiale ainsi que le suivi sous traitement de l'atteinte osseuse ne répond à aucun critère standardisé dans le cancer du poumon que cela soit ceux de l'Organisation mondiale de la santé (*WHO criteria*)^[57], des critères *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) version 1.1^[58] ou des critères *PET Response Criteria in Solid Tumors* (PERCIST)^[59]. En 2004, l'équipe du MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas, USA) a décrit des critères spécifiques de réponse métastatique osseuse dans le cancer du sein^[60]. Ces critères sont basés, en ce qui concerne l'évolution scannographique, sur la reminéralisation des lésions osseuses. Ils ont ensuite été proposés dans la réponse métastatique osseuse des autres cancers et comparés aux critères RECIST 1.1 et PERCIST^[61].

Une réaction ostéoblastique (ou reminéralisation osseuse) peut être observée chez les patients ayant des métastases osseuses recevant un traitement par chimiothérapie. Cette minéralisation est le plus souvent interprétée comme un signe potentiel de réponse au traitement dans le cancer de la prostate^[62], le cancer du sein^[63] et le cancer du poumon à petites cellules^[64].

Le phénomène de réaction ostéoblastique a aussi été mis en évidence dans les cancer du poumon non à petites cellules exprimant une mutation du gène EGFR recevant un traitement par inhibiteur de tyrosine kinase (TKI)^[65-68]. L'interprétation radiologique de nouvelles lésions osseuses durant le traitement est nécessaire: en cas d'interprétation comme un signe de

progression, cela peut conduire à un arrêt prématuré du traitement par TKI au profit d'une nouvelle ligne de traitement. En fait, l'apparition d'une lésion ostéoblastique sous traitement par TKI être le mode de révélation d'une lésion de remplacement médullaire sans traduction scannographique et donc non détectable sur le bilan TDM initial.

Cependant, les techniques de mesure de la réponse thérapeutique ont été modifiées avec l'introduction progressive de l'imagerie métabolique (TEP-TDM au ^{18}F FDG) dans le bilan d'évaluation de la réponse tumorale viscérale et ganglionnaire. Il a été montré que les critères PERCIST étaient plus sensibles et adaptés pour évaluer la réponse thérapeutique précoce à la chimiothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules^[69]. Pour autant, la TEP-TDM n'apparaît pas dans les critères d'évaluation de la réponse osseuse selon les critères MDA révisés^[70].

Pourtant, l'examen TEP-TDM permet d'objectiver non seulement la réponse métabolique des lésions osseuses et non osseuses mais également d'évaluer la variation de la minéralisation osseuse au TDM du TEP pourvu que la définition du scanner couplé au TEP soit adaptée à l'analyse du tissu osseux. La composante TDM permet également d'identifier les risques fonctionnels des lésions osseuses et les SRE.

5. Objectifs

L'objectif principal de ce travail est d'étudier la réponse scannographique et métabolique des patients sous traitement par thérapie ciblée dans les cancers du poumon non à petites cellules avec mutation EGFR ou réarrangement ALK.

Les objectifs secondaires de ce travail sont :

- évaluer la réponse des lésions osseuses en termes de reminéralisation radiologique au cours du traitement par thérapie ciblée ;
- évaluer la réponse des lésions osseuses en termes d'hypermétabolisme au cours du traitement par thérapie ciblée ;
- évaluer la relation entre la réponse scannographique osseuse et la réponse métabolique osseuse sous traitement par thérapie ciblée ;
- évaluer la relation entre la réponse osseuse (reminéralisation osseuse au TDM et/ou modification de fixation du ^{18}F -FDG) et la réponse tumorale globale ;
- décrire la fréquence et le type de complications osseuses survenant malgré le traitement par thérapie ciblée.

Matériel et méthodes

1. Plan expérimental

Nous avons réalisé une étude observationnelle de cohorte, constituée rétrospectivement, bicentrique (Centre Hospitalier Universitaire [CHU] de Lille et Centre régional de lutte contre le cancer Oscar Lambret [COL] de Lille) avec recueil des données cliniques et d'imagerie habituellement enregistrées dans le cadre de la prise en charge des patients à partir du dossier médical.

2. Définition de la population

Les patients étaient sélectionnés à partir du registre de la plateforme de biologie moléculaire de Lille. Le recrutement de la plate-forme comprenait toute l'ancienne région Nord-Pas-de-Calais. La période d'inclusion des patients s'étendait du début de la recherche de mutation du gène EGFR par la plateforme en 2009 et du début de la recherche du réarrangement du gène ALK en 2011 jusqu'au 31 décembre 2017. La période de suivi des patients s'étendait du diagnostic au 30 juin 2018.

Les critères d'éligibilité étaient les suivants :

- Carcinome bronchique non à petites cellules avec mutation du gène EGFR ou réarrangement du gène ALK ;
- Pris en charge au CHU de Lille et/ou au Centre Oscar Lambret de Lille ;
- De stade M1b ou M1c selon la 8^{ème} classification TNM^[5] avec au moins une métastase osseuse confirmée par imagerie (hyperfixation métabolique osseuse du 18-FDG ou localisation scannographique osseuse condensante, lytique ou mixte) non en contiguïté avec la tumeur primitive au moment du diagnostic ou en progression osseuse avant traitement par thérapie ciblée ;
- Traité pendant au moins 2 mois par thérapie ciblée anti-EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) ou anti-ALK (crizotinib ou ceritinib) quelle que soit la ligne de traitement.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- Age < 18 ans au moment du diagnostic ;
- Traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse (acide zolédronique ou denosumab) moins de 6 mois avant l'initiation du traitement par thérapie ciblée ;
- Femmes enceintes ;

- Patient ne bénéficiant pas d'un régime de protection sociale ;
- Patient privé de liberté.

Tous les patients répondant aux critères d'éligibilité ont été inclus dans la population d'analyse à l'exclusion des patients suivants :

- Imagerie scannographique avant initiation du traitement par thérapie ciblée ou à 3 mois de réévaluation non disponible ;
- Patient s'étant opposé à l'utilisation de ses données à des fins de recherche.

3. Données recueillies

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Caractéristiques cliniques du patient : âge au diagnostic, sexe, tabagisme, score OMS au diagnostic, indice de masse corporelle (IMC) au diagnostic, date de décès ou de dernières nouvelles ;
- Caractéristiques de la tumeur : anatomopathologie, date de diagnostic de la tumeur, type de mutation EGFR ou réarrangement ALK, date de diagnostic de la mutation, stade TNM initial ;
- Traitement du patient : traitements antérieurs à la thérapie ciblée, stade TNM au moment du traitement par thérapie ciblée, molécule utilisée ;

La survie globale était définie par le délai entre le résultat positif de l'anatomopathologie initiale et la survenue du décès ou de la fin de suivi du patient. La survie globale après traitement par thérapie ciblée était définie par le délai entre le début de thérapie par la thérapie ciblée d'intérêt et la survenue du décès ou de la fin de suivi. La survie sans progression sous traitement était définie par le délai entre le début de traitement par thérapie ciblée et la survenue de la 1^{ère} progression (locale ou métastatique). La survie sans événement osseux sous traitement était définie par le délai entre le début de traitement par la thérapie ciblée et la survenue du 1^{er} événement osseux.

4. Recherche des altérations moléculaires

a. Recherche de mutation EGFR

L'ADN tumoral est extrait de fins copeaux réalisés à partir d'une zone riche en cellules tumorale de la biopsie définie par l'anatomopathologiste. L'analyse moléculaire s'effectue par la technique de Snapshot pour la recherche des mutations ponctuelles (telles que la L858R) sur les exons 18 à 21 du gène de l'EGFR codant pour le domaine tyrosine kinase ou par analyse de

fragments pour la recherche d'insertion ou de délétion dans les exons 19 et 20 du gène de l'EGFR.

La technique de Snapshot est une technique ciblée permettant, après amplification d'une zone d'intérêt, comme par exemple l'exon 21, la visualisation d'une mutation ponctuelle grâce à une réaction d'extension réalisée à partir d'une amorce spécifique localisée en position -1 de la mutation à caractériser. L'extension est réalisée avec les bases G, A, T ou C fluoromarkée permettant ainsi la détection de variant qui se présentera sous la forme d'un pic de couleur surnuméraire.

L'analyse de fragments est une technique adaptée à la détection de mutations de type petites délétions ou insertions. Après amplification par PCR via des amorces marquées par un fluorophore, le fragment amplifié est analysé sur un séquenceur capillaire qui permet la migration du fragment amplifié en fonction de sa taille. Ainsi en fonction de la mutation insertion ou délétion, le pic sera plus tardif ou au contraire plus précoce que le pic de l'exon normal.

b. Recherche du réarrangement ALK

La première analyse réalisée consiste en une technique d'immunohistochimie avec des anticorps dirigés contre la protéine de fusion EML4-ALK avec confirmation faite au microscope optique. En cas de positivité, l'analyse est complétée par FISH avec utilisation de sondes encadrant la région 2p23 du chromosome 2 qui contient le gène ALK. Pour retenir le diagnostic il faut qu'au moins 100 cellules soient analysées et que 15% d'entre elles contiennent le réarrangement.

5. Analyse de la réponse métabolique

Les TEP-TDM au 18-FDG avant traitement par thérapie ciblée et de la 1^{ère} évaluation sous traitement ont été utilisés pour l'analyse de la réponse métabolique. La relecture a été effectuée en aveugle des données cliniques et de la relecture radiologique par le Dr Grégory Petyt, médecin nucléaire dans le service de médecine nucléaire de l'Hôpital Roger Salengro au CHRU de Lille.

La valeur de fixation normalisée (SUV pour *Standard uptake value*) se calcule comme le rapport de la fixation du radiotracer dans un tissu d'intérêt (kBq/ml) à un instant donné et la dose injectée au patient (kBq) rapportée à son volume (ml). En pratique le SUV se calcule en rapportant la dose injectée au poids du patient (kBq/g) en supposant que le patient a une masse volumique de 1g/ml.

$$SUV = \frac{\text{fixation dans le tissu d'intérêt (kBq/ml)}}{\text{dose injectée (kBq) x poids du patient (g)}}$$

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

Le SUV_{peak} est utilisé dans les critères PERCIST^[59]. Ce SUV est calculé à partir d'une région d'intérêt égale à un volume de 1mL, soit un nombre de voxels identique quelle que soit la lésion, centrée sur le voxel ayant l'activité la plus élevée (SUV_{max}). Il s'agit d'un bon compromis entre le SUV_{max} et le SUV_{mean} puisqu'il est moins sensible au volume partiel et peu dépendant de l'utilisateur.

Le MTV, appelé volume tumoral métabolique en français, est une mesure volumétrique du métabolisme de la masse tumorale, indépendante de ses dimensions anatomiques. Il a été déterminé par technique de segmentation semi-automatique avec un seuil de 2g/ml d'activité.

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

En suivant les recommandations PERCIST^[59] (**Annexe 1**), pour chaque patient, 5 lésions cibles osseuses au maximum ont été rétrospectivement définies, sur la base de l'imagerie initiale, à l'aveugle de l'évolution ultérieure (3 rachidiennes et 2 non rachidiennes). Pour chaque lésion, les données suivantes ont été recueillies : description qualitative avant traitement (hypofixation par rapport au bruit de fond osseux environnant pour le squelette axial ou absence de lésion visible pour le squelette périphérique, fixation identifiable inférieure au bruit de fond hépatique, fixation supérieure au bruit de fond hépatique), SUV_{peak} , volume métabolique et TLG. En cas de $SUV_{peak} < 2\text{g/ml}$, la technique de segmentation pour mesurer le volume métabolique et le TLG n'était pas réalisable, dans ce cas-là ces paramètres valent respectivement 0ml et 0g.

La réponse osseuse globale du patient à 3 mois était ensuite évaluée selon les critères de réponse PERCIST^[59] en ne prenant en compte que les lésions osseuses cibles définies. La réponse globale du patient selon les critères PERCIST était aussi décrite.

6. Analyse de la réponse radiologique

Les scanners thoracique, thoraco-abdomino-pelvien, rachidien et les scanners des ¹⁸FDG-TEP du patient avant traitement par thérapie ciblée et de la 1^{ère} évaluation sous traitement ont été

utilisés pour l'analyse de la réponse radiologique. La relecture a été effectuée en aveugle des données cliniques et de la relecture métabolique par le Dr Mariem Ben Haj Amor, radiologue ostéo-articulaire dans le Département d'imagerie médicale du Centre Oscar Lambret. Si le patient avait bénéficié d'une analyse métabolique, les lésions cibles étaient identiques pour l'analyse radiologique. Dans le cas contraire, les lésions cibles ont été rétrospectivement définies, sur la base de l'imagerie initiale, à l'aveugle de l'évolution ultérieure, selon les recommandations MDA^[70].

Pour chaque patient, 5 lésions cibles osseuses au maximum étaient définies (3 rachidiennes et 2 non rachidiennes). Pour chaque lésion, les données suivantes ont été recueillies : description qualitative avant traitement (absence de lésion visualisable, ostéolytique, ostéocondensation, mixte), taille (2 diamètres perpendiculaires), évolution qualitative et survenue d'évènement osseux radiologique (fracture ou compression radiculaire/médullaire). L'évaluation qualitative de l'évolution lésionnelle comprenait :

- Pour les lésions non visualisables au scanner initial, l'apparition d'une ostéolyse (**Figure 6**), d'une ostéocondensation, d'une lésion mixte ou la présence d'hétérogénéité de la trame osseuse sans lésion individualisable ;
- Pour les lésions ostéolytiques (**Figure 7**), la reminéralisation complète, partielle, l'apparition d'un anneau périphérique condensant, la stabilité de la lésion, la majoration de l'ostéolyse ou la survenue d'une fracture ;
- Pour les lésions mixtes, la reminéralisation complète, partielle la stabilité de la lésion ou la survenue d'une fracture ;
- Pour les lésions ostéocondensantes, la majoration en taille ou en densité, la stabilité, la régression de la lésion ou la survenue d'une fracture.

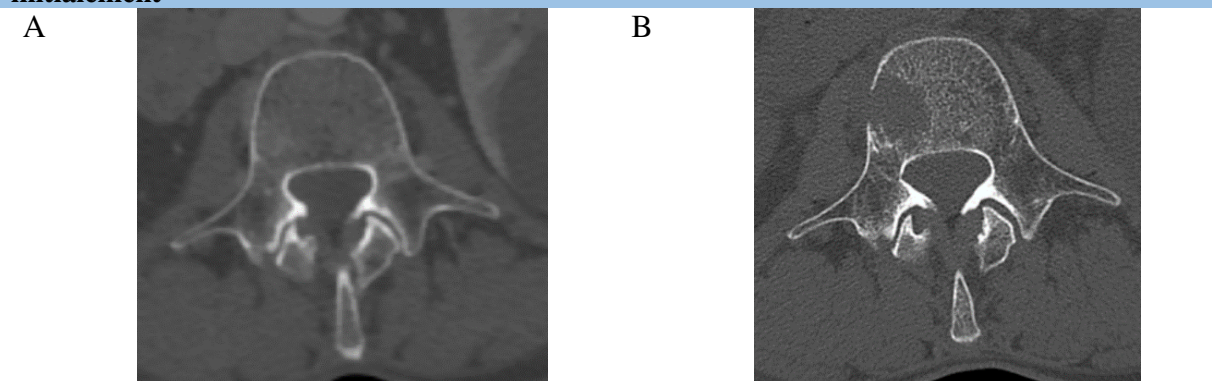
La réponse osseuse globale du patient était ensuite évaluée selon les critères de réponse osseuse du MD Anderson (MDA)^[60,70] à 3 mois (**Annexe 2**).

Figure 6 : Exemple de réponse scannographique à 3 mois de lésions ostéolytiques initiales chez deux patients différents



Patient n°30 : A) Lésion du corps vertébral ostéolytique à l'initiation du traitement. B) Evolution à 3 mois avec apparition d'un anneau ostéocondensant périphérique
Patient n°45 : C) Ostéolyse complète du corps vertébral de T6 à l'initiation du traitement. D) Evolution à 3 mois avec survenue d'une fracture vertébrale et apparition de nouvelles lésions ostéolytiques

Figure 7 : Exemple de réponse scannographique à 3 mois d'une lésion non visualisable initialement



Patient n°9 : A) Absence de lésion visualisable du corps vertébral à l'initiation du traitement. B) Evolution à 3 mois avec apparition d'une lésion ostéolytique

7. Considérations éthiques

L'étude a été réalisée avec le soutien de la DRCI du Centre Oscar Lambret. Cette étude sur données, n'impliquant pas la personne humaine (Hors RIPH, Loi Jardé), a été réalisée en conformité avec la méthodologie de référence en vigueur MR003. La non-opposition des patients à l'utilisation des données a été recherchée après vérification du statut vital (enquête mairie) pour les 2 centres. L'ensemble des données a été anonymisé pour l'analyse statistique.

8. Analyses statistiques

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 5.0 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, Californie, USA).

Pour la description des variables, les données sont présentées en moyenne \pm écart-type pour les variables quantitatives avec effectifs >30 , en médiane (extrêmes) pour les variables quantitatives avec effectifs < 30 et en effectifs (pourcentage) pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, la comparaison des moyennes entre les patients avec mutation EGFR et les patients avec réarrangement ALK a été effectuée avec un test non paramétrique de comparaison de Mann-Whitney et pour les variables qualitatives, la comparaison des fréquences a été effectuée par un test exact de Fischer (effectifs théoriques < 5 ne rendant pas possible un test du χ^2). La comparaison des paramètres radiologiques et métaboliques à l'introduction du traitement et à la réévaluation thérapeutique a été réalisée à l'aide d'un test T de Student pour échantillons appariés en cas d'effectifs > 30 et par un test non paramétrique de Wilcoxon pour échantillons appariés en cas d'effectifs <30 . L'analyse des réponses a été réalisée à l'échelle du patient et par lésion.

L'étude de la corrélation entre réponse scannographique et réponse métabolique à 3 mois a été réalisée à l'aide du coefficient V de Cramér.

Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des courbes par le test du log-rank. Dans le groupe de patients avec mutation EGFR, nous avons évalué l'impact de du type d'altération moléculaire (exon muté) sur la survie globale, la survie sans progression et la survie sans progression osseuse.

L'étude de la corrélation entre réponse scannographique et métabolique à 3 mois et les analyses de survie n'ont pas été réalisées pour le groupe des patients avec réarrangement du gène ALK (effectifs trop faibles).

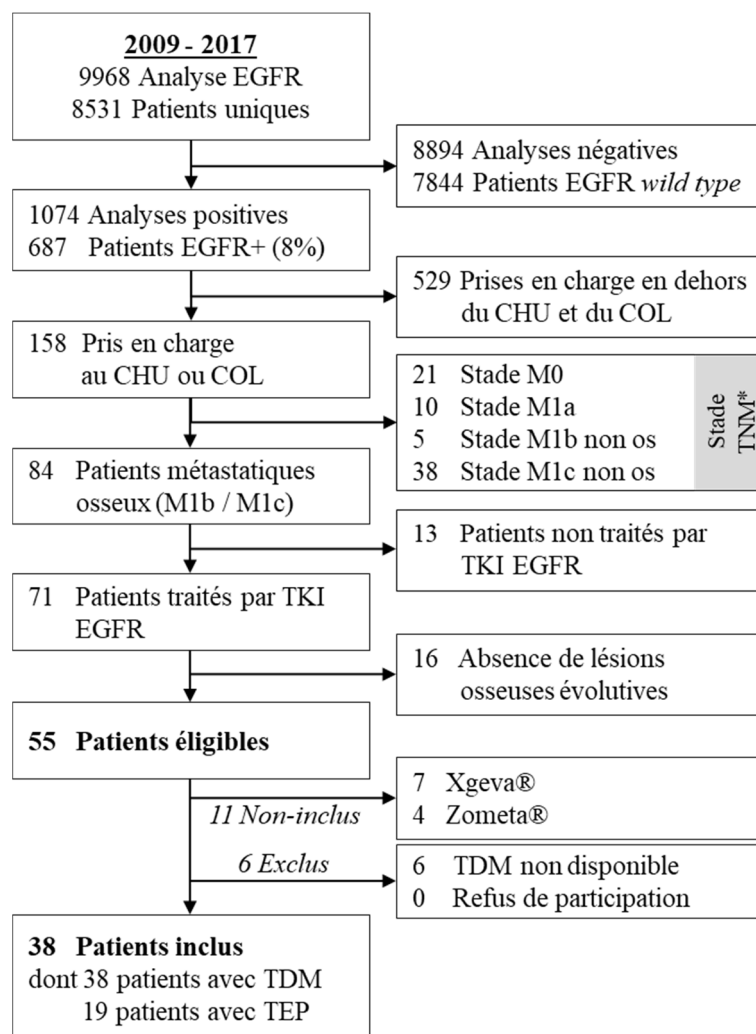
Résultats

1. Population étudiée

a. Sélection des patients avec mutation du gène EGFR

Sur les 8 531 patients dépistés par la plateforme de biologie moléculaire entre 2009 et 2017, 687 patients (8%) dans la région Nord-Pas-de-Calais présentaient une mutation du gène EGFR (**Figure 8**). Parmi ceux-là, 158 patients ont bénéficié d'une prise en charge au CHU de Lille et/ou au Centre Oscar Lambret. Il y avait 85 patients présentant au moins une métastase osseuse (54%) dont 72 ayant bénéficié d'un traitement systémique par thérapie ciblée. Au final, 38 patients étaient retenus pour l'analyse radiologique parmi lesquels 19 ont été retenus pour l'analyse métabolique.

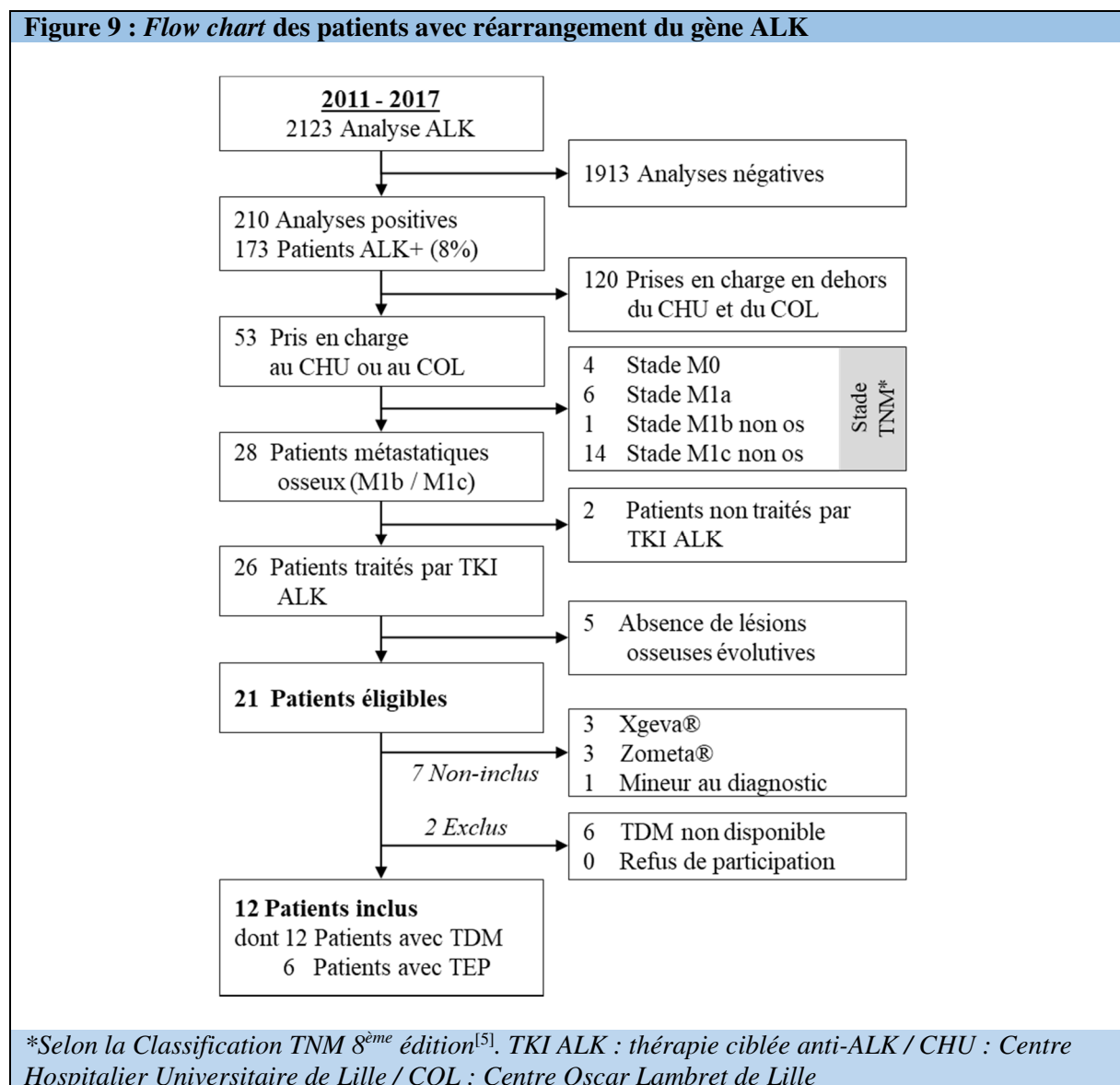
Figure 8 : Flow chart des patients avec mutation du gène EGFR



*Selon la Classification TNM 8^{ème} édition^[5]. TKI EGFR : thérapie ciblée anti-EGFR / CHU : Centre Hospitalier Universitaire de Lille / COL : Centre Oscar Lambret de Lille

b. Sélection des patients avec réarrangement du gène ALK

Sur les 2 123 patients dépistés par la plateforme de biologie moléculaire entre 2011 et 2017, 173 patients dans la région Nord-Pas-de-Calais présentaient un réarrangement du gène ALK (**Figure 9**). Parmi ceux-là, 53 patients ont bénéficié d'une prise en charge au CHU de Lille et/ou au Centre Oscar Lambret. Il y avait 28 patients présentant une ou des métastases osseuses (53%) dont 26 ayant bénéficié d'un traitement systémique par thérapie ciblée. Au final, 12 patients étaient retenus pour l'analyse radiologique parmi lesquels 6 ont été également inclus pour l'analyse métabolique.

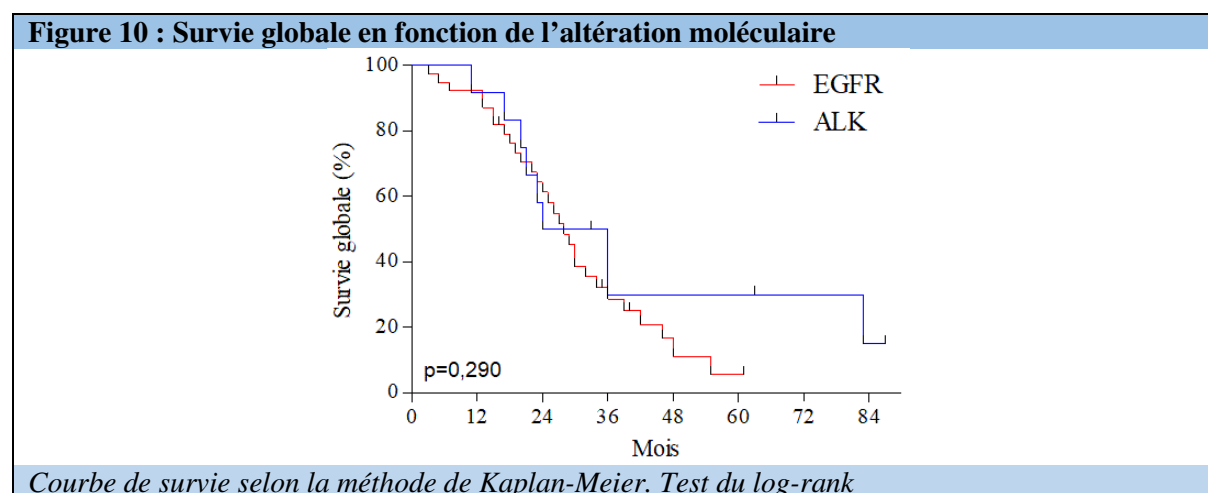


c. Caractéristiques générales de la population

Au total, 50 patients sont inclus dans l'étude : 38 avec mutation du gène EGFR et 12 avec réarrangement du gène ALK. Parmi ces 50 patients, 32 étaient des femmes (63%) et 19 des hommes (37%). L'âge moyen au diagnostic était de 61,6 ans ($\pm 12,4$). L'état général au diagnostic était excellent avec un OMS à 0 pour 80% des patients. Les patients étaient dans 71% des cas non-fumeurs. Au 30 juin 2018, 14 patients (28%) étaient encore vivants. Les caractéristiques cliniques en fonction de l'altération moléculaire sont résumées dans le **Tableau II**.

Tableau II : Caractéristiques cliniques des patients				
	Total n=50	EGFR n=39	ALK n=12	p
Sexe				1,000 ^s
Féminin	32 (63%)	24 (62%)	8 (67%)	
Masculin	19 (37%)	15 (39%)	4 (33%)	
Age au diagnostic (années)	61,6 \pm 12,4	63,4 \pm 2,0	55,9 \pm 3,1	0,094 [*]
Score OMS				0,092 ^s
0	41 (80%)	29 (74%)	12 (100%)	
≥ 1	10 (20%)	10 (26%)	0 (0%)	
Tabagisme				0,470 ^s
Non-fumeur	36 (71%)	26 (67%)	10 (83%)	
Fumeur	15 (29%)	13 (33%)	2 (17%)	
Paquets-années (n=15)	15,2 \pm 2,0	17,2 \pm 3,2	2,5 \pm 0,5	
IMC (kg/m ²)	25,1 \pm 3,8	25,2 \pm 0,6	25,0 \pm 1,4	0,411 [*]
Statut au 30 juin 2018				1,000 ^s
Vivant	14 (28%)	11 (28%)	3 (25%)	
Décédé	37 (72%)	28 (72%)	9 (75%)	
Métastases osseuses au diagnostic	36 (72%)	28 (74%)	8 (67%)	0,376 ^s
<i>Données présentées en moyenne \pm écart-type ou effectifs (pourcentage).</i>				
<i>*Test non paramétrique de comparaison de Mann-Whitney. ^sTest exact de Fischer</i>				

Le suivi médian des patients était de 24,9 mois (extrêmes=[3;89]). Il n'y avait pas de différence significative entre les patients avec mutation EGFR et ceux avec réarrangement ALK pour la survie globale (test du log-rank, $p=0,290$) (**Figure 10**).



2. Cancer du poumon avec réarrangement ALK

a. Caractéristiques tumorales

Il s'agissait d'un adénocarcinome bien différencié TTF1+ dans 58% des cas (**Tableau III**). Au diagnostic, 1 patient était en stade localement avancé (stade IIIA) et 11 patients en stade métastatique (2 stade IVA et 9 stade IVB). La distribution des métastases au diagnostic et à l'introduction de la thérapie ciblée est décrite dans le **Tableau IV**.

Tableau III : Histologie des patients avec réarrangement du gène ALK (n=12)	
Adénocarcinome bien différencié TTF1+	7 (58%)
Adénocarcinome peu différencié TTF1+	2 (17%)
Adénocarcinome micro-papillaire	1 (8%)
Adénocarcinome à grandes cellules	1 (8%)
Carcinome non à petites cellules	1 (8%)
<i>Données présentées en effectifs (pourcentage)</i>	

Tableau IV : Distribution des métastases chez les patients avec réarrangement ALK (n=12)		
	Au diagnostic	Début thérapie ciblée
Os	8 (67%)	12 (100%)
Cerveau	2 (17%)	3 (25%)
Poumon	3 (25%)	5 (42%)
Foie	1 (8%)	4 (33%)
Surrénale	1 (8%)	1 (8%)
Plèvre	5 (42%)	5 (42%)
Ganglion extra-médiastinal	4 (33%)	5 (42%)
Autres	3 (25%)	3 (25%)
<i>Donnée présentées en effectifs (pourcentage)</i>		

b. Thérapie ciblée et réponse clinique.

Parmi les 12 patients avec réarrangement du gène ALK,

- 1 patient a bénéficié d'une résection chirurgicale avec curage ganglionnaire médiastinal et radiothérapie pulmonaire adjuvante en 1^{ère} ligne ;
- 2 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical sur métastase avant traitement par thérapie ciblée (1 talcage pleural et 1 chirurgie rachidienne de décompression avec radiothérapie) ;
- 2 patients ont bénéficié d'une radiothérapie sur métastase avant traitement par thérapie ciblée (1 antalgique osseuse et 1 métastase cérébrale isolée).

Seuls 3 patients ont bénéficié de la thérapie ciblée anti-ALK en 1^{ère} ligne de traitement métastatique. Parmi les autres patients, avant traitement par thérapie ciblée

- 9 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne métastatique (8 doublets avec sels de platine et 1 ifofamide-gemcitabine) ;

- 4 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne métastatique (2 taxotère, 1 erlotinib et 1 crizotinib) ;
- 2 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 3^{ème} ligne métastatique (1 taxotère et 1 erlotinib) ;
- 1 patient a bénéficié d'une chimiothérapie de 4^{ème} (cisplatine-alimta) et de 5^{ème} ligne métastatique (taxol-avastin).

Parmi les thérapies ciblées anti-ALK, 10 patients ont reçus du crizotinib (Xalkori®) pendant une durée médiane de 8 mois (extrêmes=[3;23]) et 2 patients de l'alectinib (Alecensa®) pendant 10 et 16 mois. A la 1^{ère} réévaluation clinique, 1 patient était en progression, 1 patient en réponse dissociée avec une progression méningée isolée et 10 patients en réponse partielle ou en stabilité.

c. Métastases osseuses

Parmi les 12 patients avec réarrangement du gène ALK, 8 présentaient des métastases osseuses au diagnostic (67%). Au diagnostic, 5 patients (42%) présentaient un évènement osseux clinique ou thérapeutique (4 radiothérapie et 1 chirurgie rachidienne de décompression). Au cours du suivi, seuls 2 patients (17%) vont présenter un nouvel évènement osseux (1 radiothérapie antalgique et 1 syndrome de compression de la queue de cheval).

d. Réponse osseuse scannographique au traitement

Les caractéristiques scannographiques des patients et des lésions cibles osseuses sont détaillées dans l'**Annexe 3 – Tableaux A et B**.

i. Lésions cibles

Trente et une lésions osseuses cibles étaient analysées du diagnostic à la première réévaluation scannographique à 3 mois (**Tableau V**). En évaluation quantitative, la somme des diamètres perpendiculaires des lésions cibles selon le critère MDA de réponse osseuse était significativement augmentée à 3 mois par rapport à l'introduction de la thérapie ciblée (22,8 mm versus 29,7 mm, $p < 10^{-3}$, **Figure 11**). En évaluation qualitative, la majorité des lésions était ostéocondensantes à l'initiation avec une stabilité en taille et en condensation à 3 mois. Deux fractures sont survenues dont une sur lésions non visualisable au départ et une en zone d'ostéocondensation. Enfin, aucune lésion n'était ostéolytique au départ.

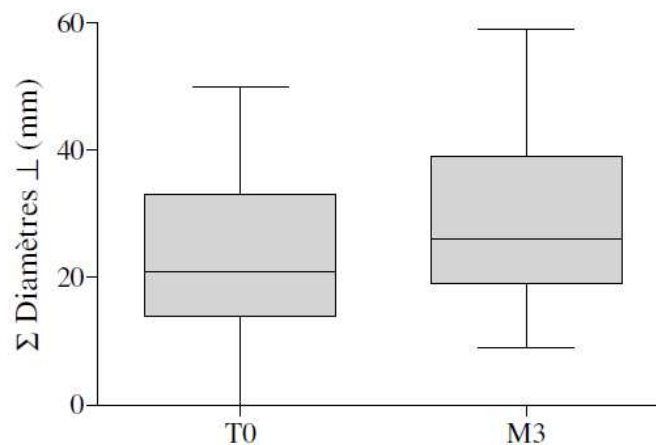
Tableau V : Réponse osseuse scannographique à 3 mois des lésions cibles des patients avec réarrangement du gène ALK (n=31)

Aspect quantitatif	T ₀	A 3 mois	p
Somme des diamètres perpendiculaires (mm)	22,8 ± 14,3	29,7 ± 13,7	<10 ^{-3*}
Aspect qualitatif	T ₀	A 3 mois	
- Absence de lésions visualisable	4 (12,9%)		
Apparition ostéocondensation		2 (6,4%)	
Apparition lésion mixte		1 (3,2%)	
Fracture		1 (3,2%)	
- Ostéolyse	0 (0,0%)		
- Mixte	8 (25,8%)		
Reminéralisation partielle		3 (9,7%)	
Stabilité		5 (16,1%)	
- Ostéocondensation	19 (61,3%)		
Stabilité en taille et en condensation		13 (41,9%)	
Majoration en taille		5 (16,1%)	
Majoration en condensation		0 (0%)	
Fracture		1 (3,2%)	

*Données exprimées en effectifs (pourcentage) et moyenne ± écart-type. *Test T de Student pour échantillons appariés. T₀=introduction de la thérapie ciblée.*

ii. Patients

Parmi les 12 patients analysés, 5 patients présentaient une progression selon le critère MDA de réponse osseuse dont 2 avec fracture, 5 patients présentaient une stabilité et 2 patients une réponse partielle (**Tableau VI**). La somme des diamètres perpendiculaires des lésions cibles par patient selon le critère MDA de réponse osseuse était significativement augmentée à 3 mois par rapport à l'initiation du traitement (50 mm versus 64 mm, p=0,005).

Figure 11 : Evolution de la somme des diamètres perpendiculaires des lésions osseuses cibles des patients avec réarrangement du gène ALK (n=31)

*Somme des diamètres mesurés selon le critère MDA de réponse osseuse^[70]
Test T de Student pour échantillons appariés (p<10⁻³)*

Tableau VI : Réponse osseuse scannographique à 3 mois des patients avec réarrangement du gène ALK (n=12)			
Aspect quantitatif	T ₀	A 3 mois	p
Somme lésions (mm)	50 (0-154)	64 (19-218)	0,005*
Réponse selon le critère MDA à 3 mois			
Réponse complète	0 (0,0%)		
Réponse partielle	2 (16,6%)		
Stabilité	5 (41,7%)		
Progression	5 (41,7%)		
<i>dont fracture</i>		2 (16,6%)	
<i>Données exprimées en médiane (extrêmes) ou effectifs (pourcentage). *Test non paramétrique de Wilcoxon pour échantillons appariés. T₀=introduction de la thérapie ciblée.</i>			

e. Réponse métabolique au traitement

Les caractéristiques scannographiques des patients et des lésions cibles osseuses sont détaillées dans l'**Annexe 3 – Tableaux A et C**.

i. Lésions cibles

Seize lésions osseuses cibles étaient analysées de l'initiation de la thérapie ciblée à la première réévaluation métabolique à 3 mois (**Tableau VII**). En évaluation quantitative, les lésions présentaient au diagnostic un SUV_{peak} médian à 5,46g/ml (extrêmes=[1,53-9,33]), un volume métabolique médian à 4,06ml (extrêmes=[1,31-51,15]) et une TLG médiane à 17,85g (extrêmes=[1,76-224,40]). A 3 mois, on mettait en évidence une diminution significative du SUV_{peak} (p=0,001), du volume métabolique (p=0,001) et de la TLG (p<10⁻³) par rapport à l'initiation (**Figure 12**). En évaluation qualitative, la majorité des lésions (75%) présentaient une fixation pathologique à l'initiation. L'évolution qualitative à 3 mois montrait une réponse complète pour la majorité des lésions (75%) avec absence de lésion visualisable.

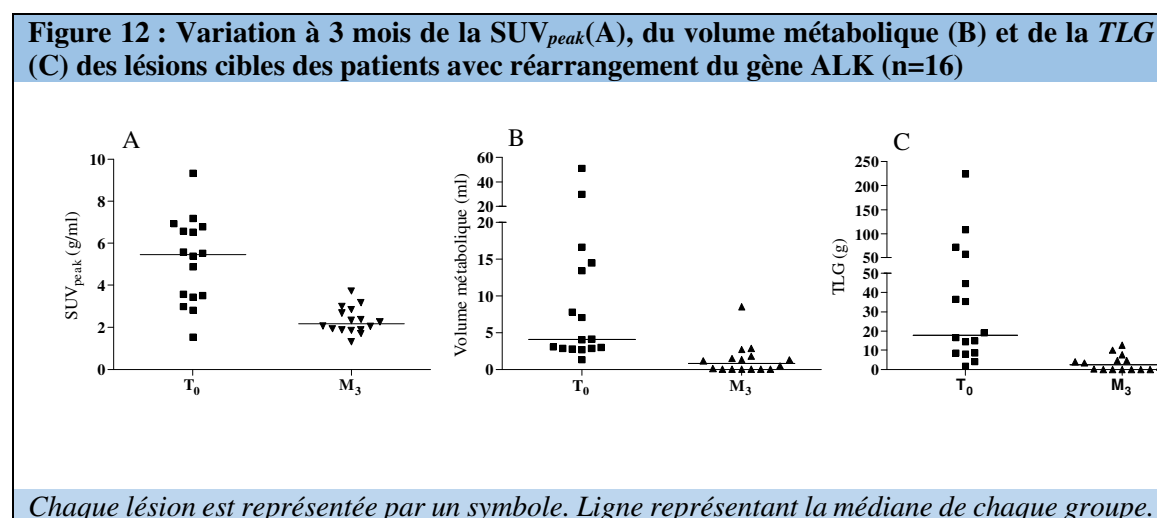


Tableau VII : Réponse osseuse métabolique à 3 mois des lésions cibles des patients avec réarrangement du gène ALK (n=16)

Aspect quantitatif	T ₀	A 3 mois	p
SUV _{peak} (g/ml)	5,46 (1,53-9,33)	2,17 (1,31-3,74)	0,001 ^s
Volume métabolique (ml)	4,06 (1,31-51,15)	0,83 (0-8,50)	0,001 ^s
TLG (g)	17,85 (1,76-224,40)	2,39 (0-12,65)	<10 ^{-3s}
Aspect qualitatif	T ₀	A 3 mois	
Absence de lésion visualisable	0 (0%)	11 (75%)	
Lésion identifiable mais fixation non pathologique*	4 (25%)	3 (19%)	
Lésion avec fixation pathologique	12 (75%)	1 (6%)	
Evolution qualitative à 3 mois			
Réponse complète	12 (75%)		
Réponse partielle	3 (19%)		
Stabilité	1 (6%)		
Progression	0 (0%)		
<i>Données exprimées en effectifs (pourcentage) et médiane (extrêmes). *Fixation inférieure au bruit de fond hépatique. ^sTest non paramétrique de Wilcoxon pour échantillons appariés. T₀=introduction de la thérapie ciblée. SUV standart uptake value. TLG total lesion glycolysis</i>			

ii. Patients

Parmi les 6 patients avec une réponse métabolique analysé, 5 patients présentaient une réponse métabolique osseuse complète selon le critère PERCIST et 1 patient une stabilité (**Tableau VIII**). Concernant la réponse métabolique globale, 3 patients présentaient une réponse complète, 2 patients une réponse partielle et 1 patient une stabilité à 3 mois. En analyse quantitative, la SUV_{peak} résiduelle maximale des lésions osseuses, la somme des volumes métaboliques résiduels osseux et la somme des TLG résiduelles osseuses étaient significativement diminués par rapport à l'initiation du traitement (p=0,028 pour les 3 analyses).

Tableau VIII : Réponse métabolique à 3 mois des patients avec réarrangement du gène ALK (n=6)			
<u>Aspect quantitatif</u>	T ₀	A 3 mois	p
Maximum SUV _{peak} résiduelle (g/ml)	6,09 (3,50-9,33)	2,84 (2,33-3,74)	0,028
Somme des volumes métaboliques (ml)	12,02 (3,03-93,30)	2,02 (1,27-10,79)	0,028
Somme des TLG (g)	47,48 (19,07-407,60)	6,15 (3,76-17,43)	0,028
Réponse osseuse selon le critère PERCIST à 3 mois			
Réponse complète	5 (83%)		
Réponse partielle	0 (0%)		
Stabilité	1 (17%)		
Progression	0 (0%)		
Réponse globale selon le critère PERCIST à 3 mois			
Réponse complète	3 (50%)		
Réponse partielle	2 (33%)		
Stabilité	1 (17%)		
Progression	0 (0%)		
<i>Données exprimées en effectifs (pourcentage) et médiane (extrêmes). Test non paramétrique de Wilcoxon pour échantillons appariés. T₀=introduction de la thérapie ciblée. SUV standart uptake value. TLG total lesion glycolysis</i>			

3. Cancer du poumon avec mutation EGFR

a. Caractéristiques tumorales

Il s'agissait d'un adénocarcinome bien différencié TTF1+ dans 79% des cas (**Tableau IX**). Au diagnostic, 3 patient était en stade localisé (stade IA, IB et IIB), 3 patients en stade localement avancé (stade IIIA) et 32 patients en stade métastatique (2 stade IVA et 30 stade IVB). Les mutations du gène EGFR les plus fréquentes étaient la délétion dans l'exon 19 (15 patients) et la substitution L85R (12 patients) (**Tableau X**). La distribution des métastases au diagnostic et à l'introduction de la thérapie ciblée est décrite dans le **Tableau XI**.

b. Thérapie ciblée et réponse clinique.

Parmi les 38 patients avec mutation du gène EGFR,

- 5 patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale avec curage ganglionnaire médiastinal dont 1 avec radiothérapie médiastino-pulmonaire adjuvante en 1^{ère} ligne ;
- 6 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical sur métastase avant traitement par thérapie ciblée (3 talcage pleuraux par thoracoscopie, 2 métastasectomies cérébrales et 1 cimentoplastie vertébrale avec radiothérapie adjuvante) ;
- 5 patients ont bénéficié d'une radiothérapie sur métastase avant traitement par thérapie ciblée (4 antalgique osseuse et 3 métastases cérébrales isolées).

Tableau IX : Histologie et stade au diagnostic des patients avec mutation du gène EGFR (n=38)

Histologie	
Adénocarcinome bien différencié TTF1+	30 (78,9%)
Adénocarcinome peu différencié TTF1+	1 (2,6%)
Adénocarcinome peu différencié TTF1-	1 (2,6%)
Adénocarcinome composite	1 (2,6%)
Adénocarcinome micro-papillaire	2 (5,3%)
Adénocarcinome muco-sécrétant	1 (2,6%)
Adénocarcinome lépidique	1 (2,6%)
Carcinome non à petites cellules	1 (2,6%)
Stade au diagnostic	
IA	1 (2,6%)
IB	1 (2,6%)
IIB	1 (2,6%)
IIIA	3 (7,9%)
IVA	2 (5,3%)
IVB	30 (78,9%)

Données présentées en effectifs (pourcentage)

Tableau X : Mutations du gène EGFR au diagnostic (n=38 patients)

Altération mutationnelle	Conséquence protéique	Effectif
Exon 18		
c. 2117T>C ; 2123A>G ; 2156G>C	p. Ile706Thr ; Lys708Arg ; Gly719Ala	1
c. 2155G>T	p. Gly719Cys	1
Exon 19		
c. 2235_2249del	p. Glu746_Ala750del	11
c. 2236_2250del	p. Glu746_Ala750del	4
c. 2237_2255delinsT	p. Glu746_Ser752delinsVal	2
c. 2239_2248delinsC	p. Leu747_Ala750delinsPro	2
Exon 20		
c.2293_2293insCATCAC	p. Tyr764_Val765insHisHis	2
c.2369C>T	p. Thr790Met	1
Exon 21		
c. 2573T>G	p. Leu858Arg	12
c. 2573T>G ; 2609A>G	p. Leu858Arg ; His870Arg	1
Mixte Exon 19 + 20		
c. 2236_2250del ; 2369Cdel	p. Glu746_Ala750del ; Thr790X	1

Données présentées en effectifs

Tableau XI : Distribution des métastases chez les patients avec mutation EGFR (n=38)

	Au diagnostic	Début thérapie ciblée
Os	29 (76%)	38 (100%)
Cerveau	15 (40%)	17 (45%)
Poumon	10 (26%)	12 (32%)
Foie	6 (16%)	6 (16%)
Surrénale	1 (3%)	1 (3%)
Plèvre	4 (11%)	5 (13%)
Ganglion extra-médiastinal	5 (13%)	6 (16%)
Autres	8 (21%)	8 (21%)

Donnée présentées en effectifs (pourcentage)

Concernant la thérapie ciblée, 27 patients ont été traités en 1^{ère} ligne. Parmi les autres patients,

- 11 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 1^{ère} ligne métastatique (7 doublets avec sels de platine, 2 gefitinib, 1 taxotère dans le cadre d'un essai et 1 FEC-100 sur métastase mammaire ayant évoqué un primitif mammaire) ;
- 1 patient a bénéficié d'une chimiothérapie de 2^{ème} ligne métastatique (1 doublet avec sels de platine).

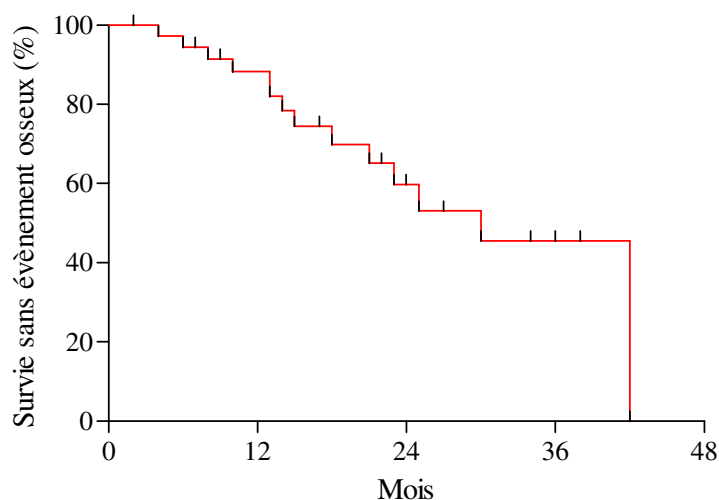
Parmi les thérapies ciblées anti-EGFR, 9 patients ont reçus de l'afatinib (Giotrif®) pendant une durée médiane de 8,4 mois [extrêmes 3,3 ; 14,2], 9 patients de l'erlotinib (Tarceva®) pendant 7,9 mois [1,90-46,0], 19 patients du gefitinib (Iressa®) pendant 12,7 mois [1,80-24,80] et 1 patient de l'osimertinib (Tagrisso®) pour une durée de 23,3 mois. A la 1^{ère} réévaluation clinique, 1 patient était en réponse dissociée avec une progression cérébrale isolée et 37 patients en réponse partielle ou en stabilité. On note cependant 4 arrêts de traitement pour effets secondaires de grade III (cytolyse hépatique).

c. Métastases osseuses

Parmi les patients avec mutation du gène EGFR, 29 présentaient des métastases osseuses au diagnostic (76%). Au diagnostic, 9 patients présentaient un évènement osseux clinique ou thérapeutique : 5 radiothérapies antalgiques, 3 chirurgies rachidiennes pour épидurite et radiothérapie adjuvante et 1 épидurite prise en charge par radiothérapie seule. Durant le suivi jusqu'au 30 juin 2018, 35 évènements osseux étaient recensés soit 0,92 évènements osseux par patient en moyenne (extrêmes=[0;4]). Sous traitement par thérapie ciblée, 14 patients présentaient un évènement osseux (46%) avec un délai médian d'apparition de 30 mois (**Figure 13**).

d. Réponse osseuse scannographique au traitement

Les caractéristiques scannographiques des patients et des lésions cibles osseuses sont détaillées dans l'**Annexe 3 – Tableaux A et B**.

Figure 13 : Survie sans évènement osseux chez les patients avec mutation du gène EGFR sous traitement par thérapie ciblée (n=38)

Courbe de survie selon la méthode de Kaplan-Meier.

i. Lésions cibles

Quatre-vingt-dix-sept lésions osseuses cibles ont été analysées de l'initiation de la thérapie ciblée à la première réévaluation scannographique à 3 mois (**Tableau XII**). En évaluation quantitative, la somme des diamètres perpendiculaires des lésions cibles selon la méthode du MDA était significativement augmentée à 3 mois par rapport à l'initiation ($24,6 \pm 22,5$ mm versus $34,0 \pm 25,4$ mm, $p < 10^{-3}$, **Figure 14**).

En évaluation qualitative, 40% des lésions sont ostéolytiques à l'initiation du traitement, 21% des lésions sont ostéocondensantes, 10% sont mixtes et 28% ne sont pas visualisables à l'initiation du traitement. Soixante-six pourcent des lésions (64/97) évoluaient avec l'apparition d'une ostéocondensation, une reminéralisation partielle ou complète et l'apparition d'un anneau ostéocondensant définissant un signal ostéoblastique. Deux fractures étaient survenues sur des lésions ostéolytiques initiales. Six lésions ont évoluées selon une apparition ou majoration d'ostéolyse.

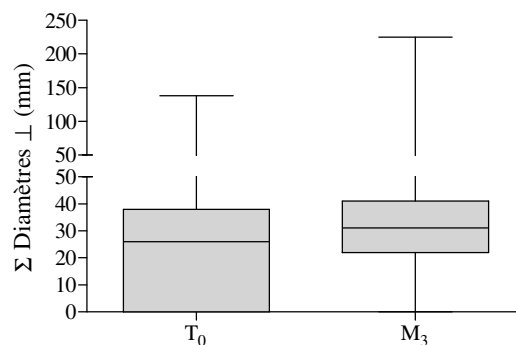
ii. Patients

Parmi les 38 patients analysés, 8 patients présentaient une progression selon le critère MDA dont 3 avec fracture, 8 patients présentaient une stabilité et 22 patients une réponse partielle (**Tableau XIII**). La somme des diamètres perpendiculaires des lésions cibles par patient selon la méthode du MDA était significativement augmentée à 3 mois par rapport à l'initiation du traitement par thérapie ciblée (37 mm versus 48,5 mm, $p=0,005$). Certains patients présentaient une réaction ostéoblastique diffuse (**Figure 15**).

Tableau XII : Réponse osseuse scannographique à 3 mois des lésions cibles des patients avec mutation du gène EGFR (n=97)

Aspect quantitatif	T ₀	A 3 mois	p
Somme des diamètres perpendiculaires (mm)	24,6 ± 22,5	34,0 ± 25,4	<10 ^{-3*}
Aspect qualitatif	T ₀	A 3 mois	
- Absence de lésions visualisable	27 (27,8%)		
Apparition ostéocondensation		21	
Apparition ostéolyse		3	
Hétérogénéité de la trame osseuse		3	
- Ostéolyse	39 (40,2%)		
Reminéralisation complète		6	
Reminéralisation partielle		19	
Apparition anneau ostéocondensant		8	
Stabilité		1	
Majoration de l'ostéolyse		3	
Fracture		2	
- Mixte	11 (11,3%)		
Reminéralisation complète		3	
Reminéralisation partielle		7	
Stabilité		1	
- Ostéocondensation	20 (20,7%)		
Majoration en taille		4	
Majoration en densité		3	
Stabilité		6	
Régression		7	

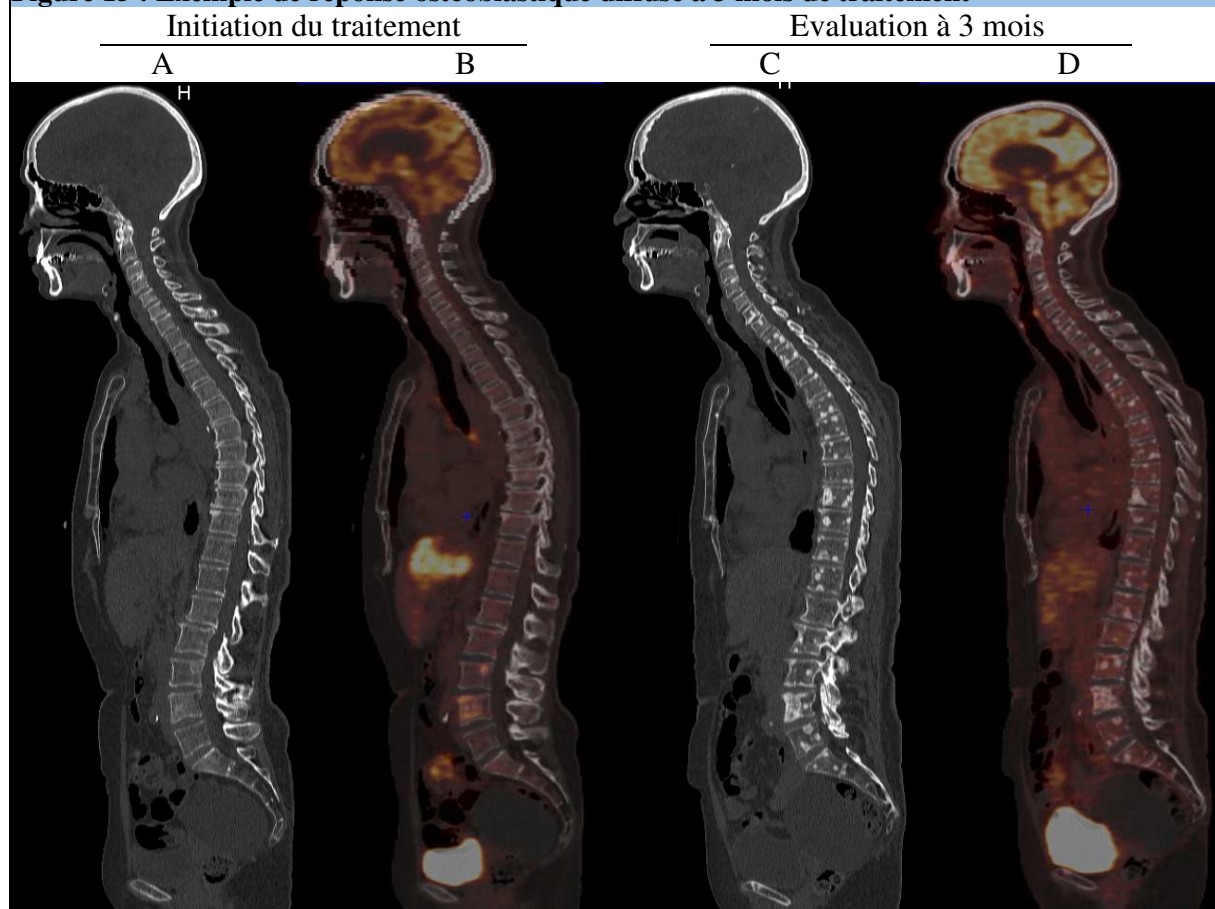
Données exprimées en effectifs (pourcentage) et moyenne ± écart-type. *Test T de Student pour échantillons appariés. T₀=introduction de la thérapie ciblée. .

Figure 14 : Evolution de la somme des diamètres perpendiculaires des lésions osseuses cibles des patients avec réarrangement du gène ALK (n=31)

Somme des diamètres mesurée selon le critère MDA de réponse osseuse^[70]
 Test T de Student pour échantillons appariés ($p < 10^{-3}$)

Tableau XIII : Réponse osseuse scannographique à 3 mois des patients avec mutation du gène EGFR (n=38)			
Aspect quantitatif	T₀	A 3 mois	p
Somme lésions (mm)	37 (0-279)	48,5(0-397)	0,001*
Réponse selon le critère MDA à 3 mois			
Réponse complète	0 (0,0%)		
Réponse partielle	22 (58,0%)		
Stabilité	8 (21,0%)		
Progression	8 (21,0%)		
<i>dont fracture</i>		3 (7,9%)	
<i>Données exprimées en médiane (extrêmes) ou effectifs (pourcentage). * Test T de Student pour échantillons appariés. T₀=introduction de la thérapie ciblée.</i>			

Figure 15 : Exemple de réponse ostéoblastique diffuse à 3 mois de traitement



Patiente n°49

A l'initiation du traitement par thérapie ciblée : A) Scanner du rachis entier sans lésions osseuses nettement visualisables en scanner. B) Fusion TEP-TDM montrant 2 hyperfixations en L3 (SUV_{peak} à 4,2g/ml) et L4 (SUV_{peak} à 6,6g/ml).

Evaluation 3 mois : C) Evolution ostéoblastique diffuse du rachis entier au scanner. D) Persistance d'hyperfixation osseuse à la limite de la significativité de L3 et L4 (SUV_{peak} à 2,5g/ml).

e. Réponse métabolique au traitement

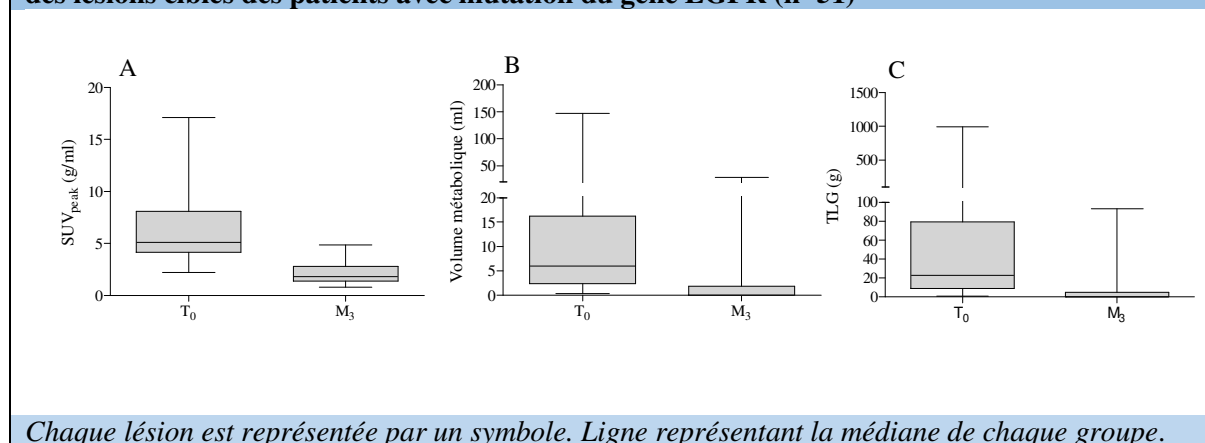
Les caractéristiques scannographiques des patients et des lésions cibles osseuses sont détaillées dans l'Annexe 3 – Tableaux A et C.

i. Lésions cibles

Cinquante et une lésions osseuses cibles ont été analysées de l'introduction de la thérapie ciblée à la première réévaluation métabolique à 3 mois (Tableau XIV). En évaluation quantitative, les lésions présentaient à l'initiation un SUV_{peak} médian à 5,1g/ml (extrêmes=[2,2-17,1]), un volume métabolique médian à 6,0ml (extrêmes=[0,3-147,8]) et une TLG médiane à 23,0g (extrêmes=[0,9-988,0]). A 3 mois, on mettait en évidence une diminution significative du SUV_{peak} ($p < 10^{-3}$), du volume métabolique ($p = 0,001$) et de la TLG ($p = 0,003$) par rapport à l'initiation de la thérapie ciblée (Figure 16). En évaluation qualitative, la majorité des lésions présentaient une fixation pathologique à l'introduction de la thérapie ciblée. L'évolution à 3 mois montrait une réponse complète pour 60% des lésions avec l'absence de lésion visualisable, 20% des lésions avec présence d'une identification visuelle mais sans fixation pathologique et 20% des lésions avec persistance d'une fixation pathologique.

Tableau XIV : Réponse osseuse métabolique à 3 mois des lésions cibles des patients avec mutation du gène EGFR (n=51)

Aspect quantitatif	T ₀	A 3 mois	p
SUV_{peak} (g/ml)	5,1 (2,2-17,1)	1,8 (0,8-4,8)	$< 10^{-3}$ [§]
Volume métabolique (ml)	6,0 (0,3-147,8)	0 (0-28,4)	0,001 [§]
TLG (g)	23,0 (0,9-988,0)	0 (0-93,3)	0,003 [§]
Aspect qualitatif	T ₀	A 3 mois	
Absence de lésion visualisable	2 (4%)	31 (60%)	
Lésion identifiable mais fixation non pathologique*	4 (8%)	10 (20%)	
Lésion avec fixation pathologique	45 (88%)	10 (20%)	
Evolution qualitative à 3 mois			
Réponse complète	32 (63%)		
Réponse partielle	17 (33%)		
Stabilité	1 (2%)		
Progression	1 (2%)		
<i>Données exprimées en effectifs (pourcentage) et médiane (extrêmes). *Fixation inférieure au bruit de fond hépatique. § Test T de Student pour échantillons appariés. T₀=introduction de la thérapie ciblée. SUV standart uptake value. TLG total lesional glycolysis</i>			

Figure 16 : Variation à 3 mois de la SUV_{peak} (A), du volume métabolique (B) et de la TLG (C) des lésions cibles des patients avec mutation du gène EGFR (n=51)

Chaque lésion est représentée par un symbole. Ligne représentant la médiane de chaque groupe.

ii. Patients

Parmi les 19 patients analysés, 9 patients présentaient une réponse métabolique osseuse complète selon le critère PERCIST, 7 patients une réponse partielle, 2 patients une stabilité et 1 patient une progression (Tableau X). Concernant la réponse métabolique globale, 2 patients présentaient une réponse complète, 15 patients une réponse partielle, 1 patient une stabilité et 1 patient une progression à 3 mois selon le critère PERCIST. En analyse quantitative, la SUV_{peak} résiduelle maximale des lésions osseuses, la somme des volumes métaboliques résiduels osseux et la somme des TLG résiduelles osseuses étaient significativement diminués par rapport à l'introduction de la thérapie ciblée ($p < 10^{-3}$ pour les 3 analyses).

Tableau XV : Réponse métabolique à 3 mois des patients avec mutation du gène EGFR (n=19)

Aspect quantitatif	T ₀	A 3 mois	p
Maximum SUV_{peak} résiduelle (g/ml)	5,1 (2,3-17,1)	2,5 (1,2-4,8)	$< 10^{-3}$
Somme des volumes métaboliques (ml)	12,5 (0,4-222,0)	1,5 (0-52,7)	$< 10^{-3}$
Somme des TLG (g)	46,2 (1,34-1426,8)	4,72 (0-176,0)	$< 10^{-3}$
Réponse osseuse selon le critère PERCIST à 3 mois			
Réponse complète	9 (47%)		
Réponse partielle	7 (38%)		
Stabilité	2 (10%)		
Progression	1 (5%)		
Réponse globale selon le critère PERCIST à 3 mois			
Réponse complète	2 (11%)		
Réponse partielle	15 (79%)		
Stabilité	1 (5%)		
Progression	1 (5%)		
<i>Données exprimées en effectifs (pourcentage) et médiane (extrêmes). Test non paramétrique de Wilcoxon pour échantillons appariés. T₀=introduction de la thérapie ciblée. SUV standart uptake value. TLG total lesion glycolysis</i>			

f. Corrélation entre réponse métabolique et scannographique

i. Lésions cibles

Parmi les 97 lésions osseuses cibles en scanner, 49 lésions avaient été analysées en TEP-TDM (**Tableau XVI**): 30 lésions étaient en réponse complète métabolique (8 en réponse complète scannographique, 20 en réponse partielle scannographique et 2 en progression scannographique), 17 lésions en réponse partielle métabolique (14 en réponse partielle scannographique, 1 en stabilité scannographique et 2 en progression scannographique), 1 lésion en stabilité métabolique (1 en réponse complète scannographique) et 1 lésion en progression métabolique (1 en réponse partielle scannographique). Il n'y avait pas de corrélation significative entre la réponse scannographique et la réponse métabolique d'une lésion (coefficient V de Cramér = 0,282 ; p=0,228).

Tableau XVI : Corrélation entre la réponse métabolique et la réponse scannographique à 3 mois des lésions chez les patients avec mutation du gène EGFR (n=49 lésions).

		Réponse scannographique à 3 mois				Total
		RC	RP	S	P	
Réponse métabolique à 3 mois	RC	8	20	0	2	30
	RP	0	14	1	2	17
	S	1	0	0	0	1
	P	0	1	0	0	1
	Total	9	35	1	4	49

RC : réponse complète / RP : réponse partielle / S : stabilité / P : progression
Coefficient V de Cramér = 0,282 ; p=0,228

ii. Patients

Parmi les 38 patients avec mutation du gène EGFR, 19 avaient bénéficié d'une double analyse métabolique et scannographique (**Tableau XVII**): 9 patients étaient en réponse complète métabolique (6 en réponse partielle scannographique et 3 en stabilité scannographique), 7 en réponse partielle métabolique (5 en réponse partielle scannographique et 2 en progression scannographique), 2 en stabilité métabolique (1 en réponse partielle scannographique et 1 en stabilité scannographique) et 1 en progression métabolique (1 en réponse partielle scannographique). Il n'y avait pas de corrélation significative entre la réponse scannographique et la réponse métabolique osseuse (coefficient V de Cramér = 0,423 ; p=0,339) ni avec la réponse métabolique globale du patient (résultats détaillés non présentés, coefficient V de Cramér = 0,394 ; p=0,434). Il y avait une excellente corrélation entre la réponse métabolique osseuse et la réponse métabolique globale des patients à 3 mois (coefficient V de Cramér = 0,727 ; p<10⁻³).

Tableau XVII : Corrélation entre la réponse métabolique et la réponse scannographique à 3 mois des patients avec mutation du gène EGFR (n=19).

		Réponse scannographique à 3 mois				Total
		RC	RP	S	P	
Réponse métabolique à 3 mois	RC	0	6	3	0	9
	RP	0	5	0	2	7
	S	0	1	1	0	2
	P	0	1	0	0	1
	Total	0	13	4	2	19

RC : réponse complète / RP : réponse partielle / S : stabilité / P : progression
 Coefficient V de Cramér = 0,423 ; p=0,339

g. Analyse de survie

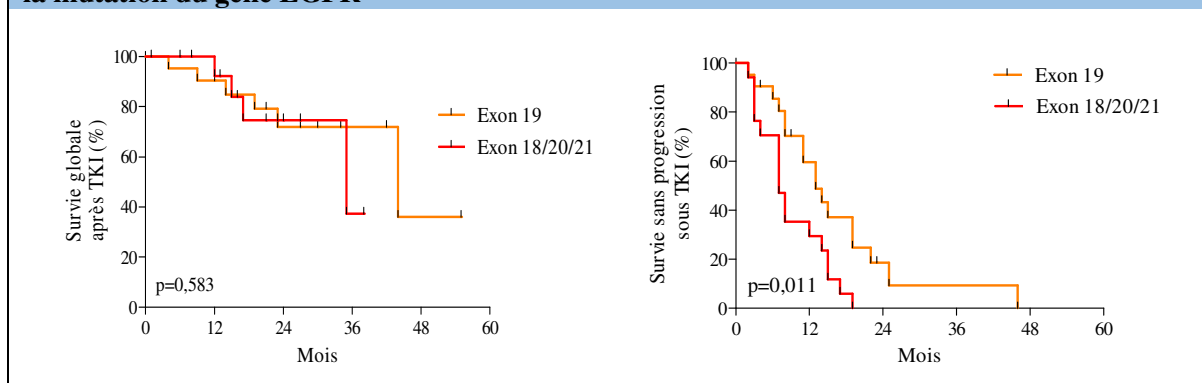
Pour les 38 patients avec mutation du gène EGFR, la durée de suivi médian après traitement par thérapie ciblée était de 21,5 mois, la médiane de survie globale de survie après traitement par thérapie ciblée de 44,5 mois (IC^{95%}=[30,8;58,2]), la médiane de survie sans progression sous traitement par thérapie ciblée de 11,2 mois (IC^{95%}=[5,9;16,5]) et la médiane de survie sans évènement osseux sous traitement par thérapie ciblée de 30,1 mois (IC^{95%}=[18,4;41,8]).

i. Selon la localisation de la mutation dans le gène EGFR

Les patients ont été répartis en 2 groupes selon la localisation de l'altération dans le gène EGFR :

- patient avec altération du gène EGFR dans l'exon 19 (n=21) ;
- patients avec altération du gène EGFR dans l'exon 18, 20 ou 21 (n=17).

Les patients avec mutation dans l'exon 19 ont une médiane de survie sans progression sous traitement par thérapie ciblée plus longue que les autres patients (12,7 mois [9,0 ; 16,4] versus 7,4 mois [6,2 ; 8,6], p=0,011, **Figure 17**). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie globale post-traitement par thérapie ciblée (p=0,583) et la survie sans évènement osseux (p=0,236).

Figure 17 : Survie globale après traitement par thérapie ciblée en fonction de la localisation de la mutation du gène EGFR

Courbe de survie selon la technique de Kaplan-Meier. Test du log-rank

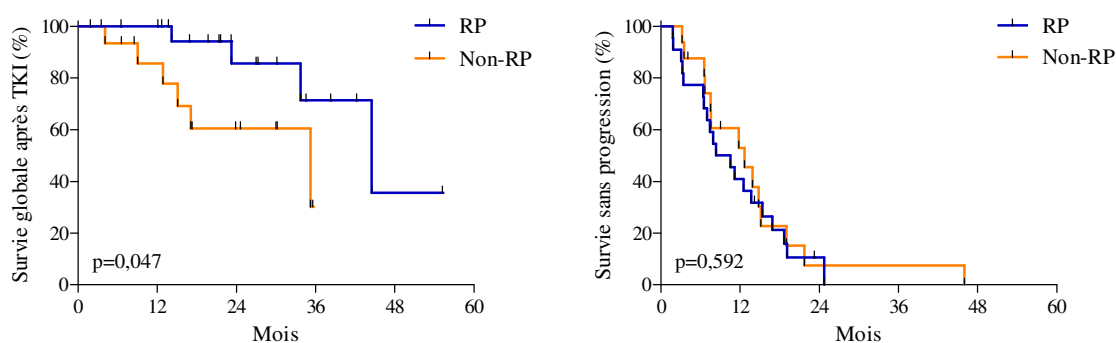
ii. Selon la réponse scannographique

Les patients ont été répartis en 2 groupes selon la réponse scannographique d'après le critère MDA à 3 mois:

- patient en réponse partielle (n=22) ;
- patients en stabilité ou en progression (n=16).

Les patients en réponse partielle osseuse ont une médiane de survie globale après traitement par thérapie ciblée plus longue que les autres patients (44,5 mois [8,8 ; 61,6] versus 35,2 mois [28,9 ; 60,1], $p=0,047$) (**Figure 18**). En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie sans progression ($p=0,592$) et la survie sans évènement osseux ($p=0,602$).

Figure 18 : Survie globale après traitement par thérapie ciblée et survie sans progression fonction de la survenue d'une réponse partielle scannographique MDA à 3 mois



Courbe de survie selon la technique de Kaplan-Meier. Test du log-rank

iii. Paramètres métaboliques

Les patients ont été répartis en 2 groupes selon la réponse métabolique osseuse d'après le critère PERCIST à 3 mois:

- patient en réponse complète (n=9) ;
- patients en réponse partielle, en stabilité ou progression (n=10).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie globale post-traitement par thérapie ciblée ($p=0,899$), la survie sans progression ($p=0,483$) et la survie sans évènement osseux ($p=0,442$).

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la valeur du SUV_{peak} résiduelle maximale à 3 mois:

- SUV_{peak} résiduelle $< 2,5\text{g/ml}$ (n=9) ;
- SUV_{peak} résiduelle $> 2,5\text{g/ml}$ (n=10).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie globale post-traitement par thérapie ciblée (p=0,695), la survie sans progression (p=0,903) et la survie sans évènement osseux (p=0,589).

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la variation de la valeur du SUV_{peak} maximale :

- $\Delta SUV_{peak} < -50\%$ (n=7) ;
- $\Delta SUV_{peak} > -50\%$ (n=12).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie globale post-traitement par thérapie ciblée (p=0,234), la survie sans progression (p=0,347) et la survie sans évènement osseux (p=0,577).

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la somme des volumes métaboliques osseux ($\sum VM$) résiduels :

- $\sum VM$ résiduels $< 1,5\text{ml}$ (n=9) ;
- $\sum VM$ résiduels $> 1,5\text{ml}$ (n=10).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie globale post-traitement par thérapie ciblée (p=0,695), la survie sans progression (p=0,566) et la survie sans évènement osseux (p=0,657).

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la somme des volumes métaboliques osseux résiduels :

- $\Delta \sum VM < -90\%$ (n=7)
- $\Delta \sum VM > -90\%$ (n=12)

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie globale post-traitement par thérapie ciblée (p=0,938), la survie sans progression (p=0,757) et la survie sans évènement osseux (p=0,638).

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la somme des TLG résiduelles à 3 mois :

- \sum TLG résiduels < 4g (n=10) ;
- \sum TLG résiduels > 4g (n=9).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie globale post-traitement par thérapie ciblée (p=0,897), la survie sans progression (p=0,901) et la survie sans évènement osseux (p=0,955).

Deux groupes de patients ont été constitués en fonction de la somme des volumes métaboliques osseux résiduels :

- $\Delta\sum$ TLG < -90% (n=7) ;
- $\Delta\sum$ TLG > -90% (n=12).

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre ces deux groupes de patients pour la survie globale post-traitement par thérapie ciblée (p=0,938), la survie sans progression (p=0,757) et la survie sans évènement osseux (p=0,638).

Discussion

1. Patients avec réarrangement ALK

La survie sans progression et la survie globale de notre population sont similaires à celle de la littérature sous traitement par crizotinib (respectivement 20,3 mois et 7,7 mois dans l'étude de Shaw *et al.*^[31]). Nous avons en revanche plus de métastases osseuse chez les patients avec réarrangement ALK (53%) que rapporté dans la littérature (25-45%)^[51,53-55]. Les patients présentaient un évènement osseux principalement au diagnostic (42%) mais peu lors du suivi (17%).

Les patients présentaient principalement des lésions ostéocondensantes (19/31 lésions analysées), il n'y avait pas de lésions ostéolytiques, sous réserve que 66% des patients avaient préalablement été traités par un doublet de chimiothérapie à base de sel de platine. Le cisplatine est décrit comme ayant un effet direct sur la prolifération des ostéoblastes et leur différenciation conduisant à la minéralisation des lésions lytiques sous traitement^[71]. Il n'était pas décrit de phénomène de réaction ostéoblastique prédominant chez les patients. Il est à noter que 5 patients sur 12 présentent une progression osseuse à 3 mois selon le critère MDA (50 mm versus 64 mm, $p=0,005$). Chez 2 de ces patients, l'évolution osseuse est retenue sur la survenue d'une fracture pathologique. La faible incidence des SRE est probablement liée au fait de la prédominance de lésions ostéoblastiques. Sur les 16 lésions analysées en TEP, 69% des lésions évoluent en une extinction de fixation pathologique avec réponse métabolique complète. Selon le critère PERCIST osseux, 5 patients ont présenté une réponse métabolique osseuse complète, 1 réponse partielle et 1 stabilité.

Il n'y a pas d'étude publiée à notre connaissance sur l'étude de la réponse métabolique ou scannographique des métastases osseuses des patients avec réarrangement ALK.

2. Patients avec mutation du gène EGFR

a. Population étudiée

Notre population d'étude était majoritairement composée de femmes, d'une soixantaine d'années au diagnostic et non-fumeurs ce qui correspond aux populations d'études des patients avec réarrangement moléculaire dans le cancer du poumon^[51]. La survie globale était de 24,9 mois similaire aux études LUX-7 (afatinib ou gefitinib 25 mois)^[26], LUX-3 et LUX-6 (afatinib

28 mois)^[72]. La survie sans progression des patients traités par erlotinib était de 9,4 mois dans l'étude de Rosell *et al.*^[23]

Le nombre de patients avec métastases osseuses et mutation du gène EGFR est similaire dans notre étude (54%) et la littérature(35-55%)^[50,51,73].

Nous avons volontairement exclus de l'analyse les patients ayant bénéficié d'un traitement par inhibiteurs de la résorption osseuse. En effet, le métabolisme osseux de ceux-ci est modifié et la réponse osseuse orientée vers une reminéralisation des lésions. L'ajout d'un inhibiteur de la résorption osseuse à un traitement par thérapie ciblée pourrait diminuer le risque de SRE chez les patients avec mutation du gène EGFR. L'utilisation des biphosphonates permet une augmentation de la survie sans progression sous thérapie ciblée mais une survie globale identique dans l'étude de Zhang *et al.*^[74] Il n'y a pas eu d'études à l'heure actuelle concernant le dénsumab (Xgeva®) chez les patients avec altérations moléculaires.

L'étude de Chao *et al.*^[66] décrit une population de 33 patients Taiwanais avec mutation EGFR traités par gefitinib avant 2006. Deux mois après initiation, 22 patients présentaient une réponse partielle, 10 une stabilité et 1 progression ce qui correspond à notre profil de réponse clinique.

b. Réponse scannographique

Les lésions cibles osseuses sont dans 28% des cas non visualisables sur l'examen scannographique initial. Yamaguchi^[75] avait reporté le cas de métastases intra-trabéculaire des vertèbres qui infiltrent l'espace médullaire intra-osseux sans destruction de l'os trabéculaire, non visibles en scanner ou en radiographie mais détectables en scintigraphie osseuse. Ces lésions de remplacement médullaire sans destruction des travées osseuses sont bien visibles en IRM. L'apparition de nouvelles lésions ostéocondensantes sous traitement correspond probablement au processus de reminéralisation osseuse de lésions de petites tailles ou intra-trabéculaires sans destruction osseuse.

Les autres métastases osseuses sont classées en ostéolytiques (40%), ostéoblastiques (21%) ou mixte (11%). La majorité de ces lésions évoluent vers une reminéralisation avec présence d'une réaction ostéosclérotique et une majoration de taille des lésions (24,6 mm versus 34,0 mm, $p < 10^{-3}$). Si un patient avec un cancer présente une réaction ostéosclérotique, celle-ci peut résulter de 2 causes : la première est la progression osseuse des métastases ostéoblastique et la seconde la reminéralisation de lésions ostéolytiques. On discrimine les 2 causes le plus souvent selon l'origine du primitif, l'effet du traitement sur les autres métastases extra-osseuses ou des marqueurs tumoraux. Dans l'étude de Yamashita *et al.*^[65], après traitement par gefitinib,

l'ensemble des patients présentant une réaction ostéoblastique avaient une réduction de la tumeur initiale ou des métastases extra-osseuses.

Les patients présentant une réponse partielle selon le critère MDA de réponse osseuse correspondent aux patients présentant une réaction ostéoblastique (58%), aucun patient n'ayant présenté de réduction de taille des lésions osseuses sous TKI. Nous avons montré que ces patients avec réponse partielle ont une survie globale après initiation d'une thérapie ciblée plus longue (44,5 mois versus 35,2 mois, $p=0,047$). L'apparition d'une réaction ostéoblastique sous traitement par thérapie ciblée ne doit pas être considérée comme une progression métastatique. L'étude de Pluquet *et al.*^[67], a montré que les patients présentant une réaction ostéoblastique sous traitement avaient une survie globale prolongée par rapport aux patients avec progression extra-osseuse (RR=0,29 [0,09–0,89], $p=0,03$). Ce résultat est aussi retrouvé dans l'étude de Yamashita *et al.*^[65] où la survie des patients traités par gefitinib n'ayant pas présenté de réaction ostéoblastique était de 170 jours alors qu'aucun patient avec réaction ostéoblastique n'était décédé durant cet intervalle ($p<0,01$). L'ensemble des études ou case report ayant montré une réaction ostéoblastique sous TKI dans le cancer du poumon avec mutation du gène EGFR sont décrites dans le **Tableau XVIII**.

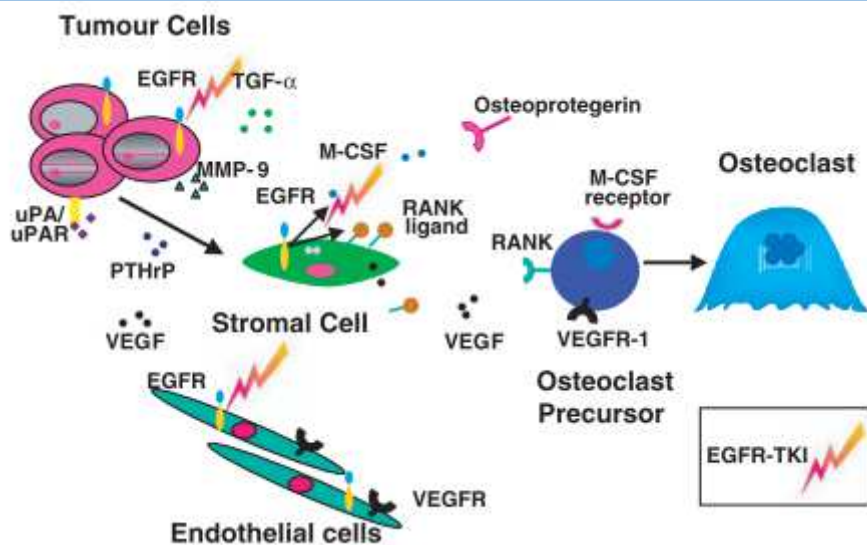
Tableau XVIII : Etudes ayant décrit une réaction ostéoblastique sous traitement par TKI dans le cancer du poumon avec mutation du gène EGFR					
1 ^{er} Auteur	Patients	Histologie	Réaction ostéoblastique	TKI	Meilleure réponse
Bersanelli ^[76]	43	ADC (39) Autres (4)	10 (23%)	Erlotinib (4) Gefitinib (6)	RP (7) S (2) P (1)
Yamashita ^[65]	41	ADC	11 (27%)	Gefitinib	RP (11)
Pluquet ^[67]	36	ADC (32) Autres (4)	17 (36%)	Erlotinib (12) Gefitinib (5)	RP/S (12) P (5)
Chao ^[66]	33	ADC (5) Autres (2)	7 (21%)	Gefitinib	RP (7)
Lind ^[68]	3	ADC	3	Gefitinib	RP (3)
Ansen ^[77]	3	ADC	3	Erlotinib (2) Gefitinib (1)	RP (3)

TKI : inhibiteur de tyrosine kinase / ADC : adénocarcinome / RP : réponse partielle / S : stabilité / P : progression / ND : non décrit

Cette réponse osseuse ostéoblastique sous TKI peut être expliquée par plusieurs mécanismes (**Figure 19**). Premièrement, les agents anti-EGFR ont une activité directe sur les cellules tumorales dans lesquelles ils induisent une inhibition de la croissance, une apoptose et une capacité invasive réduite. Deuxièmement, ces composés ont une activité anti-angiogénique, soit directement en affectant la prolifération et la survie des cellules endothéliales, soit indirectement en bloquant la production du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF)

dans les cellules stromales de la moelle osseuse et dans les cellules tumorales. Enfin, les inhibiteurs de l'EGFR-tyrosine kinase peuvent inhiber le recrutement des ostéoclastes dans les lésions osseuses en affectant la capacité des cellules stromales de la moelle osseuse à induire une différenciation et une activation des ostéoclastes^[78,79]. Okano *et al.*^[80] ont rapporté que le traitement par le gefitinib présentait des taux élevés des marqueurs de formation osseuse : phosphatase alcaline osseuse sérique (BAP), télopeptide carboxyterminal réticulé sérique du collagène de type I (ICTP) et un rapport BAP / ICTP augmenté chez les patients présentant une amélioration significative des métastases osseuses. De plus, les auteurs ont également décrit les effets d'autres inhibiteurs de la tyrosine kinase sur les os. L'imatinib (Glivec®), l'un des inhibiteurs de la tyrosine kinase utilisés pour traiter la leucémie myéloïde chronique et les tumeurs stromales gastro-intestinales, inhibe la différenciation et la fonction des ostéoclastes^[81] et du remodelage osseux (formation et résorption)^[82]. Nos résultats concordent donc avec ceux de la littérature et ont montré que la survie globale est plus longue chez les patients avec survenue d'une réponse partielle selon le critère MDA.

Figure 19 : Mécanismes potentiels d'action des ITK-EGFR sur la pathogenèse des métastases osseuses.



Le traitement par les TKI-EGFR est responsable, dans les cellules tumorales, d'une inhibition de la croissance, de l'apoptose et d'une réduction de la capacité d'invasion grâce à l'inhibition de molécules associées à l'invasion tissulaire, telles que uPA et MMP-9. Les TKI-EGFR ont également une activité anti-angiogénique directe en affectant la prolifération et la survie des cellules endothéliales. Enfin, les TKI-EGFR affectent la capacité des cellules stromales de la moelle osseuse à induire la différenciation et l'activation des ostéoclastes et à soutenir la néo-angiogenèse. Traduit de Normanno et Gullick^[79]

c. Réponse métabolique

Dans notre étude, les lésions osseuses sous TKI présentent une extinction de la fixation pathologique pour 80% des lésions étudiées et une diminution du TLG et du volume métabolique. Sur les 19 patients analysés en TEP-TDM, 9 ne présentent plus de fixation osseuse résiduelle pathologique ($>2,5\text{g/ml}$), un volume métabolique osseux résiduel inférieur à 1,5ml et une glycolyse lésionnelle totale inférieur à 4g.

Des études antérieures ont rapporté une diminution rapide de la fixation des lésions primitives et secondaires sur des TEP après traitement par gefitinib^[83,84] et erlotinib^[85]. La réduction de la SUV_{max} des métastases osseuses après traitement par TKI est significativement moins importante que celle des autres lésions cibles dans l'étude de Koizumi et al^[86] (-27,1% versus -51,2%, $p<0,05$).

Le VTM et le TLG de la TEP initiale sont des paramètres pronostiques de la survie globale et sans progression dans le cancer du poumon non à petites cellules^[87,88], le cancer du poumon avec mutation du gène EGFR^[89,90] et le cancer du poumon à petites cellules^[91]. L'étude d'Usmaniji et al^[88] avait montré une survie plus longue chez les patients ayant une diminution du TLG supérieure à 45% (9,8 mois versus 15,9 mois, $p=0,032$) sur une population de 28 patients sous radio-chimiothérapie.

En ne montrant pas de différences entre les groupes pour les paramètres métaboliques de suivi, nous n'avons pas pu répondre à la question de savoir si la persistance d'une fixation résiduelle osseuse entraînait une survie sans progression ou une survie globale plus courte à l'instar d'autres pathologies comme le lymphome^[92] où le TEP-scanner de réévaluation à 2 mois est maintenant un standard dans l'évaluation de la réponse thérapeutique et utilisé à la planification de radiothérapie complémentaire sur les lésions résiduelles afin d'améliorer la survie.

3. Limites

La principale critique méthodologique concerne le caractère bicentrique et rétrospectif de l'étude avec les biais de recueil que cela implique. Le recrutement concerne aussi deux centres de prise en charge tertiaire (centre hospitalier universitaire et centre régional de lutte contre le cancer) ayant à disposition une réunion de concertation pluridisciplinaire commune hebdomadaire d'oncologie osseuse secondaire et de localisation osseuse des hémopathies.

Le réarrangement du gène ALK étant plus rare que la mutation du gène EGF, le faible effectif de la population et le faible nombre d'évènements osseux des patients avec réarrangement ALK ne nous permettait pas de réaliser d'analyse de survie. Nous remarquons que seulement la

moitié des patients présentaient une évaluation métabolique à l'initiation du traitement et à la première réévaluation. Cela provient du fait de différence de pratique entre les deux centres de traitement : un des centres ne réalisant pas de suivi de ses patients par TEP-scanner et l'autre ayant inclus systématiquement cet examen dans la surveillance de ses patients. En France, cet examen n'est pas recommandé en systématique dans le bilan initial d'extension du cancer du poumon ni lors de la réévaluation thérapeutique^[7].

Le choix de la TEP-TDM comme examen de référence pour sélectionner les patients est discutable. Les meilleurs examens complémentaires pour détecter les métastases osseuses sont l'IRM corps entier et le TEP-TDM^[93] avec une meilleure performance pour l'IRM dans le cancer du poumon^[94]. L'IRM est prise en compte dans les critères de réponse osseuse MDA^[60,70]. Ce choix a été effectué devant l'impossibilité technique de réaliser un bilan initial et encore moins un suivi en IRM corps entier pour l'ensemble des patients en pratique courante.

Conclusion

Les patients avec mutation du gène EGFR présentent un profil métastatique osseux distinct de celui des patients avec réarrangement du gène ALK. En effet, les patients avec mutation du gène EGFR présentent initialement des lésions ostéolytiques ou non visibles plus fréquentes. Sous thérapie ciblée, ils présentent une réponse osseuse radiologique ostéocondensante avec augmentation de taille des lésions chez la majorité des patients. En revanche, les patients avec réarrangement du gène ALK présente des lésions dès le départ ostéocondensantes et se stabilisant sous traitement avec peu d'évènements osseux par la suite. La réponse métabolique est excellente dès 3 mois dans les 2 groupes avec extinction de l'hypermétabolisme initial dans la majorité des cas. Devant l'allongement des durées de survie sous traitement par thérapie ciblée dans ces populations dans les dernières études, la survenue de métastases osseuses va devenir un enjeu pour le clinicien et leur prise en charge dans ces populations doit amener à de futures études sur des populations plus larges afin de préserver aussi leur qualité de vie.

Annexes

1. Evaluation de la réponse tumorale métabolique globale (Critères PERCIST v1.0)

Selon l'article de Wahl RL et al^[59]

Protocole de réalisation des examens

- Préparation du patient :
 - à jeun depuis 4 à 6 heures
 - glycémie < 2g/l
 - TEP intermédiaire : activité équivalente +/-20%
- Acquisition :
 - sur la même machine
 - TEP initiale : 50-70 min après injection
 - TEP intermédiaire : au moins 50 min après injection +/-15 min
 - >10 jours après la fin d'une cure de chimiothérapie
 - > 3 mois après la fin de la radiothérapie
- Comparabilité des examens
 - Définition du SUL_{mean} à partir d'un VOI sphérique de 3cm de diamètre dans le foie droit ou d'un VOI cylindrique de 1cm de diamètre x 2cm de haut au niveau de l'aorte thoracique descendante si foie pathologique
 - Ecart de SUL_{mean} entre les deux examens inférieur à 0,3 unités et 20%.

Lésions à l'inclusion

Les lésions sont classées individuellement comme étant mesurable ou non mesurable.

Maladie mesurable

Pour qu'une lésion soit jugée mesurable, le SUL_{peak} (VOI avec le pixel le plus chaud) de la lésion doit être supérieure à la valeur seuil de référence définie par :

- si foie sain : $Seuil_{ref} = 1,5 \times SUL_{foie} + 2 \times \sigma_{SUL_{foie}}$
- si foie pathologique : $Seuil_{ref} = 1,5 \times SUL_{aorte} + 2 \times \sigma_{SUL_{aorte}}$

Définition des lésions cibles/non cibles

Les lésions cibles sont sélectionnées parmi les lésions mesurables que présente le malade à l'entrée de l'étude.

Au maximum 5 lésions cibles sont sélectionnées au total avec un maximum de 2 lésions cibles par organe.

La sélection des lésions cibles s'opérera de façon à être représentative de tous les organes envahis, en choisissant les lésions les plus hypermétaboliques.

C'est la variation de l'intensité maximale de fixation des lésions (pouvant être différentes entre les deux examens) qui sera suivie au long de l'essai pour évaluer la réponse ou la progression.

$$\Delta SUL_{peak}(\%) = \frac{SUL_{peak}(T_1) - SUL_{peak}(T_0)}{SUL_{peak}(T_0)} \times 100 \text{ et } \Delta SUL_{peak} = SUL_{peak}(T_1) - SUL_{peak}(T_0)$$

Lésions non-cibles

Toutes les autres lésions sont identifiées comme lésions non-cibles et sont également relevées à l'inclusion. Elles ne sont pas mesurées mais sont suivies tout au long de l'essai.

Critères de réponse au traitement

Lésions cibles :

- Réponse complète (RC) : Absence de fixation pathologique ($SUL_{peak} < SUL_{ref}$ et fixation du FDG égale à l'intensité des tissus avoisinants).
- Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30% et de 0,8 unités de l'intensité maximale de fixation des lésions par rapport aux lésions initiales (*baseline*).

- Progression (PD) : Augmentation d'au moins 30% et de 0,8 unités de l'intensité maximale de fixation des lésions par rapport aux lésions initiales (*baseline*).
Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.
Attention : s'il existe une progression par rapport au *nadir* et une réponse par rapport à l'examen *baseline*, c'est la progression qui prévaut.
- Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

- Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles.
- Réponse incomplète - Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion non-cible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.
- Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion.

Evaluation de la réponse globale

Réponse Globale	Lésions cibles	Lésions non-cibles	Nouvelles lésions
Réponse complète	Réponse complète	Réponse complète	Non
Réponse partielle	Réponse complète	Stabilité	
	Réponse partielle	Non progression	
Stabilité	Stabilité	Non progression	
Progression	Progression	/	/
	/	Progression	/
	/	/	Oui

2. Evaluation de la réponse tumorale radiologique osseuse (Critères MDA)

Selon les articles de Hamaoka et al^[60,70]

Critères de réponse osseuse du MD Anderson	
Types de réponse	Critères MDA adaptés
Réponse complète	Reminéralisation complète des lésions lytiques au CT Normalisation de la densité osseuse en CT
Réponse partielle	Développement d'un anneau condensant ou reminéralisation partielle des lésions lytiques au CT Signal ostéoblastique – Apparition de nouvelles lésions avec anneaux sclérotiques ou nouvelles lésions ostéoblastiques répondant aux critères de réponse partielle sans critère de progression osseuse ≥ 50% de diminution de la taille des lésions mesurables en CT ≥50% de diminution subjective de la taille des lésions mal limitées en CT
Stabilité tumorale	Pas de changement <25% d'augmentation ou <50% de diminution de la taille des lésions mesurables <25% d'augmentation subjective ou <50% de diminution subjective des lésions mal limitées Absence de nouvelle métastase osseuse
Progression tumorale	≥25% d'augmentation de la taille des lésions mesurables au CT ≥25% d'augmentation subjective de la taille des lésions mal limitées au CT Nouvelles métastases osseuses
<i>Les mesures sont définies par la somme des plus grands diamètres transversaux de chaque lésion osseuse. CT = scanner</i>	

3. Caractéristiques radiologiques et métaboliques des patients et des lésions cibles

Annexe - Tableau A : Caractéristiques métaboliques et radiologiques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des patients (n=50) – 2 parties

Annexe - Tableau B : Caractéristiques radiologiques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=128) – 5 parties

Annexe - Tableau C : Caractéristiques métaboliques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=67) – 3 parties

Annexe - Tableau A (1/2) : Caractéristiques métaboliques et radiologiques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des patients (n=50)											
Patient	Mutation	Analyse radiologique (n=50)			Analyse métabolique (n=26)						
		Σd (mm)		Réponse MDA à 3 mois	SUV _{peak} max. (g/ml)		ΣVTM (ml)		ΣTLG (g)		Réponse PERCIST osseux à 3 mois
		T0	3 mois		T0	3 mois	T0	3 mois	T0	3 mois	
1	ALK	92,0	96,0	Stabilité							
2	EGFR	19,0	26,0	Stabilité							
3	ALK	0,0	43,0	Réponse partielle							
4	EGFR	0,0	33,0	Progression							
5	EGFR	42,0	49,0	Progression							
6	EGFR	30,0	32,0	Réponse partielle							
7	EGFR	11,0	15,0	Progression							
8	EGFR	22,0	28,0	Stabilité							
9	EGFR	0,0	48,0	Réponse partielle	4,42	2,33	5,48	0,30	19,80	1,01	Réponse complète
10	ALK	74,0	81,0	Stabilité	6,78	3,74	10,64	4,31	50,20	14,61	Stabilité
11	ALK	99,0	99,0	Stabilité							
12	EGFR	0,0	129,0	Réponse partielle							
13	EGFR	31,0	31,0	Stabilité	4,96	1,7	6,45	0,00	24,70	0,00	Réponse complète
14	EGFR	110,0	110,0	Réponse partielle							
15	EGFR	0,0	43,0	Progression							
16	ALK	0,0	19,0	Progression							
17	EGFR	153,0	153,0	Réponse partielle	6,4	2,81	39,58	1,68	166,10	5,08	Réponse partielle
18	EGFR	21,0	21,0	Réponse partielle	2,3	3,46	0,68	2,42	2,09	8,62	Progression
19	EGFR	60,0	156,0	Réponse partielle							
20	EGFR	163,0	163,0	Stabilité							
21	ALK	25,0	47,0	Progression	5,39	3	13,40	2,70	44,75	7,66	Réponse complète
22	EGFR	0,0	33,0	Réponse partielle	4,58	1,23	2,39	0,00	9,26	0,00	Réponse complète
23	ALK	29,0	35,0	Stabilité							
24	EGFR	0,0	61,0	Réponse partielle							
25	EGFR	117,0	138,0	Réponse partielle	7,36	4,01	47,92	19,50	222,35	64,20	Réponse partielle
26	EGFR	111,0	99,0	Stabilité							
27	ALK	61,0	95,0	Progression	3,5	2,68	9,69	1,27	31,68	3,76	Réponse complète
28	EGFR	120,0	118,0	Stabilité	8,65	1,81	28,07	0,00	126,56	0,00	Réponse complète
29	ALK	39,0	39,0	Progression							
30	EGFR	114,0	131,0	Réponse partielle							

Σd : somme des diamètres perpendiculaires / SUV_{peak} max. : maximum de fixation des lésions osseuses / ΣVTM : volume tumoral métabolique osseux du patient / ΣTLG : glycolyse lésionnelle totale osseuse du patient

Annexe - Tableau A (2/2) : Caractéristiques métaboliques et radiologiques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des patients (n=50)												
Patient	Mutation	Analyse radiologique (n=50)			Analyse métabolique (n=26)						Réponse PERCIST osseux à 3 mois	
		Σd (mm)		Réponse MDA à 3 mois	SUV _{peak} max. (g/ml)		ΣVTM (ml)		ΣTLG (g)			
		T0	3 mois		T0	3 mois	T0	3 mois	T0	3 mois		
31	EGFR	61,0	77,0	Progression	4,9	3,02	12,45	3,13	46,24	7,12	Réponse partielle	
32	EGFR	27,0	36,0	Réponse partielle	4,03	1,24	3,62	0,00	13,00	0,00	Réponse complète	
33	EGFR	0,0	14,0	Réponse partielle	3,79	3,03	1,27	1,47	4,98	4,78	Réponse partielle	
34	EGFR	0,0	0,0	Réponse partielle								
35	EGFR	12,0	36,0	Réponse partielle	6,57	1,39	47,53	0,00	204,03	0,00	Réponse complète	
36	EGFR	108,0	111,0	Réponse partielle								
37	ALK	154,0	218,0	Réponse partielle	7,18	2,33	93,30	10,79	407,60	17,43	Réponse complète	
38	EGFR	38,0	38,0	Stabilité	4	3,65	6,06	6,18	21,92	11,30	Stabilité	
39	EGFR	175,0	177,0	Réponse partielle	7,24	1,69	51,83	0,00	225,05	0,00	Réponse complète	
40	ALK	19,0	31,0	Progression	9,33	3,18	3,03	1,31	19,07	4,64	Réponse partielle	
41	EGFR	132,0	150,0	Stabilité	10,56	2,4	49,59	2,15	276,21	4,72	Réponse complète	
42	EGFR	0,0	41,0	Réponse partielle	2,35	2,49	0,44	0,71	1,34	2,00	Stabilité	
43	EGFR	43,0	43,0	Réponse partielle	5,1	2,24	5,97	0,59	22,95	1,62	Réponse partielle	
44	EGFR	36,0	39,0	Réponse partielle								
45	EGFR	279,0	397,0	Progression								
46	EGFR	109,0	142,0	Progression	13,15	3,23	190,69	10,00	1259,91	23,73	Réponse partielle	
47	EGFR	48,0	20,0	Progression								
48	ALK	115,0	119,0	Stabilité	4,88	2,38	33,86	1,34	117,52	3,90	Réponse complète	
49	EGFR	33,0	134,0	Réponse partielle	6,62	2,53	26,69	2,62	118,81	7,54	Réponse complète	
50	EGFR	219,0	212,0	Réponse partielle	17,12	4,84	222,00	52,56	1426,80	176,02	Réponse partielle	

Σd : somme des diamètres perpendiculaires / SUV_{peak} max. : maximum de fixation des lésions osseuses / ΣVTM : volume tumoral métabolique osseux du patient / ΣTLG : glycolyse lésionnelle totale osseuse du patient

Annexe - Tableau B (1/5) : Caractéristiques radiologiques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=128)						
Patient	Mutation	Lésion cible osseuse	A l'initiation de la thérapie ciblée		A 3 mois de traitement	
			Aspect qualitatif	∑ (mm)	Aspect qualitatif	∑ (mm)
1	ALK	T8	Ostéocondensation	20,0	Stable	24,0
		T10	Mixte	30,0	Stable	32,0
		T11	Ostéocondensation	15,0	Stable	21,0
		2ème côte droite	Ostéocondensation	11,0	Stable	10,0
		Aile iliaque gauche	Ostéocondensation	16,0	Stable	9,0
2	EGFR	L1	Ostéocondensation	19,0	Stable	26,0
3	ALK	T4	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	25,0
		Aile iliaque gauche	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	18,0
4	EGFR	C7	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéolyse	17,0
		T1	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéolyse	16,0
5	EGFR	T10	Ostéolyse	16,0	Apparition d'un anneau périphérique	23,0
		L1	Ostéolyse	26,0	Fracture	26,0
6	EGFR	T11	Ostéolyse	30,0	Reminéralisation partielle	32,0
7	EGFR	T6	Ostéocondensation	11,0	Majoration en taille (>25%)	15,0
8	EGFR	Versant iliaque sacro-iliaque droite	Ostéolyse	22,0	Reminéralisation partielle	28,0
9	EGFR	L2	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	48,0
10	ALK	T10	Ostéocondensation	33,0	Stable	36,0
		Aile iliaque gauche	Ostéocondensation	20,0	Stable	20,0
		Epine iliaque antéro-inférieure gauche	Mixte	21,0	Stable	25,0
11	ALK	T3	Ostéocondensation	17,0	Stable	17,0
		T9	Ostéocondensation	43,0	Stable	43,0
		Aile iliaque droite	Mixte	27,0	Stable	27,0
		Scapula droite	Ostéocondensation	12,0	Stable	12,0
12	EGFR	T8	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	20,0
		L1	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	27,0
		L4	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	29,0
		Aile iliaque gauche	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	27,0
		Cotyle gauche	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	26,0
13	EGFR	C5	Absence de lésion visualisable	0,0	Hétérogénéité de la trame osseuse	0,0
		T11	Ostéocondensation	31,0	Régression de la condensation	31,0
14	EGFR	T11	Ostéolyse	41,0	Reminéralisation complète	41,0
		L1	Ostéolyse	38,0	Reminéralisation partielle	38,0
		Aile iliaque gauche	Ostéolyse	31,0	Apparition d'un anneau périphérique	31,0

Cx : vertèbre cervicale n°x / Tx : vertèbre thoracique n°x / Lx : vertèbre lombaire n°x / Sx : vertèbre sacrée n°x / ∑ : somme des diamètres perpendiculaires

Annexe - Tableau B (2/5) : Caractéristiques métaboliques radiologique et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=128)						
Patient	Mutation	Lésion cible osseuse	A l'initiation de la thérapie ciblée		A 3 mois de traitement	
			Aspect qualitatif	∑ (mm)	Aspect qualitatif	∑ (mm)
15	EGFR	L3	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéolyse	43,0
16	ALK	5ème côte droite arc moyen	Absence de lésion visualisable	0,0	Fracture	19,0
17	EGFR	S1	Ostéolyse	48,0	Apparition d'un anneau périphérique	48,0
		Humérus gauche	Ostéolyse	48,0	Apparition d'un anneau périphérique	48,0
		Crête iliaque droite	Ostéolyse	57,0	Apparition d'un anneau périphérique	57,0
18	EGFR	T10 épineuse	Ostéolyse	21,0	Reminéralisation partielle	21,0
19	EGFR	T11 corps vertébral	Ostéolyse	60,0	Reminéralisation complète	55,0
		L3	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	31,0
		S1	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	43,0
		Aile iliaque droite	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	27,0
20	EGFR	T6	Ostéocondensation	41,0	Stable	41,0
		T10	Ostéocondensation	40,0	Stable	40,0
		L1	Mixte	20,0	Reminéralisation partielle	20,0
		Sacrum	Ostéocondensation	34,0	Stable	32,0
		Grand trochanter	Ostéocondensation	28,0	Majoration en densité	30,0
21	ALK	L4	Ostéocondensation	25,0	Majoration en taille (>25%)	47,0
22	EGFR	T6	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	33,0
23	ALK	T4	Ostéocondensation	15,0	Stable	21,0
		4ème côte droite arc postérieur	Ostéocondensation	14,0	Stable	14,0
24	EGFR	L2	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	16,0
		L4	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	19,0
		Sternum	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	26,0
25	EGFR	T6 transverse G	Ostéocondensation	23,0	Majoration en taille (>25%)	33,0
		T7 corps vertébral	Mixte	14,0	Reminéralisation partielle	17,0
		7ème côte gauche	Ostéocondensation	25,0	Majoration en densité	29,0
		7ème côte gauche antérieur	Ostéolyse	55,0	Apparition d'un anneau périphérique	59,0

Cx : vertèbre cervicale n°x / Tx : vertèbre thoracique n°x / Lx : vertèbre lombaire n°x / Sx : vertèbre sacrée n°x / ∑ : somme des diamètres perpendiculaires

Annexe - Tableau B (3/5) : Caractéristiques radiologiques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=128)						
Patient	Mutation	Lésion cible osseuse	A l'initiation de la thérapie ciblée		A 3 mois de traitement	
			Aspect qualitatif	∑ (mm)	Aspect qualitatif	∑ (mm)
26	EGFR	T2	Ostéocondensation	38,0	Régression de la condensation	28,0
		T10	Ostéocondensation	32,0	Régression de la condensation	30,0
		L1	Mixte	29,0	Stable	29,0
		Sternum	Ostéocondensation	12,0	Stable	12,0
27	ALK	T9 pédicule gauche	Ostéocondensation	31,0	Majoration en taille (>25%)	42,0
		T7 corps vertébral	Ostéocondensation	21,0	Majoration en taille (>25%)	34,0
		T6 corps vertébral	Ostéocondensation	9,0	Majoration en taille (>25%)	19,0
28	EGFR	T9	Ostéocondensation	33,0	Régression de la condensation	33,0
		T12	Ostéocondensation	40,0	Régression de la condensation	40,0
		L5	Ostéocondensation	35,0	Régression de la condensation	35,0
		2ème côte gauche	Ostéocondensation	12,0	Régression de la condensation	10,0
29	ALK	T6	Ostéocondensation	39,0	Fracture	39,0
30	EGFR	T5	Ostéolyse	21,0	Apparition d'un anneau périphérique	23,0
		L1	Mixte	44,0	Reminéralisation partielle	44,0
		L5	Ostéolyse	49,0	Reminéralisation partielle	64,0
31	EGFR	T6	Ostéocondensation	16,0	Majoration en taille (>25%)	25,0
		L2	Ostéocondensation	19,0	Majoration en densité	19,0
		Sacro-iliaque droite	Mixte	26,0	Reminéralisation partielle	33,0
32	EGFR	T8 transverse gauche	Ostéolyse	15,0	Reminéralisation partielle	22,0
		T9 transverse gauche	Ostéolyse	12,0	Reminéralisation partielle	14,0
		Tête fémoral droite	Absence de lésion visualisable	0,0	Hétérogénéité de la trame osseuse	0,0
33	EGFR	T5	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	14,0
34	EGFR	6ème côte gauche	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	0,0
35	EGFR	Scapula droite	Ostéolyse	12,0	Reminéralisation partielle	20,0
		8ème côte gauche	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	16,0
36	EGFR	T1	Ostéolyse	28,0	Reminéralisation partielle	28,0
		L2	Mixte	51,0	Reminéralisation partielle	54,0
		L5	Ostéolyse	29,0	Reminéralisation partielle	29,0
37	ALK	S2-3-4	Mixte	34,0	Reminéralisation partielle	58,0
		S1	Mixte	49,0	Reminéralisation partielle	49,0
		L12	Mixte	48,0	Reminéralisation partielle	59,0
		11ème côte droite	Mixte	23,0	Reminéralisation partielle	26,0
		Pubis gauche	Absence de lésion visualisable	0,0	Mixte	26,0

Cx : vertèbre cervicale n°x / Tx : vertèbre thoracique n°x / Lx : vertèbre lombaire n°x / Sx : vertèbre sacrée n°x / ∑ : somme des diamètres perpendiculaires

Annexe - Tableau B (4/5) : Caractéristiques radiologiques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=128)						
Patient	Mutation	Lésion cible osseuse	A l'initiation de la thérapie ciblée		A 3 mois de traitement	
			Aspect qualitatif	∑ (mm)	Aspect qualitatif	∑ (mm)
38	EGFR	6ème côte droite	Ostéocondensation	38,0	Stable	38,0
		Aile iliaque droite	Absence de lésion visualisable	0,0	Hétérogénéité de la trame osseuse	0,0
39	EGFR	T3	Ostéolyse	38,0	Reminéralisation complète	40,0
		T11	Mixte	46,0	Reminéralisation complète	46,0
		S2	Mixte	28,0	Reminéralisation partielle	28,0
		Iliaque postérieur droit	Mixte	28,0	Reminéralisation partielle	28,0
		Humérus droit	Ostéolyse	35,0	Reminéralisation complète	35,0
40	ALK	L3 pédicule droit	Ostéocondensation	19,0	Majoration en taille (>25%)	31,0
41	EGFR	T5 arc postérieur	Ostéolyse	36,0	Reminéralisation complète	36,0
		T12	Ostéolyse	37,0	Reminéralisation partielle	37,0
		T11	Ostéocondensation	19,0	Majoration en taille (>25%)	37,0
		7ème côte droite	Ostéolyse	40,0	Reminéralisation partielle	40,0
42	EGFR	L2	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	41,0
43	EGFR	1ère côte gauche	Ostéolyse	43,0	Reminéralisation partielle	43,0
44	EGFR	T3	Ostéolyse	36,0	Reminéralisation complète	39,0
		T11	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	0,0
45	EGFR	T4	Ostéolyse	21,0	Stable	22,0
		T7	Ostéolyse	57,0	Fracture	
		Aile iliaque droite	Ostéolyse	138,0	Majoration ostéolyse	225,0
		Aile iliaque gauche	Ostéolyse	63,0	Majoration ostéolyse	93,0
46	EGFR	Ischion gauche	Ostéolyse	80,0	Reminéralisation partielle	89,0
		Cotyle droit	Ostéolyse	29,0	Majoration ostéolyse	53,0
47	EGFR	L2	Ostéolyse	48,0	Fracture	
		T10	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	20,0
48	ALK	T12	Ostéocondensation	34,0	Stable	36,0
		Fibula droite	Mixte	50,0	Reminéralisation partielle	52,0
		Aile iliaque gauche	Ostéocondensation	31,0	Stable	31,0
49	EGFR	L3	Mixte	17,0	Reminéralisation complète	47,0
		L4	Mixte	16,0	Reminéralisation complète	26,0
		T9	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	34,0
		Sacro-iliaque droite	Absence de lésion visualisable	0,0	Apparition ostéocondensation	27,0

Cx : vertèbre cervicale n°x / Tx : vertèbre thoracique n°x / Lx : vertèbre lombaire n°x / Sx : vertèbre sacrée n°x / ∑ : somme des diamètres perpendiculaires

Annexe - Tableau B (5/5) : Caractéristiques radiologiques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=128)						
Patient	Mutation	Lésion cible osseuse	A l'initiation de la thérapie ciblée		A 3 mois de traitement	
			Aspect qualitatif	∑ (mm)	Aspect qualitatif	∑ (mm)
50	EGFR	L1	Ostéolyse	34,0	Reminéralisation partielle	43,0
		L3	Ostéolyse	39,0	Reminéralisation partielle	45,0
		Sacrum	Ostéolyse	64,0	Reminéralisation partielle	46,0
		Col fémoral gauche	Ostéolyse	38,0	Reminéralisation partielle	40,0
		Sternum	Ostéolyse	44,0	Reminéralisation partielle	38,0
<i>Cx : vertèbre cervicale n°x / Tx : vertèbre thoracique n°x / Lx : vertèbre lombaire n°x / Sx : vertèbre sacrée n°x / ∑ : somme des diamètres perpendiculaires</i>						

Annexe - Tableau C (1/3) : Caractéristiques métaboliques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=67)											
Patient	Mutation	Lésion cible osseuse	A l'initiation de la thérapie ciblée				A 3 mois de traitement				
			FV	SUV _{peak} (g/ml)	VTM (ml)	TLG (g)	FV	SUV _{peak} (g/ml)	VTM (ml)	TLG (g)	ΔFV
9	EGFR	L2 corps vertébral	2	4,42	5,48	19,80	0	2,33	0,30	1,01	0
10	ALK	T10	1	1,53	3,00	4,00	1	1,89	0,00	0,00	2
		Aile iliaque gauche	2	6,57	7,8	35,4	1	2,85	1,47	4,61	1
		Epine iliaque antéro-inférieure gauche	2	6,78	2,84	14,8	2	3,74	2,84	10,00	1
13	EGFR	C5 corps vertébral	2	4,96	3,32	13,51	0	1,70	0,00	0,00	0
		T11 latéral	2	4,31	3,13	11,19	0	1,26	0,00	0,00	0
17	EGFR	S1 gauche	2	6,33	11,54	48,40	0	1,27	0,00	0,00	0
		Humérus gauche	2	4,2	10,88	36,6	1	1,74	0,00	0,00	1
		Crête iliaque postérieure droite	2	6,4	17,16	81,1	1	2,81	1,68	5,08	1
18	EGFR	T10 épineuse	2	2,30	0,68	2,09	2	3,46	2,42	8,62	3
21	ALK	L4 plateau supérieur	2	5,39	13,40	44,75	0	3,00	2,70	7,66	0
22	EGFR	T6 pédicule droit	2	4,58	2,39	9,26	0	1,23	0,00	0,00	0
25	EGFR	T6 transverse gauche	2	5,09	3,81	15,07	0	1,38	0,00	0,00	0
		T7 corps vertébral postérieur	1	2,86	0,98	3,23	0	1,38	0,00	0,00	1
		7ème côte gauche antérieur	2	7,36	39,80	192,22	2	4,01	19,50	64,20	1
		7ème côte gauche moyen	2	4,14	3,33	11,83	0	1,42	0,00	0,00	0
27	ALK	T9 pédicule gauche	1	2,99	2,84	8,57	0	1,93	0,00	0,00	0
		C7 corps vertébral gauche	2	3,44	2,74	8,73	0	2,26	0,10	0,26	0
		C6 corps vertébral postérieur	2	3,50	4,11	14,38	0	2,68	1,17	3,50	0
28	EGFR	T9 corps vertébral droit	2	8,65	9,29	46,78	0	1,81	0,00	0,00	0
		T12	2	4,17	5,28	18,15	0	1,61	0,00	0,00	0
		L5	2	8,11	11,74	55,92	0	1,67	0,00	0,00	0
		2ème côte gauche	2	3,07	1,76	5,71	0	1,16	0,00	0,00	0
31	EGFR	T7	1	2,28	0,81	2,12	1	1,41	0,00	0,00	1
		L2	2	4,71	2,84	10,90	2	3,02	1,28	4,08	1
		Versant iliaque sacro-iliaque droite	2	4,9	8,8	33,22	1	2,78	1,85	3,04	1
32	EGFR	T8 transverse gauche	2	4,03	2,74	9,92	0	1,24	0,00	0,00	0
		T9 transverse gauche	1	2,66	0,59	2,14	0	1,23	0,00	0,00	0
		Tête fémorale droite	0	2,19	0,29	0,94	0	0,81	0,00	0,00	0
33	EGFR	T5 corps vertébral	2	3,79	1,27	4,98	1	3,03	1,47	4,78	1

Cx : vertèbre cervicale n°x / Tx : vertèbre thoracique n°x / Lx : vertèbre lombaire n°x / Sx : vertèbre sacrée n°x / VTM : volume tumoral métabolique / TLG : total lesional glycolysis / FV (fixation visuelle qualitative) : 0=hypofixation par rapport au bruit de fond osseux environnant pour le squelette axial ou absence de lésion visible pour le squelette périphérique ; 1=fixation identifiable inférieure au bruit de fond hépatique ; 2=fixation supérieure au bruit de fond hépatique / ΔFV (variation visuelle qualitative) : 0=réponse complète ; 1=réponse partielle ; 2=stabilité ; 3=progression

Annexe - Tableau C (2/3) : Caractéristiques métaboliques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=67)											
Patient	Mutation	Lésion cible osseuse	A l'initiation de la thérapie ciblée				A 3 mois de traitement				
			FV	SUV _{peak} (g/ml)	VTM (ml)	TLG (g)	FV	SUV _{peak} (g/ml)	VTM (ml)	TLG (g)	ΔFV
35	EGFR	Scapula droite	0	6,57	41,17	179,8	0	1,39	0,00	0,00	0
		8ème côte gauche arc moyen	2	4,76	6,36	24,23	0	1,38	0,00	0,00	0
37	ALK	S2-3-4	2	6,92	51,15	224,40	0	1,89	0,00	0,00	0
		S1 droit	2	5,58	14,47	57,90	0	2,33	0,49	1,38	0
		L2	2	6,53	16,63	72,13	0	2,05	8,50	12,65	0
		11ème côte droite	2	7,18	7,04	36,54	0	1,70	0,00	0,00	0
		Pubis gauche	2	5,53	4,01	16,63	0	2,07	1,80	3,40	0
38	EGFR	6ème côte droite arc postérieur	2	4,00	4,50	16,15	2	2,82	4,13	4,13	1
		Aile iliaque droite	2	3,58	1,56	5,77	2	3,65	2,05	7,17	2
39	EGFR	T3	2	5,03	4,99	20,62	0	1,57	0,00	0,00	0
		T11	2	6,95	16,23	69,22	0	1,38	0,00	0,00	0
		S2	2	7,24	16,92	76,41	0	1,69	0,00	0,00	0
		Massif iliaque postérieur droit	2	6,09	9,39	40,6	0	1,54	0,00	0,00	0
		Humérus droit	2	5,2	4,3	18,2	0	0,97	0,00	0,00	0
40	ALK	L2 pédicule droit	2	9,33	3,03	19,07	1	3,18	1,31	4,64	1
41	EGFR	T5 arc postérieur droit	2	9,32	10,17	57,20	0	1,42	0,00	0,00	0
		T11 corps vertébral	2	7,21	6,85	32,07	0	2,10	1,56	3,12	0
		T12 corps vertébral + pédicule droit	2	10,56	18,68	107,74	0	2,40	0,59	1,60	0
		7ème côte droit	2	9,75	13,89	79,2	0	1,81	0,00	0,00	0
42	EGFR	L2	1	2,35	0,44	1,34	1	2,49	0,71	2,00	1
43	EGFR	1ère côte gauche	2	5,1	5,97	22,95	1	2,24	0,59	1,62	1
46	EGFR	Sacrum distal gauche	2	9,92	16,21	90,00	1	2,31	5,01	10,03	0
		S1 droit	2	5,26	1,76	7,90	0	1,99	0,00	0,00	0
		Cotyle droit	2	13,01	25,9	173,97	0	2,14	0,10	0,26	0
		Ischion gauche	2	13,15	146,82	988,04	1	3,23	4,89	13,44	1
48	ALK	T12	1	3,57	2,66	8,07	0	1,86	0,00	0,00	0
		Fibula droite	2	4,88	29,89	107,69	0	2,38	1,34	3,90	0
		Aile iliaque droite	1	2,82	1,31	1,76	1	1,31	0,00	0,00	0

Cx : vertèbre cervicale n°x / Tx : vertèbre thoracique n°x / Lx : vertèbre lombaire n°x / Sx : vertèbre sacrée n°x / VTM : volume tumoral métabolique / TLG : total lesional glycolysis / FV (fixation visuelle qualitative) : 0=hypofixation par rapport au bruit de fond osseux environnant pour le squelette axial ou absence de lésion visible pour le squelette périphérique ; 1=fixation identifiable inférieure au bruit de fond hépatique ; 2=fixation supérieure au bruit de fond hépatique / ΔFV (variation visuelle qualitative) : 0=réponse complète ; 1=réponse partielle ; 2=stabilité ; 3=progression

Annexe - Tableau C (3/3) : Caractéristiques métaboliques initiales et à 3 mois de traitement par thérapie ciblée des lésions osseuses cibles (n=67)											
Patient	Mutation	Lésion cible osseuse	A l'initiation de la thérapie ciblée				A 3 mois de traitement				
			FV	SUV _{peak} (g/ml)	VTM (ml)	TLG (g)	FV	SUV _{peak} (g/ml)	VTM (ml)	TLG (g)	ΔFV
49	EGFR	L3	2	4,24	1,11	4,69	0	2,52	0,30	0,84	0
		T9	2	4,72	1,82	7,45	0	1,54	0,00	0,00	0
		L4	2	6,62	20,20	91,70	1	2,53	2,32	6,70	0
		Versant iliaque sacro-iliaque droite	2	5,5	3,56	14,97	0	1,76	0,00	0,00	0
50	EGFR	L3	2	13,97	31,00	187,48	2	3,66	9,29	29,12	1
		Sacrum gauche	2	17,12	135,60	891,00	2	4,46	28,40	93,33	1
		L1	2	8,40	10,70	52,83	2	4,84	4,79	18,83	1
		Col fémoral gauche	2	10,62	17,9	110,77	2	4,84	4,99	19,18	1
		Sternum	2	12,09	26,8	184,72	2	3,24	5,09	15,56	1

Cx : vertèbre cervicale n°x / Tx : vertèbre thoracique n°x / Lx : vertèbre lombaire n°x / Sx : vertèbre sacrée n°x / VTM : volume tumoral métabolique / TLG : total lesional glycolysis / FV (fixation visuelle qualitative) : 0=hypofixation par rapport au bruit de fond osseux environnant pour le squelette axial ou absence de lésion visible pour le squelette périphérique ; 1=fixation identifiable inférieure au bruit de fond hépatique ; 2=fixation supérieure au bruit de fond hépatique / ΔFV (variation visuelle qualitative) : 0=réponse complète ; 1=réponse partielle ; 2=stabilité ; 3=progression

Bibliographie

1. Bray F, Colombet M, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, Ferlay J. Cancer incidence in five continents. Volume XI (electronic version). Lyon: 2017.
2. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice: 2017.
3. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2013.
4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2016.
5. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2016;11(1):39–51.
6. Barlesi F, Tomasini P, Fournier C, Greillier L. Présentation clinique et diagnostic du cancer bronchique. *Rev des Mal Respir Actual* 2014;6(4):341–5.
7. Couraud S, Toffart A-C, Souquet P-J. Cancer bronchique non à petites cellules. Référentiel Auvergne-Rhone-Alpes. 14ème édition.
8. Mazières J. Épidémiologie du cancer bronchique: Des considérations générales à l'aspect moléculaire. *Rev des Mal Respir Actual* 2014;6(4):305–10.
9. Debieuvre D, Locher C, Neidhardt AC, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens AS, et al. Évolution en 10 ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir* 2014;31(9):805–16.
10. Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: A population-based study, 2004-2007. *Thorax* 2013;68(6):551–64.
11. Cao B, Hill C, Bonaldi C, Leo ME, Menvielle G, Arwidson P, et al. Cancers attributable to tobacco smoking in France in 2015. *Eur J Public Health* 2018;28(4):707–12.
12. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: An integral part of lung cancer treatment. *Oncology* 2010;78(5–6):289–301.
13. Locatelli-Sanchez M, Couraud S, Souquet PJ. Épidémiologie du cancer bronchique : Données actuelles. *Rev des Mal Respir Actual* 2015;7(4):285–9.
14. Boffetta P, Autier P, Boniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, et al. An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occup Environ Med* 2010;52(4):399–406.
15. Hammond EC, Selikoff H, Seidman H, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330(1):473–790.
16. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350(21):2129–39.
17. Barlesi F, Mazières J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, 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). *Lancet* 2016;387(10026):1415–26.
18. Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: Roadmap for

- therapies. *Eur. Respir. J.* 2009;33(6):1485–97.
19. Johnson BE, Jänne PA. Epidermal growth factor receptor mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2005;65(17):7525–9.
 20. Gibault L, Cazes A, Narjoz C, Blons H. Biologie moléculaire et prise en charge des patients atteints d'adénocarcinomes du poumon. *Rev. Pneumol. Clin.* 2014;70(1–2):47–62.
 21. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci.* 2016;107(9):1179–86.
 22. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947–57.
 23. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(3):239–46.
 24. Sequist L V, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31(27):3327–34.
 25. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017;376(7):629–40.
 26. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: Overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol* 2017;28(2):270–7.
 27. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, Zhang XC, Chen HJ, Tu HY, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer* 2017;116(5):568–74.
 28. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448(7153):561–6.
 29. Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT. Targeting ALK: Precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov* 2017;7(2):137–55.
 30. Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, Yeap BY, Shaw A, Barletta JA, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population. *Clin Cancer Res* 2009;15(16):5216–23.
 31. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368(25):2385–94.
 32. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371(23):2167–77.
 33. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017;389(10072):917–29.
 34. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):NEJMoa1704795.

35. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20):6243s–6249s.
36. Decroisette C, Monnet I, Berard H, Quere G, Le Caer H, Bota S, et al. Epidemiology and treatment costs of bone metastases from lung cancer: A French prospective, observational, multicenter study (GFPC 0601). *J Thorac Oncol* 2011;6(3):576–82.
37. Félix J, Andreozzi V, Soares M, Borrego P, Gervásio H, Moreira A, et al. Hospital resource utilization and treatment cost of skeletal-related events in patients with metastatic breast or prostate cancer: estimation for the Portuguese National Health System. *Value Health* 2011;14(4):499–505.
38. Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, Wolter P, Blesius A, Ayllon J, et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2011;22(4):794–800.
39. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30(19):2186–91.
40. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87-B(5):698–703.
41. Bae H-MM, Lee S-HH, Kim TMM, Kim D-WW, Yang S-CC, Wu HGG, et al. Prognostic factors for non-small cell lung cancer with bone metastasis at the time of diagnosis. *Lung Cancer* 2012;77(3):572–7.
42. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100(12):2613–21.
43. Langley RR, Fidler IJ. The seed and soil hypothesis revisited - The role of tumor-stroma interactions in metastasis to different organs. *Int J Cancer* 2011;128(11):2527–35.
44. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Lung Cancer* 2007;57(2):229–32.
45. Oster G, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: A 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer* 2013;21(12):3279–86.
46. Delea TE, McKiernan J, Brandman J, Edelsberg J, Sung J, Raut M, et al. Impact of skeletal complications on total medical care costs among patients with bone metastases of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2006;1(6):571–6.
47. Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: Symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3):149S–160S.
48. Sugiura H, Yamada K, Sugiura T, Hida T, Mitsudomi T. Predictors of survival in patients with bone metastasis of lung cancer. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(3):729–36.
49. Langer C, Hirsh V. Skeletal morbidity in lung cancer patients with bone metastases: Demonstrating the need for early diagnosis and treatment with bisphosphonates. *Lung Cancer* 2010;67(1):4–11.
50. Guan J, Chen M, Xiao N, Li L, Zhang Y, Li Q, et al. EGFR mutations are associated with higher incidence of distant metastases and smaller tumor size in patients with non-small-cell lung cancer based on PET/CT scan. *Med Oncol* 2016;33(1):1–8.
51. Kuijpers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL, Dingemans A-MC, van Lindert ASR, van den Heuvel MM, et al. Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*

- 2018;121:76–81.
52. Yi T, Lee HL, Cha JH, Ko S Il, Kim HJ, Shin HI, et al. Epidermal growth factor receptor regulates osteoclast differentiation and survival through cross-talking with RANK signaling. *J Cell Physiol* 2008;217(2):409–22.
 53. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13):1189–97.
 54. Jin Y, Chen Y, Yu X, Shi X. A real-world study of treatment patterns and survival outcome in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *Oncol Lett* 2018;15(6):8703–10.
 55. Reynolds C, Masters ET, Black-Shinn J, Boyd M, Mardekian J, Espirito JL, et al. Real-world use and outcomes of ALK-positive crizotinib-treated metastatic NSCLC in US community oncology practices: a retrospective observational study. *J Clin Med* 2018;7(6).
 56. Choi C-M, Kim MY, Hwang HJ, Lee JB, Kim WS. Advanced adenocarcinoma of the lung: comparison of CT characteristics of patients with Anaplastic Lymphoma Kinase gene rearrangement and those with Epidermal Growth Factor Receptor mutation. *Radiology* 2015;275(1):272–9.
 57. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Heal. Organ. Offset Publ.1979;No 48.
 58. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228–47.
 59. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* 2009;50(Suppl 1):122–50.
 60. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2942–53.
 61. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* 2010;1(1):80–92.
 62. Messiou C, Cook G, Desouza NM. Imaging metastatic bone disease from carcinoma of the prostate. *Br J Cancer* 2009;101(8):1225–32.
 63. Bellamy EA, Nicholas D, Ward M, Coombes RC, Powles TJ, Husband JE. Comparison of computed tomography and conventional radiology in the assessment of treatment response of lytic bony metastases in patients with carcinoma of the breast. *Clin Radiol* 1987;38(4):351–5.
 64. Hahn S, Mueller SP, Ladd SC, Stattaus J, Hahn S, Gauler T, et al. Osteoblastic response as a healing reaction to chemotherapy mimicking progressive disease in patients with small cell lung cancer. *Eur Radiol* 2009;19(1):193–200.
 65. Yamashita Y, Aoki T, Hanagiri T, Yoshii C, Mukae H, Uramoto H, et al. Osteosclerotic lesions in patients treated with gefitinib for lung adenocarcinomas: A sign of favorable therapeutic response. *Skeletal Radiol* 2012;41(4):409–14.
 66. Chao H-SH, Chang CC-P, Chiu C-H, Chu L-S, Chen Y-M, Tsai C-M. Bone scan flare phenomenon in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Clin Nucl Med* 2009;34(6):346–9.
 67. Pluquet E, Cadranet J, Legendre A, Faller MB, Souquet PJ, Zalcman G, et al. Osteoblastic reaction in non-small cell lung carcinoma and its association to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors response and prolonged survival. *J Thorac Oncol* 2010;5(4):491–6.
 68. Lind JSW, Postmus PE, Smit EF. Osteoblastic bone lesions developing during treatment with erlotinib indicate major response in patients with non-small cell lung cancer: A brief

- report. *J Thorac Oncol* 2010;5(4):554–7.
69. Shang J, Ling X, Zhang L, Tang Y, Xiao Z, Cheng Y, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(11):1945–53.
 70. Hamaoka T, Costelloe CM, Madewell JE, Liu P, Berry DA, Islam R, et al. Tumour response interpretation with new tumour response criteria vs the World Health Organisation criteria in patients with bone-only metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2010;102(4):651–7.
 71. D.R. Y, P. V, N. I, F.J. F, E.Y.S. C. The short-term effects of cisplatin chemotherapy on bone turnover. *J Bone Miner Res* 1997;12(11):1874–82.
 72. Yang JCH, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): Analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(2):141–51.
 73. Doebele RC, Lu X, Sumey C, Maxson DA, Weickhardt AJ, Oton AB, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012;118(18):4502–11.
 74. Zhang G, Cheng R, Zhang Z, Jiang T, Ren S, Ma Z, et al. Bisphosphonates enhance antitumor effect of EGFR-TKIs in patients with advanced EGFR mutant NSCLC and bone metastases. *Sci Rep* 2017;7:42979.
 75. Yamaguchi T. Intertrabecular vertebral metastases: metastases only detectable on MR imaging. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001;5(2):171–5.
 76. Bersanelli M, Bini P, Rabaiot E, Facchinet F, De Filippo M, Bortesi B, et al. Osteoblastic progression during EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in mutated non-small cell lung cancer: A potential blunder. *Tumori* 2017;103(1):66–71.
 77. Ansén S, Bangard C, Querings S, Gabler F, Scheffler M, Seidel D, et al. Osteoblastic response in patients with non-small cell lung cancer with activating EGFR mutations and bone metastases during treatment with EGFR kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2010;5(3):407–9.
 78. Normanno N, De Luca A, Aldinucci D, Maiello MR, Mancino M, D'Antonio A, et al. Gefitinib inhibits the ability of human bone marrow stromal cells to induce osteoclast differentiation: Implications for the pathogenesis and treatment of bone metastasis. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):471–82.
 79. Normanno N, Gullick WJ. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and bone metastases: Different mechanisms of action for a novel therapeutic application? *Endocr Relat Cancer* 2006;13(1):3–6.
 80. Okano Y, Nishio M. Efficacy of gefitinib in treatment of lung cancer patients with bone metastasis. *Clin Calcium* 2008;18(4):527–33.
 81. Dewar AL, Farrugia AN, Condina MR, To LB, Hughes TP, Vernon-Roberts B, et al. Imatinib as a potential antiresorptive therapy for bone disease. *Blood* 2006;107(11):4334–7.
 82. Berman E, Nicolaidis M, Maki RG, Fleisher M, Chanel S, Scheu K, et al. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006;354(19):2006–13.
 83. Takahashi R, Hirata H, Tachibana I, Shimosegawa E, Inoue A, Nagatomo I, et al. Early [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography at two days of gefitinib treatment predicts clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res* 2012;18(1):220–8.
 84. Sunaga N, Oriuchi N, Kaira K, Yanagitani N, Tomizawa Y, Hisada T, et al. Usefulness

- of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59(2):203–10.
85. Zander T, Scheffler M, Nogova L, Kobe C, Engel-Riedel W, Hellmich M, et al. Early prediction of nonprogression in advanced non-small-cell lung cancer treated with erlotinib by using [18F] fluorodeoxyglucose and [18F] fluorothymidine positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1701–8.
 86. Koizumi T, Fukushima T, Gomi D, Kobayashi T, Sekiguchi N, Mamiya K, et al. Correlation of early PET findings with tumor response to molecular targeted agents in patients with advanced driver-mutated non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2017;34(10).
 87. Zaizen Y, Azuma K, Kurata S, Sadashima E, Hattori S, Sasada T, et al. Prognostic significance of total lesion glycolysis in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy. *Eur J Radiol* 2012;81(12):4179–84.
 88. Usmanij EA, de Geus-Oei L-F, Troost EGC, Peters-Bax L, van der Heijden EHF, Kaanders JHAM, et al. 18F-FDG PET Early Response Evaluation of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Concomitant Chemoradiotherapy. *J Nucl Med* 2013;54(9):1528–34.
 89. Fledelius J, Winther-Larsen A, Khalil AA, Bylov CM, Hjorthaug K, Bertelsen A, et al. 18 F-FDG-PET/CT for very early response evaluation predicts CT response in Erlotinib treated NSCLC patients – A comparison of assessment methods. *J Nucl Med* 2017;58:1931–7.
 90. Keam B, Lee SJ, Kim TM, Paeng JC, Lee SH, Kim DW, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography can predict gefitinib outcomes in non-small-cell lung cancer with activating EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 2015;10(8):1189–94.
 91. Park SB, Choi JY, Moon SH, Yoo J, Kim H, Ahn YC, et al. Prognostic value of volumetric metabolic parameters measured by [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Cancer Imaging* 2014;14(1):1–9.
 92. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:97–110.
 93. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, et al. Screening for bone metastases: Whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 2007;17(4):939–49.
 94. Takenaka D, Ohno Y, Matsumoto K, Aoyama N, Onishi Y, Koyama H, et al. Detection of bone metastases in non-small cell lung cancer patients: Comparison of whole-body diffusion-weighted imaging (DWI), whole-body MR imaging without and with DWI, whole-body FDGPET/CT, and bone scintigraphy. *J Magn Reson Imaging* 2009;30(2):298–308.

AUTEUR : Nom : PAMART

Prénom : Guillaume

Date de Soutenance : Mardi 2 octobre 2018 à 18h

Titre de la Thèse : Etude préliminaire de la réponse osseuse scannographique et métabolique des patients avec cancer du poumon non à petites cellules avec altération moléculaire et métastases osseuses traités par thérapie ciblée

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : DES de Pneumologie

Mots-clés : Cancer du poumon ; Mutation EGFR ; Réarrangement ALK ; TDM ; TEP-TDM

Résumé

Introduction

Les cancers du poumon avec mutation du gène EGFR et avec réarrangement du gène ALK sont actuellement ceux avec les médianes de survie globale les plus longues depuis l'introduction de traitement par thérapie ciblée. Le cancer du poumon est le 3^{ème} pourvoyeur de métastases osseuses avec la survenue de complications pouvant altérer la qualité de vie des patients. Le but de cette étude est de décrire la réponse radiologique et métabolique des patients avec altération moléculaire sous thérapie ciblée (TKI).

Matériel

Etude observationnelle de cohorte, constituée rétrospectivement, bicentrique à partir des données de suivi des patients. L'analyse métabolique en TEP-TDM des métastases osseuses, par les critères PERCIST, à l'introduction du TKI et à 3 mois a été réalisée en aveugle de l'analyse radiologique sur TDM par le critère de réponse osseuse du MD Anderson (MDA).

Résultats

50 patients inclus (38 EGFR et 12 ALK) d'âge moyen 62 ans au diagnostic, 63% de femmes, 71% de non-fumeurs. Pour les 12 patients ALK, 60% des métastases osseuses (MO) sont ostéocondensantes à l'introduction du TKI (31 MO analysées) et ont évolué en taille à 3 mois selon le MDA (22,8 mm versus 29,7 mm, $p < 10^{-3}$). A 3 mois, selon le MDA, 42% des patients sont en progression (P) et 42% en stabilité (S). Pour les 6 patients ALK avec TEP, 50% de réponse complète (RC) selon PERCIST osseux à 3 mois. Pour les 38 patients EGFR, 40% des lésions sont ostéolytiques (97 MO analysées), 21% ostéocondensantes, 10% mixtes et 28% non visualisable à l'initiation du traitement. Selon le MDA, la taille des lésions a augmenté à 3 mois (24,6mm versus 34,0mm, $p < 10^{-3}$) mais 66% des lésions évoluent vers une condensation. A 3 mois selon le MDA, 22 patients sont en réponse partielle (RP), 8 patients en P (dont 3 fractures) et 8 en S. Les patients en RP avaient une médiane de survie plus longue que les autres patients (44,5 mois versus 35,2 mois, $p = 0,047$). Durant le suivi, 14 patients EGFR (46%) ont eu un évènement osseux avec un délai médian d'apparition de 30 mois. Parmi les 19 patients avec TEP, 9 patients (47%) ont eu une RC à 3 mois selon le critère PERCIST osseux. La SUV_{peak} résiduelle maximale des lésions osseuses, la somme des volumes métaboliques osseux et de la glycolyse lésionnelle totale étaient significativement diminués à 3 mois ($p < 10^{-3}$).

Conclusion

Les patients mutés EGFR présentent un profil osseux différent des patients réarrangés ALK avec une prédominance de lésions ostéolytiques et une réponse ostéoblastique sous traitement par thérapie ciblée.

Composition du Jury :

Président : Pr A. Scherpereel

Asseseurs : Pr A. Cortot, Pr A. Cotten, Dr G. Petyt

Directrice : Dr M.-H. Vieillard