

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 30 septembre 2013 à Poitiers

par Mlle Clémence VALLA

Valeur pronostique de la TEP-TDM au ^{18}F -FluoroDéoxyGlucose dans les cancers
broncho-pulmonaires non à petites cellules non métastatiques : apport de
paramètres avancés.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Madame le Docteur Corinne LAMOUR

Directeur de thèse : Madame le Professeur Catherine CHEZE-LE-REST

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement

le 30 septembre 2013 à Poitiers

par Mlle Clémence VALLA

Valeur pronostique de la TEP-TDM au ^{18}F -FluoroDéoxyGlucose dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules non métastatiques : apport de paramètres avancés.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT

Membres : Monsieur le Professeur Jean-Claude MEURICE

Madame le Docteur Corinne LAMOUR

Directeur de thèse : Madame le Professeur Catherine CHEZE-LE-REST

Remerciements

A Madame Le Professeur Catherine CHEZE-LE-REST

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la direction de mon travail
Pour vos conseils précieux et votre soutien
Soyez remerciée de m'avoir permis de réaliser cette étude
Que ce travail de thèse soit un témoignage de ma reconnaissance et de mon
profond respect.*

A Monsieur Le Professeur Rémy PERDRISOT

*Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon travail
Pour m'avoir accueillie chaleureusement dans votre service
Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma reconnaissance*

A Monsieur Le Professeur Jean-Claude MEURICE

*Qui me fait l'honneur de participer au jury de cette thèse
Que vous trouviez ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude*

A Madame Le Docteur Corinne Lamour

*Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu accorder à ce travail
Qu'il me soit permis de vous témoigner mon profond respect et ma gratitude*

Aux médecins du service de Médecine Nucléaire du CHU de Poitiers : le Docteur Rosenberg et le Docteur Salmon, merci de m'avoir fait partager vos connaissances.

Au Docteur Marie-Hélène Bouin-Pineau, merci pour votre écoute, votre disponibilité et votre gentillesse.

Aux médecins du service de Médecine Nucléaire du CH d'Angoulême : le Docteur Adam-Tariel, le Docteur Biancheri-Mounicq et le Docteur Lecoanet, merci pour vos conseils et votre patience.

Aux médecins du service de Médecine Nucléaire du CHU Neurologie-Cardiologie de Lyon et notamment au Professeur Christian Scheiber, merci de m'avoir transmis vos connaissances en neurologie nucléaire.

Aux médecins du service de Radiologie de Niort, merci de m'avoir transmis vos connaissances et merci de votre confiance.

Aux médecins du service de Maladies Infectieuses du CHU de Poitiers, merci de m'avoir transmis vos connaissances.

A tous mes amis,

A Anthony, merci d'avoir été à mes côtés durant mon internat. Je te souhaite tout le meilleur,

A toute ma famille,

A mes deux grandes sœurs Mathilde et Barbara, à mon petit frère Maximilien, à Julien, à Maloucht,

A Régis, j'ai beaucoup de chance de te connaître, reçois tout mon amour,

A ma petite maman. MERCI. Je te dois tellement... Je t'aime.

A mon cher papa, j'aimerais te savoir heureux là où tu es. Je t'aime.



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2012 - 2013

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, oncologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation
(détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique **(surnombre)**
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie **(surnombre)**
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, oncologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maitres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maitre de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
8. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARQC Guy, radiologie et imagerie médicale

SOMMAIRE	1
I. INTRODUCTION.	6
II. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS BRONCHO PULMONAIRES EN FRANCE.	7
1. Incidence et mortalité par cancer broncho-pulmonaire en France	
2. Histologie	
3. Facteurs de risque des cancers broncho-pulmonaires	
a. Le tabac	
b. Les facteurs professionnels	
c. Les autres facteurs de risque	
4. Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire	
a. Le dosage des marqueurs sériques	
b. La fibroscopie bronchique	
c. L'examen cytobactériologique des expectorations	
d. La radiographie pulmonaire	
e. Le scanner thoracique à faible dose (scanner low dose)	
f. La fibroscopie bronchique par auto-fluorescence AFB.	
5. Facteurs pronostiques cliniques et para-cliniques des CBPNPC	
III. CANCEROGENESE BRONCHIQUE.	13
1. L'hyperplasie, les métaplasies, les dysplasies et le carcinome in situ	
2. L'hyperplasie adénomateuse atypique	
3. L'hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines pulmonaires	
IV. CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES.	15

V. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES
NON A PETITES CELLULES. 19

1. L'imagerie
 - a. La radiographie thoracique
 - b. Le TDM thoracique avec injection
 - c. La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG
2. La confirmation du diagnostic
 - a. La fibroscopie bronchique
 - b. La ponction transthoracique sous TDM
 - c. Les autres méthodes

VI. BILAN D'EXTENSION INITIAL 21

1. Appréciation de la taille T
 - a. Le TDM thoracique avec injection
 - b. La fibroscopie bronchique
 - c. L'IRM thoracique
 - d. L'échographie cardiaque endothoracique
 - e. La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG
2. Appréciation de l'atteinte ganglionnaire N
 - a. La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG
 - b. Le TDM thoracique avec injection
 - c. La médiastinoscopie cervicale
3. Appréciation de l'atteinte métastatique M

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS BRONCHO-
PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES. 24

1. La chirurgie
 - a. Le bilan préopératoire
 - b. Modalités d'exérèse
2. La chimiothérapie
3. La thérapie ciblée

4. La radiothérapie
5. Au total
 - a. Dans les stades I et II
 - b. Dans les stades III
 - c. Dans les stades IV

VIII. LA TOMOSCINTIGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS 29

1. Le 18-Fluoro-déoxy-glucose ¹⁸F-FDG
 - a. Pharmacocinétique du radio traceur
 - b. Métabolisme du glucose et pharmacodynamie du ¹⁸F-FDG
2. Physiopathologie des cellules néoplasiques
3. Rappel sur la tomographie par émission de positons
 - a. Principe de la tomographie par émission de positons TEP
 - b. Fonctionnement de la TEP-TDM
 - c. Approche semi-quantitative en TEP
 - d. Innovations technologiques : TEP-TDM avec temps de vol. (ToF Time of Flight)

IX. VOLUMES FONCTIONNELS ET SEGMENTATION DES IMAGES EN TEP 41

1. La segmentation manuelle
2. Les approches régions
 - a. Méthodes par seuillage
 - b. Méthodes de croissance de région
3. Les approches contours
4. Les approches par reconnaissance de forme
5. Les méthodes statistiques : exemple de l'algorithme FLAB « Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Segmentation »
6. Comparaison des méthodes de segmentation dans le CBPNPC

X. PLACE DE LA TEP-TDM AU ¹⁸F-FDG DANS LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES 46

1. Bilan d'un nodule pulmonaire
 - a. Performances
 - a. Les causes de faux négatifs
 - b. Les causes de faux positifs
2. Bilan d'extension d'un cancer broncho-pulmonaire
 - a. Appréciation de la taille T
 - b. Appréciation de l'atteinte ganglionnaire N
 - c. Appréciation de l'atteinte métastatique M
3. Evaluation de la réponse thérapeutique
4. Recherche de la maladie résiduelle et/ou de la récurrence
5. TEP-TDM et planification en radiothérapie
 - a. Les volumes cibles de la radiothérapie
 - b. Délimitation de la tumeur primitive
 - c. Radiothérapie adaptée à la biologie tumorale
6. Impact clinique et économique
 - a. L'impact clinique
 - b. L'impact économique

XI. L' HETEROGENEITE TUMORALE

54

1. Hétérogénéité biologique
2. Appréciation de l'hétérogénéité tumorale en imagerie
 - a. Méthodes d'appréciation de l'hétérogénéité en imagerie médicale
 - b. Hétérogénéité et TEP en oncologie.

XII.PRESENTATION DE L'ETUDE

60

1. Objectifs
 - a. Objectifs primaires
 - b. Objectifs secondaires
2. Matériels et méthodes
 - a. Recueil des données
 - b. Patients
 - c. Procédures diagnostiques et thérapeutiques

- d. Modalité de suivi, documentation de la récurrence
- e. Analyses statistiques

XIII. RESULTATS	65
1. Caractéristiques des patients	
a. Caractéristiques clinico-biologiques	
b. Prise en charge diagnostique et thérapeutique	
c. Devenir des patients	
2. L'hétérogénéité intra tumorale	
a. Appréciation visuelle	
b. Appréciation quantitative	
3. Les facteurs pronostiques	
a. La survie globale	
b. La survie sans progression	
XIV. DISCUSSION	80
XV. CONCLUSION	85
XVI. BIBLIOGRAPHIE	86
XVII. TABLE DES ANNEXES	98
XVIII. TABLE DES FIGURES	99
XIX. TABLE DES TABLES	101
XX. LEXIQUE	103
XXII. LISTE DES ABREVIATIONS	104
RESUME	107

I. INTRODUCTION

Le cancer broncho-pulmonaire est, en France Métropolitaine, le cancer le plus meurtrier avec un taux de survie faible ceci malgré les progrès thérapeutiques constants dans ce domaine.

La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) couplée à la tomodensitométrie (TDM) au ^{18}F -FluoroDéoxyGlucose (^{18}F -FDG) est aujourd'hui recommandée pour aider au diagnostic de malignité des nodules pulmonaires et pour le bilan d'extension des cancers broncho-pulmonaires. Cette technique d'imagerie est aussi de plus en plus utilisée pour évaluer la réponse thérapeutique et effectuer ainsi le suivi du patient. De plus, son intérêt pronostique est fortement suggéré par de nombreuses études notamment au travers du Standardized Uptake Value maximal (SUV max). Cependant l'information des données spatiales et quantitatives offerte par l'imagerie TEP paraît sous exploitée, notamment pour ce qui est de prédire le comportement tumoral.

Par ailleurs, avec les nouveaux outils de génétique et de biologie moléculaire, on sait que les tumeurs se caractérisent par une grande hétérogénéité biologique et plusieurs études ont montré que cette hétérogénéité tumorale avait une valeur pronostique.

Sur les images TEP, la fixation du FDG paraît hétérogène. Il semble donc intéressant de déterminer l'intérêt pronostique éventuel de cette fixation, appréciée de façon quantitative et qualitative chez les patients atteints de cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules non métastatiques (CBPNPC). Par ailleurs nous avons également cherché à déterminer si les paramètres métaboliques de la tumeur primitive comme le SUV max, le volume tumoral et la charge métabolique tumorale totale TLG, pouvaient témoigner in vivo de l'agressivité tumorale et devenir des facteurs pronostiques indépendants supplémentaires.

II. EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS BRONCHO PULMONAIRES EN FRANCE

1. Incidence et mortalité par cancer broncho-pulmonaire en France

En France comme dans beaucoup de pays développés, le cancer est la seconde cause de mortalité après les pathologies cardiovasculaires (1).

En 2011, le nombre de nouveaux diagnostics de cancer est estimé à 207 000 chez l'homme (382.7 hommes/100 000) et 158 500 chez la femme (268.5/100 000). Le nombre de décès par cancer est estimé à 84 500 chez l'homme (138.6/100 000) et 63 000 (77.6/100 000) chez la femme (2) avec un taux de survie qui augmente grâce au développement de nouveaux traitements et à l'augmentation de l'espérance de vie. (3)

Chez l'homme en 2011, avec 71 000 nouveaux cas de cancer par an, le cancer du poumon (27 500 cas) se situe en termes d'incidence, derrière le cancer de la prostate et devant le cancer colorectal (21 500 cas). En termes de mortalité le cancer pulmonaire est le plus meurtrier avec 21 000 décès par an (1). Le cancer broncho-pulmonaire a connu une croissance importante jusqu'en 1980 puis une stabilisation liée à la réduction du nombre de fumeurs et à la diffusion des cigarettes avec filtre et des cigarettes légères. (1)

Chez la femme, avec 53 000 nouveaux cas, le cancer du sein est le plus fréquent devant le cancer colorectal (19 000 cas) et le cancer du poumon (12 000 cas). En termes de mortalité, le cancer du sein est en tête avec 11 500 décès, mais serait en diminution depuis ces 15 dernières années. La situation concernant le cancer du poumon est préoccupante, car son incidence présente une augmentation croissante ces 10 dernières années chez les 35 à 49 ans, et sa mortalité a doublé au cours des 35 dernières années (8 100 décès par cancer du poumon en 2011). Les femmes ont commencé à fumer en masse depuis les années 60, ce qui explique cette tendance.

2. Histologie

Les quatre grands types histologiques de cancer bronchique représentent la quasi-totalité des cancers bronchiques (4). En France, tout sexe confondu, il s'agit :

- des cancers épidermoïdes représentant 40 % de l'ensemble des cancers bronchiques.
- des adénocarcinomes représentant 30% des cancers bronchiques.
- des cancers indifférenciés à grandes cellules (12.5%).
- des cancers à petites cellules (16.5% actuellement contre 20 % dans les années 80).

La distribution des types histologiques s'est modifiée au cours des 20 dernières années, avec une augmentation du nombre d'adénocarcinomes (forme la plus fréquente chez la femme). Ce phénomène serait lié aux modifications de la composition des cigarettes et des habitudes tabagiques (augmentation de l'utilisation du tabac blond moins chargé en nicotine et des cigarettes avec filtre).

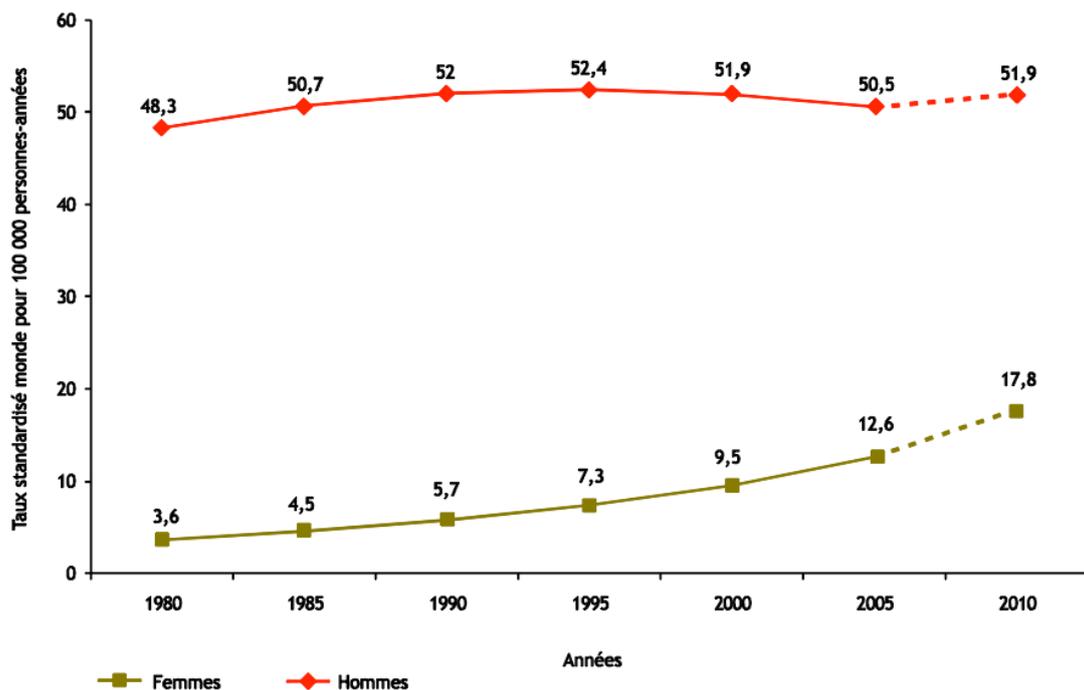


Table 1 : Evolution de l'incidence (taux standardisés monde) du cancer du poumon de 1980 à 2005 selon le sexe. Projection pour l'année 2010 (5).

3. Facteurs de risque des cancers broncho-pulmonaires

a. Le tabac

Le tabac reste le facteur de risque le plus important connu depuis les années 50, avec un risque de cancer attribuable au tabagisme estimé à 80-90% des cas incidents. La proportion de fumeurs réguliers dans la population générale a diminué de 72 à 39 % entre 1953 et 1998 chez l'homme et a augmenté de 17 à 26 % chez la femme (7, 8).

b. Les facteurs professionnels

En France les étiologies professionnelles représentent 12% des cancers broncho-pulmonaires chez l'homme et 6% chez la femme (9).

- L'amiante : Son pouvoir cancérigène a été établi dans les années 60, avec une relation dose-effet. Il existe une interaction de type multiplicatif entre l'exposition professionnelle à l'amiante et la consommation tabagique. En France, on estime que près d'un tiers des cancers bronchiques du fumeur sont dus à la co-exposition tabac-amiante.
- Les Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et certains composés métalliques (arsenic, béryllium, nickel, cadmium ou chrome) induisent un risque relatif accru de 1.49 à 3.69.

c. Les autres facteurs de risque

➤ Le sexe

Les femmes ont, à un niveau de tabagisme équivalent, un risque relatif (RR) de cancer bronchique plus élevé que les hommes. Elles ont toutefois une consommation cumulée et une durée de tabagisme inférieures à celle des hommes au moment du diagnostic.

L'étiologie de cette susceptibilité à la fumée n'est pas connue.

➤ L'âge

Dans les pays occidentaux, l'âge est un facteur de risque majeur de développer une néoplasie dans la sphère respiratoire. L'incidence est multipliée par 90 chez l'homme et par 30 chez la femme lorsque l'on compare les âges de 35 et 75 ans.

➤ Les pathologies respiratoires

Les patients atteints de fibrose ou d'affections infiltrantes diffuses ont une incidence du cancer bronchique multipliée par 8,25. La majorité de ces cancers correspondent à des cancers sur « cicatrices ». La fibrose asbestosique semble être un facteur de risque de cancer bronchique notamment d'adénocarcinome en dehors de tout autre facteur de risque de cancer pulmonaire associé.

➤ La pollution atmosphérique

Il n'existe pas de réponse définitive sur ce sujet. Toutefois, deux études retrouvent une association significative entre les niveaux de sulfate dans l'air et les décès par cancer bronchique (RR = 1.36 [1.11-1.66]).

➤ La susceptibilité génétique

La majorité des fumeurs ne développeront pas de tumeurs bronchiques au cours de leur vie. On sait que les carcinogènes de la fumée de tabac sont métabolisés par des mécanismes d'activation ou de détoxification. Une étude a montré un excès de risque de cancer bronchique chez les métaboliseurs rapides et chez les acétyleurs lents, les N-acétyltransférases permettant l'élimination des carcinogènes.

4. Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire

Pour qu'une maladie soit susceptible d'être l'objet d'un programme de dépistage de masse, elle doit être fréquente, peu symptomatique et son pronostic doit pouvoir être amélioré par un diagnostic précoce (10). Le cancer broncho-pulmonaire répond à tous ces critères.

a. Le dosage des marqueurs tumoraux sériques ACE et CYFRA 21-1 :

Ces marqueurs sont élevés dans les stades étendus peu accessibles à un traitement curateur, mais n'ont pas d'utilité pour le dépistage.

b. La fibroscopie bronchique :

Elle n'est pas utilisable en routine clinique de par son caractère invasif.

c. L'examen cyto bactériologique des expectorations :

Cet examen est susceptible de détecter des lésions très longtemps avant leur expression clinique. Récemment, la connaissance de plusieurs anomalies génétiques associées à des états précancéreux a conduit à la recherche dans l'expectoration de mutations génétiques mais cela s'est révélé sans intérêt sur la survie (10).

d. La radiographie pulmonaire

La mortalité liée au cancer pulmonaire n'a pas été influencée par la réalisation du dépistage radiologique, ceci même si le nombre de stades précoces, l'opérabilité et la survie des sujets dépistés étaient meilleurs. Ce résultat s'explique par un nombre plus important de cancers détectés dans le groupe bénéficiant du dépistage.

e. Le scanner thoracique à faible dose (scanner low-dose)

Jusqu'à récemment cet examen décelait des cancers de stade précoce dont l'opérabilité et la survie étaient supérieures à celles de sujets dont le cancer avait été découvert devant des symptômes, mais sans preuve de la diminution de la mortalité spécifique par cancer (11). En novembre 2010, une étude (12) incluant 53 000 fumeurs, réalisée par la National Cancer Institute a montré une réduction de 20% de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire chez les fumeurs dépistés par scanner thoracique hélicoïdal à faible dose en comparaison aux fumeurs dépistés par radiographie thoracique (354 décès versus 442 décès).

f. La fibroscopie bronchique ou bronchoscopie par auto-fluorescence (AFB)

La bronchoscopie par auto-fluorescence AFB est très sensible pour détecter les lésions pré-néoplasiques des voies aériennes (13). En effet l'auto-fluorescence des tissus est liée aux propriétés biochimiques des cellules cibles. Des études génétiques ont montré qu'il existait des anomalies moléculaires alors même que la muqueuse était histologiquement normale. Par ailleurs, il existe un continuum dans la cancérogenèse bronchique avec le passage d'une muqueuse normale à un carcinome micro-invasif puis à un carcinome pulmonaire (adénocarcinome, carcinome épidermoïde, carcinome neuroendocrine) d'où l'intérêt d'un dépistage précoce par ce procédé.

Dans une étude portant sur 46 patients, 24% ont développé un carcinome épidermoïde lorsqu'ils présentaient à l'AFB 2.64 +/- 1,1 lésions suspectes, alors que ceux qui n'avaient pas

développé de carcinome avaient un taux de lésions suspectes de 0,6 +/- 0,7. Au-delà de 3 lésions suspectes, le risque de développer un carcinome épidermoïde est de 100%. L'AFB est 2 à 4 fois plus précise que la bronchoscopie pour détecter des lésions précancéreuses. Dans une autre étude (14), la bronchoscopie seule permettait de localiser 40% de lésions pré-invasives, l'AFB multipliait par deux ce taux de détection.

5. Facteurs pronostiques cliniques et para-cliniques des CBPNPC

Au moment du diagnostic, il y a 25% de cancers de stade précoce ; 20% de stade III et 55% de stade IV (1). Le pronostic est sombre car les cancers pulmonaires sont souvent diagnostiqués à un stade métastatique. La vraie amélioration du pronostic réside dans la chirurgie des cancers localisés. (6)

La survie est liée à l'âge, avec un taux de survie à un an de 40% chez les patients de moins de 45 ans versus 20% chez les plus de 75 ans. Le Performance Status qui est un score de qualité de vie, est également un facteur pronostique. Par ailleurs, dans une étude de cohorte portant sur 1155 patients atteints d'un CBPNPC, la poursuite du tabagisme est retrouvé comme un facteur pronostique indépendant pour la survie et ce indépendamment des comorbidités associées (15).

Le stade tumoral est un facteur pronostique avec une survie à 5 ans de 50 % dans les stades I, de 30 % dans les stades II, de 17 % dans les stades III A, de 5 % dans les stades IIIB et quasiment nulle dans les stades IV. Le type histologique influe aussi sur le pronostic.

Sur le plan biologique, d'après une méta-analyse de 2004, un taux pré-thérapeutique supérieur à 3.6 ng/ml du marqueur tumoral CYFRA 21-1 serait prédictif d'une moindre survie (16).

Sur le plan moléculaire, les CBPNPC exprimant le marqueur de prolifération cellulaire Ki-67 sont de moins bon pronostic notamment dans les stades précoces (17). De plus, d'après une méta-analyse (18) portant sur l'étude d'environ 4500 malades, les CBPNPC ne sur-exprimant pas HER 2 sont de bons pronostics (HR : 1.55 ; IC : [1.29-1.56]). Enfin, l'utilisation de cisplatine chez des patients porteurs de CBPNPC « ERCC1 (excision repair cross complementing- 1) négatif » qui est une enzyme de réparation de l'ADN, est associée à une augmentation de leur survie (19).

III. CANCEROGENESE BRONCHIQUE

Le cancer pulmonaire est une maladie complexe impliquant diverses voies oncogéniques. Il existe pour les différents types de cancers pulmonaires, des états pré-invasifs dont certains sont reconnus comme étant pré-néoplasiques.

La troisième édition de la classification des tumeurs pulmonaires par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) publiée en 1999 a répertoriée trois types de lésions pré-invasives pulmonaires :

- les dysplasies et le carcinome in situ (CIS)
- l'hyperplasie adénomateuse atypique (HAA)
- l'hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines pulmonaires (HDICNEP)

1. L'hyperplasie, la métaplasie, les dysplasies et le carcinome in situ

Les dysplasies et les CIS constituent un état précancéreux reconnu où s'accumulent des atypies cellulaires et des mitoses. Des études cliniques de suivi par fibroscopie ont montré que le risque d'évolution péjorative des anomalies morphologiques vers un carcinome invasif est relatif au degré de sévérité des lésions. Si seulement 3,5 % à 9 % des dysplasies légères et modérées évoluent de manière péjorative, les dysplasies sévères donnent naissance à des tumeurs invasives dans 32 à 37 % des cas et 87 % des CIS progressent vers un carcinome épidermoïde invasif. Il existe donc probablement un continuum entre l'hyperplasie des cellules basales, la métaplasie malpighienne, les 3 degrés de sévérité des dysplasies, le CIS et le carcinome épidermoïde bronchique.

Ces lésions précoces très souvent invisibles en bronchoscopie conventionnelle, sont depuis le développement de l'auto-fluorescence bronchique, devenues détectables. Les zones non fluorescentes étant considérées comme suspectes.

2. L'hyperplasie adénomateuse atypique

C'est une lésion millimétrique considérée comme le précurseur des adénocarcinomes, incluant les carcinomes bronchiolo-alvéolaires.

Les HAA sont rarement visibles radiologiquement et peuvent apparaître sur le TDM en haute résolution. Elles sont asymptomatiques et leur découverte est le plus souvent fortuite sur l'examen de pièces chirurgicales. On ne connaît pas leur risque de progression vers un cancer invasif.

3. L'hyperplasie diffuse idiopathique de cellules neuroendocrines pulmonaires HDICNEP

Il n'est pas démontré qu'elle soit à l'origine du développement des tumeurs carcinoïdes.

C'est une lésion très rare se développant au niveau des bronchioles respiratoires terminales et qui n'est détectable que sur la pièce opératoire.

IV. CLASSIFICATION TNM DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES

La classification TNM des cancers broncho-pulmonaires repose sur la taille des lésions, l'extension ganglionnaire ou à distance. Les modalités de classification des paramètres considérés intègre des informations pronostiques. Elle est par conséquent utilisée pour guider et choisir la meilleure modalité thérapeutique pour une présentation TNM donnée. La classification TNM a évolué et la dernière version actuellement utilisée est présentée dans les tables 2 et 3.

T - Tumeur primitive
<p>ITX : tumeur ne peut être évaluée ou est démontrée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou un lavage bronchique sans visualisation de la tumeur par des examens endoscopiques ou d'imagerie.</p> <p>T0 : pas d'évidence de tumeur primitive.</p> <p>Tis : carcinome <i>in situ</i>.</p> <p>T1 : tumeur de 3 cm ou moins dans sa plus grande dimension, entourée par le poumon ou la plèvre viscérale, sans évidence bronchoscopique d'invasion plus proximale que la bronchique lobaire (c'est-à-dire pas la bronche souche).</p> <p>T1a : tumeur de 2 cm ou moins dans sa plus grande dimension.</p> <p>T1b : tumeur de plus de 2 cm sans dépasser 3 cm dans sa plus grande dimension.</p> <p>T2 : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension ou présentant une des caractéristiques suivantes* :</p> <ul style="list-style-type: none">• atteinte de la bronche de la bronche souche à 2 cm ou plus de la carène,• invasion de la plèvre viscérale,• présence d'une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive s'étendant à la région hilare sans atteindre l'ensemble du poumon. <p>T2a : tumeur de plus de 3 cm sans dépasser 5 cm dans sa plus grande dimension.</p> <p>T2b : tumeur de plus de 5 cm sans dépasser 7 cm dans sa plus grande dimension.</p> <p>* les tumeurs avec ces caractéristiques sont classées T2a si leur dimension est de 5 cm ou moins.</p> <p>T3 : tumeur de plus de 7 cm ; ou envahissant directement une des structures suivantes : la paroi thoracique (y compris la tumeur de Pancoast), le diaphragme, le nerf phrénique, la plèvre médiastinale, pleural ou pariétal ou le péricarde ; ou une tumeur dans la bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir ; ou associée à une atelectasie ou d'une pneumopathie obstructive du poumon entier ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans le même lobe.</p> <p>T4 : tumeur de tout taille envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, grands vaisseaux, trachée, nerf laryngé récurrent, œsophage, corps vertébral, carène ; ou présence d'un nodule tumoral distinct dans un autre lobe du poumon atteint.</p>
N - Ganglions lymphatiques régionaux
<p>NX : les ganglions ne peuvent pas être évalués.</p> <p>N0 : pas de métastase ganglionnaire lymphatique régionale.</p> <p>N1 : métastase dans les ganglions lymphatiques intrapulmonaires, péribronchiques et/ou hilaires ipsilatéraux, y compris par envahissement direct.</p> <p>N2 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux ipsilatéraux et/ou sous-carinaires.</p> <p>N3 : métastase dans les ganglions lymphatiques médiastinaux controlatéraux, hilaires controlatéraux, scalènes ou sous-claviculaires ipsilatéraux ou controlatéraux.</p>
M - Métastase à distance
<p>MX : les métastases à distance n'ont pas pu être évaluées.</p> <p>M0 : absence de métastase à distance.</p> <p>M1 : métastase à distance.</p> <p>M1a : nodule(s) tumoral distinct dans un lobe controlatéral ; tumeur avec nodules pleuraux ou épanchement pleural (ou péricardique) malin.</p> <p>M1b : métastase à distance.</p>

Table 2 : Nouvelle classification TNM proposée par l'IASLC staging project.

Cancer occulte	TX	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1a, b	N0	M0
Stade IB	T2a	N0	M0
Stade IIA	T1a, b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Stade IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Stade IIIB	T4	N2	M
	Tout T	N3	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Table 3 : Nouvelle classification par stade proposée par l'IASLC staging project.

En ce qui concerne les atteintes ganglionnaires, elles sont répertoriées en fonction de leur localisation, numérotées de haut en bas et illustrées dans la figure X :

Aire 1 : Cervicaux bas, sus claviculaire et fourchette sternale situés entre en haut la limite inférieure du cartilage cricoïde et en bas, le bord supérieur des deux clavicules et du manubrium sternal, la ligne médiane de la trachée séparant les droits (1R) et gauches (1L).

Aire 2 : Para-trachéaux hauts : situés entre, en haut, l'apex pulmonaire et le bord supérieur du manubrium sternal et, en bas, pour les droits (2R) le bord inférieur du tronc veineux innommé gauche dans sa portion pré-trachéale, et pour les gauches (2L) le bord supérieur de la crosse aortique, le bord latéral gauche de la trachée séparant les droits (2R) et les gauches (2L).

Aire 3 : Pré-vasculaires et rétro-trachéaux : situés entre, en haut, l'apex thoracique, en bas, le niveau de la carène. Le groupe pré-vasculaire (3a), le groupe des ganglions rétro-trachéaux (3p) étant situé en arrière de la trachée.

Aire 4 : Para-trachéaux bas : situés, à droite, entre, en haut, le bord inférieur du tronc innommé gauche dans sa portion pré-trachéale, en bas, le bord inférieur de la trachée ; et à gauche, entre, en haut, le bord supérieur de la crosse aortique, en bas, le bord supérieur de

l'artère pulmonaire gauche, à droite, le bord latéral gauche de la trachée, à gauche, le ligament artériel.

Aire 5 : Sous-aortique (fenêtre aorto-pulmonaire) : situés à gauche du ligament artériel, entre, en haut, la limite inférieure de la crosse aortique, et, en bas, le bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche.

Aire 6 : Para-aortique (aorte ascendante ou nerf phrénique) : situés en avant et à côté de la crosse aortique entre, en haut, une ligne tangentielle au bord supérieur de la crosse aortique.

Aire 7 : Sous-carinaire : situés entre, en haut, la carène trachéale et en bas, à droite, la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire, à gauche, la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure.

Aire 8 : Para-oesophagien : situés le long de l'œsophage sous la carène entre, en haut, la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire ; à droite, la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure, à gauche et, en bas, le diaphragme.

Aire 9 : Ligament triangulaire : situés au sein du ligament triangulaire entre, en haut, la veine pulmonaire inférieure et, en bas, le diaphragme.

Aire 10 : Hilaires : immédiatement adjacents à la bronche souche et aux vaisseaux hilaires (artères et veines pulmonaires) entre, en haut, le bord inférieur de la crosse de la veine azygos ; à droite, le bord supérieur de l'artère pulmonaire ; à gauche, et, en bas, la région inter-lobaire.

Aire 11 : Inter lobaires : entre les origines des bronches lobaires, à droite (11s) supérieure droite et tronc intermédiaire ; (11i) moyenne et inférieure droite.

Aire 12 : Lobaires : adjacents aux bronches lobaires.

Aire 13 : Segmentaires : adjacents aux bronches segmentaires.

Aire 14 : Sous-segmentaires : adjacents aux bronches sous-segmentaires.

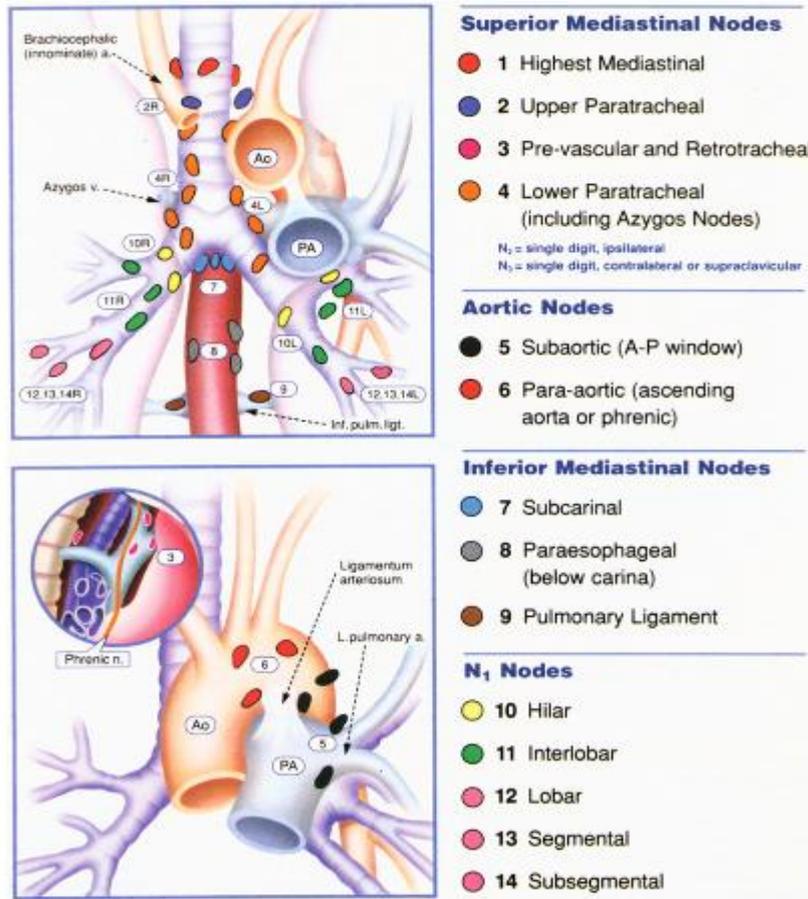


Figure 1 : Cartographie ganglionnaire médiastinale de l'IALSC.

V. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES.

Toute suspicion de cancer du poumon nécessite un bilan diagnostique complet.

1. L'imagerie

a. La radiographie thoracique

Même si elle est maintenant largement suppléée par le TDM thoracique, la radiographie thoracique de face et de profil permet de voir les tumeurs proximales (opacité hilare ou juxta-hilaire dense, homogène), les adénopathies médiastinales, les atélectasies, les pneumopathies, les abcès ou les pleurésies ainsi que les tumeurs périphériques.

Les signes de malignité d'une lésion sont une taille supérieure à 4 cm, des limites irrégulières, des contours spiculés, l'absence de calcifications et une évolutivité.

b. Le TDM thoracique avec injection

Il est réalisé si la radiographie est suspecte. Une imagerie normale n'élimine pas le diagnostic.

2. Confirmation du diagnostic : histologie

a. La fibroscopie bronchique

Elle est systématique en l'absence de contre-indication et ses performances sont plus élevées en cas de tumeurs proximales. L'objectif est de visualiser le siège et l'extension locale de la tumeur et de réaliser des prélèvements (biopsies tumorales, biopsies d'éperon, brossage, cytologie d'aspiration).

b. La ponction trans-thoracique sous TDM

Elle est réalisée pour les tumeurs proches de la paroi thoracique, non accessibles à la fibroscopie et en cas de non indication ou contre-indication opératoire. Elle n'exclut pas le diagnostic si elle est négative (15% des cas environ) et peut être compliquée de pneumothorax dans 20% des cas et d'hémoptysies.

c. Les autres méthodes

La cytologie de l'expectoration, la médiastinoscopie, les biopsie ou ponctions sous TDM d'une métastase ou une thoracotomie sont réalisées de façon plus rare.

Aucun marqueur tumoral sérique ne doit être dosé à visée diagnostique dans les cancers du poumon.

Une fois le diagnostic de malignité confirmé, la réalisation d'un bilan d'extension exhaustif est primordiale pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée à chaque patient.

VI. BILAN D'EXTENSION INITIAL

Les recommandations de 2011 de l'Institut National du Cancer pour le bilan d'extension des cancers bronchiques non à petites cellules sont les suivantes.

1. Appréciation de la taille T
 - a. Le TDM thoracique avec injection

Sa réalisation est systématique pour évaluer :

- La taille T de la lésion. La définition d'un nodule est une opacité mesurant moins de 3 cm (T1), lorsque cette opacité mesure plus de 3 cm on parle alors de masse (T2).
- La présence d'adénopathies.
- L'atteinte éventuelle des structures médiastinales.
- La présence d'autres lésions nodulaires homo/controlatérales.
- L'atteinte de la plèvre pariétale.
- L'atteinte du foie et des surrénales.

- b. L'IRM thoracique

Elle peut être réalisée pour étudier les tumeurs apicales, les tumeurs présentant un risque d'envahissement médullaire, ou en cas doute sur un envahissement des cavités cardiaques (comme alternative à l'échographie trans-oesophagienne) ou encore en cas d'envahissement de la paroi thoracique comme dans le syndrome de Pancoast Tobias. C'est l'examen de référence pour la recherche des métastases cérébrales ou médullaires.

- c. La fibroscopie bronchique

Elle permet de préciser la taille des lésions en cas de situation endo-bronchique. Une tumeur située à moins de 2 cm de la carène sans l'envahir sera classée T3. Des biopsies des éperons adjacents sont également réalisées.

- d. L'échographie cardiaque endo-oesophagienne

Elle est réalisée s'il existe un doute sur un envahissement cardiaque atrial.

e. La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

Le rôle de la TEP-TDM est de contribuer au diagnostic de malignité devant une hyperfixation du ¹⁸F-FDG mais elle n'est toutefois pas recommandée pour évaluer la taille tumorale.

2. Appréciation de l'atteinte ganglionnaire N

La fréquence de l'atteinte ganglionnaire augmente avec la taille des lésions : elle est de 22% pour les T1, de 42% pour les T2, et de 50% pour les T3).

a. La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG

Sa réalisation est recommandée en première intention et sera développée dans le chapitre X.

b. Le TDM thoracique avec injection.

Les critères actuels de malignité d'un ganglion, sont une taille > à 1cm et un aspect hypodense, ou un petit axe \geq à 1.5 cm, ou un petit axe \geq à 1 cm avec des signes de nécrose centrale ou d'effraction capsulaire. La sensibilité et la spécificité du TDM restent limitées avec respectivement des valeurs de 64% et 79 % (20).

c. La médiastinoscopie cervicale

Elle peut être réalisée lorsque les ganglions sont inaccessibles à la ponction sous TDM ou sous fibroscopie bronchique. C'est l'examen de référence en cas d'hypermétabolisme médiastinal ou en cas de tumeur centrale ou de doute sur un envahissement hilair ou de ganglions > 16 mm à la tomographie et de faible fixation de la tumeur primitive. Elle n'est pas recommandée dans les stades IA (21).

3. Appréciation de l'atteinte métastatique M

Le bilan d'extension métastatique n'est ni consensuel ni codifié. Il dépend du type histologique, du stade, de l'existence de signes cliniques d'appel, des conséquences thérapeutiques et de la présence éventuelle d'une métastase évidente. Pour toute lésion

suspectée d'être métastatique, il est recommandé d'avoir recours à une confirmation histologique.

Pour l'évaluation des lésions surrenaliennes, le TDM est initialement réalisé ; une confirmation histologique est nécessaire si la densité est > à 15 UH.

La détection des métastases cérébrales est réalisées par le TDM sans et avec injection de produits de contraste iodé. Dans les cas douteux, l'IRM cérébrale sera plus sensible. La réalisation d'un TDM cérébral injecté ou d'une IRM est recommandée dans les stades III et IV.

La détection des métastases osseuses, parfois orientée par les symptômes cliniques, peut se faire à l'aide du TDM, de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG ou de la scintigraphie osseuse.

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES

1. La chirurgie

Les stades I et II sont appelés stades précoces car ils sont accessibles à une chirurgie curative sous réserve que l'état général du patient le permette.

La chirurgie consiste en l'exérèse du territoire dans lequel le cancer s'est développé. Elle est encadrée par les recommandations de la société française de chirurgie thoraco-vasculaire.

Plusieurs types de chirurgie peuvent être réalisés : un « wedge » (ablation d'un petit volume de parenchyme), une segmentectomie, une lobectomie ou une pneumonectomie.

L'objectif de l'exérèse chirurgicale est la réalisation d'une résection complète macroscopique et microscopique dite « R0 » car il s'agit du facteur pronostique le plus important après la chirurgie.

La chirurgie des stades précoces ne peut être envisagée que si l'état respiratoire du patient permet la réalisation de l'exérèse.

a. Le bilan préopératoire

Ce bilan fonctionnel a pour but d'estimer le risque opératoire de la résection et d'orienter la prise en charge thérapeutique chirurgicale.

L'évaluation de la fonction respiratoire repose sur une estimation du VEMS (volume Expiratoire Maximum par seconde) post-opératoire, de la capacité de diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) post-opératoire ou de la mesure de la consommation maximum en oxygène à l'effort physique.

Plusieurs formules permettent d'estimer le VEMS post-opératoire :

- La formule anatomique

Compte tenu de la physiologie normale, on considère que la fonction respiratoire va diminuer de 5.26 % par segment pulmonaire réséqué. Le VEMS post opératoire (pop) prévisible peut alors être calculé selon la formule suivante :

$$\text{VEMS pop} = \text{VEMS préop} \times [1 - (0.0526 \times S)]$$

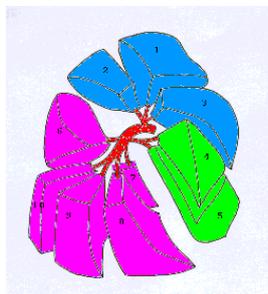
Avec S = le nombre de segment à réséquer, le nombre total de segments étant de 19 répartis comme suit :

Poumon droit (10 segments) :

Lobe supérieur = 3 ;

Lobe moyen = 2 ;

Lobe inférieur = 5.

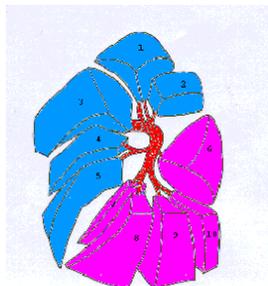


Poumon gauche (9 segments) :

Lobe supérieur = 3 ;

Lingula = 2 ;

Lobe inférieur = 4.



- La formule scintigraphique : qui repose sur l'utilisation de la scintigraphie pulmonaire de perfusion, évalue le VEMS pop selon la formule suivante :

$$\text{VEMS pop} = \text{VEMS préop} \times (1 - \text{contribution fonctionnelle du poumon à réséquer})$$

- La formule scannographique

Le parenchyme fonctionnel a une densité tissulaire comprise entre - 910 et - 510 Unités Hounsfield (UH). L'emphysème a une densité inférieure à - 910 UH. L'atélectasie, la fibrose et la tumeur ont une densité supérieure à - 510 UH.

Les autres co-morbidités comme les maladies cardio-vasculaires et l'âge sont les principaux facteurs de risque pour une complication cardio-pulmonaire. L'évaluation du risque cardiologique est donc indispensable et doit comporter la réalisation d'un électrocardiogramme.

b. Modalités d'exérèse

Le choix de l'exérèse est dicté par la taille et le statut ganglionnaire de la tumeur. Dans les T3, l'exérèse devra être étendue aux structures de voisinage envahies (plèvre, paroi thoracique, péricarde, diaphragme...) et à la carène (bifurcation trachéale) pour les T3 bronchiques situés trop près de la bronche souche gauche.

Les complications de ces chirurgies sont fréquentes et la mortalité postopératoire est de 2.1 à 3.7 %. La mortalité augmente avec l'importance de l'exérèse : wedges et segmentectomies inférieures à 1%, lobectomies de 2 à 2.9% et pneumonectomies de 6 à 7.8%. Par ailleurs, les complications respiratoires sont le plus souvent à l'origine de la mortalité postopératoire.

2. La chimiothérapie

Le taux élevé de récurrence (locale et/ou métastatique) et le taux de survie à 5 ans médiocre (60 à 70 %) pour les stades I et 40-45% pour les stades II des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules (CBPNPC) localisés après chirurgie seule, ont orienté la recherche vers d'autres traitements.

L'étude menée par « The International Adjuvant Lung Cancer Trial » (IALT) a montré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par cisplatine associée à une autre drogue (étoposide, vinorelbine, vinblastine ou vindesine). La survie globale à 5 ans était meilleure dans le groupe chimiothérapie adjuvante + chirurgie 44.5% pour 40.4 % dans le groupe contrôle chirurgie seule (HR = 0.86 ; IC 95% = 0.76-0.98 ; p< 0.03) (22). Cependant ce résultat au-delà de 7 ans n'était pas conservé (23). L'essai ANITA concernant les stades IB, II et IIIA a montré une amélioration de la survie globale avec un taux de survie supérieur de 8,4% dans le groupe traité par chimiothérapie et chirurgie par rapport au groupe chirurgie seule (24).

L'étude CALGB 9633 a inclus 344 patients atteints d'un CBPNPC de stade IB T2N0 traités par chirurgie avec dans le bras expérimental un traitement par chimiothérapie. La survie globale était plus importante dans le groupe traité par chimiothérapie ceci uniquement pour les tumeurs de plus de 4 cm (25). L'étude JBR a inclus 482 patients atteints d'un CBPNPC stade IB (45%) ou II (55%) avec le même protocole que l'étude précédente. La survie globale était significativement plus importante dans le groupe expérimental (26).

Le schéma de chimiothérapie consiste en une bithérapie à base de platine (80 à 100 mg/m²) associées à la vinorelbine, toutes les 3 à 4 semaines sur 3 à 4 cycles avec une dose totale supérieure ou égale à 300mg/m²). D'autres alternatives sont possible comme l'association cisplatine-gemcitabine ou cisplatine-taxanes.

Concernant la chimiothérapie néo-adjuvante (27), les indications sont les stades locorégionaux avancés et les stades précoces pour obtenir une résécabilité chez les patients présentant une fonction respiratoire ne permettant pas une pneumectomie.

3. Les thérapies ciblées

L'altération des voies de signalisation et de régulation des cellules soit par surexpression soit par mutation de gènes est un événement fréquent dans les cancers pulmonaires et peut entraîner une altération des récepteurs de la tyrosine kinase et de l'angiogénèse.

Un traitement par inhibiteur des récepteurs de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) a été développé car les CBPNPC peuvent sur exprimer ces récepteurs dans 40 à 80 % des cas. Deux essais de phase II, Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL) trial 1 and IDEAL-2, ont évalué les effets du Gefitinib (première thérapie ciblée), en prétraitement de patients atteints de CBPNPC et ont trouvé qu'environ 20% des patients de IDEAL 1 et 10% des patients de IDEAL 2 avaient un bénéfice significatif sur la survie.

L'Eastern Cooperative Oncology Group trial E4599 a montré un temps de survie significativement plus long chez les patients traités par une autre thérapie ciblée : les inhibiteurs des Vascular Endothelial Growth Factor (28, 29). Ce traitement est indiqué chez les patients non opérables, métastatiques ou en rechute, en association avec des sels de platines.

4. La radiothérapie

Les indications actuelles sont (30) :

- Une atteinte ganglionnaire N2-N3.
- Une résection chirurgicale incomplète avec une recoupe bronchique envahie ou la présence d'une adénopathie présentant une rupture capsulaire, avec suspicion d'envahissement du tissu cellulo-adipeux environnant.

La radiothérapie post-opératoire dans les stades précoces opérables n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation des effets indésirables et diminue la survie globale de 55 à 48% (31,32).

5. Au total (33-38)

a. Pour les stades I et II (37) :

- La chirurgie reste le traitement de référence.
- La chimiothérapie n'est pas recommandée dans les stades IA.
- La chimiothérapie adjuvante est bénéfique dans les stades IB notamment si le diamètre tumoral est supérieur à 4 cm et dans les stades II.
- La radiothérapie ne doit être envisagée que dans les stades précoces I et II non opérables.

b. Pour les stades III (38):

- La chimiothérapie néo-adjuvante est le standard dans les stades IIIA.
- La chimiothérapie à base de platine et la radiothérapie thoracique sont les traitements standards pour les stades IIIB localement avancés, non résécables ou dans les stades IIIA inopérables pour des raisons médicales.

c. Pour les stades IV :

- La chimiothérapie à base de platine, combinée avec la vinorelbine, la gemcitabine ou les taxanes prolonge la survie et améliore la qualité de vie.

VIII. LA TOMOSCINTIGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

1. Le ^{18}F -FluoroDéoxyGlucose : le ^{18}F -FDG

Le ^{18}F -FluoroDéoxyGlucose est le radio pharmaceutique le plus couramment utilisé en pratique clinique (39). Il s'agit d'un analogue du glucose composé d'une molécule vectrice, le déoxy-glucose, couplée à un marqueur émetteur de positons β^+ , le fluor 18, de période courte (environ 110 minutes). En pratique, le ^{18}F FDG correspond à une molécule de glucose dont l'un des groupements hydroxyles (OH), en position 2, a été remplacé par un atome de fluor radioactif (^{18}F).

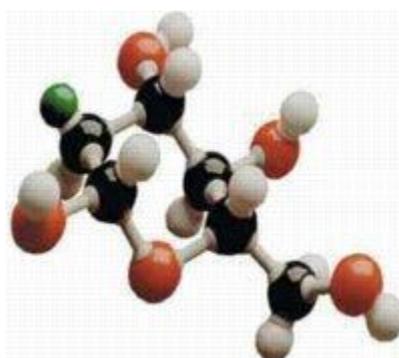
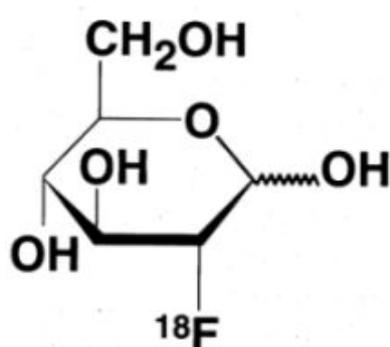


Figure 2 : La molécule de ^{18}F -FDG ([^{18}F]-FluoroDéoxyGlucose)

a. Pharmacocinétique du radio-traceur :

La pharmacocinétique du traceur est dépendante de sa période effective, elle-même dépendante de sa période physique et de sa période biologique.

➤ Période physique

La demi-vie, période radioactive, ou période physique (T_{phy}) du fluor 18, est le temps au bout duquel la moitié des atomes s'est désintégrée. Elle est d'environ 110 minutes (Table 4).

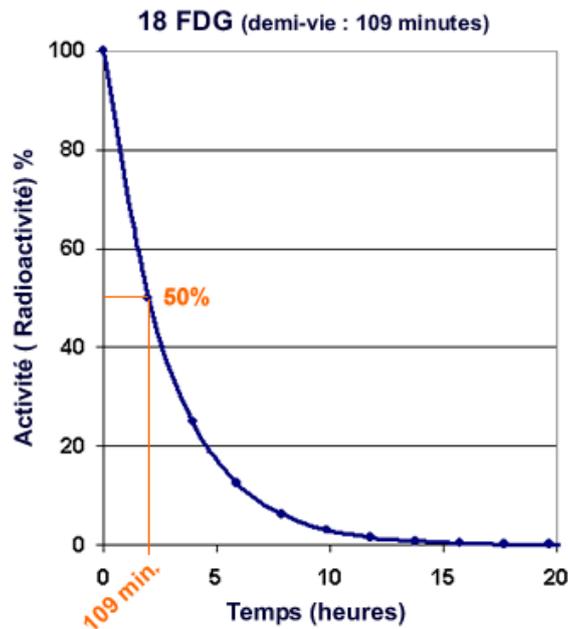


Table 4 : Décroissance radioactive du ¹⁸F-FDG

Cette demi-vie brève impose que le lieu de fabrication de l'isotope (produit du cyclotron) ne soit pas trop éloigné de son lieu d'utilisation (40).

➤ Période biologique

En réalité, cette radio activité s'élimine encore plus rapidement, car le ¹⁸F-FDG non fixé dans les tissus est filtré par les reins et éliminé dans les urines. C'est de cette élimination biologique du traceur que rend compte la période biologique (T_{bio}).

➤ Période efficace

Au total, le traceur s'élimine selon la période effective (T_{eff}) qui est la composante des périodes physique (T_{phy}) et biologique (T_{bio}), calculée par la formule :

$$1/T_{eff} = 1/T_{bio} + 1/T_{phy}$$

b. Métabolisme du glucose et pharmacodynamie du ^{18}F -FDG

➤ Métabolisme du glucose

Le glucose est le principal substrat énergétique de l'organisme. Celui-ci pénètre dans la cellule, et est catabolisé lors de la glycolyse afin de fournir de l'acide pyruvique.

Secondairement l'acide pyruvique fournira de l'énergie nécessaire aux fonctions de la cellule (production d'ATP via le cycle de Krebs) (figure 3).

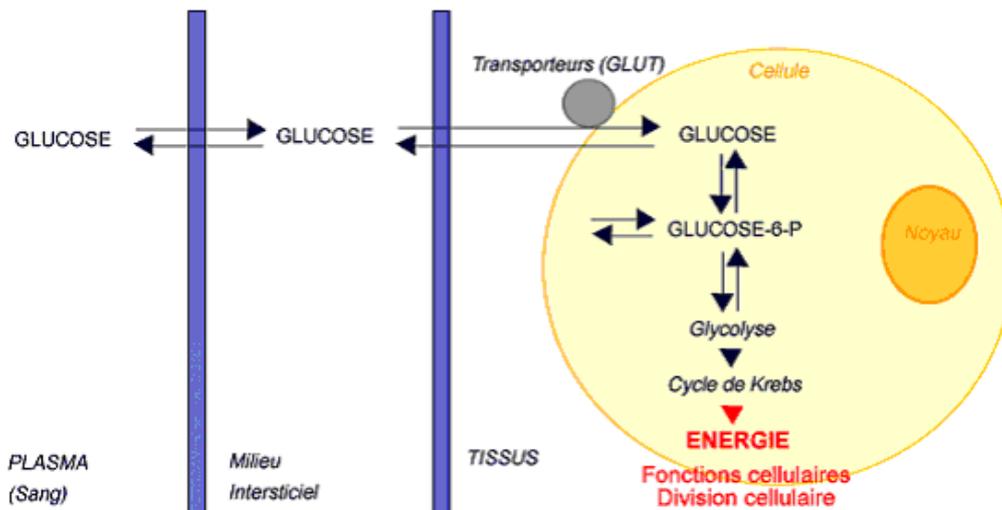


Figure 3 : Métabolisme du glucose

➤ Pharmacodynamie du ^{18}F -FDG

Le ^{18}F -FDG a une distribution qui suit initialement celle de la molécule naturelle de glucose, mais son métabolisme est incomplet. En effet le ^{18}F -FDG subit l'action de l'hexokinase (première enzyme de la chaîne glycolytique) mais reste ensuite piégée sous forme de FDG6P (fluoro-2-déoxy-glucose-6phosphate) à l'intérieur de la cellule car il ne peut être phosphorylé en 1 par la phosphofructokinase comme le serait une molécule de glucose. De plus, une fois phosphorylée en 6, le ^{18}F -FDG ne peut plus franchir la membrane cellulaire. Il y a donc une accumulation intracellulaire de FDG-6-P radioactif en raison de cette impasse métabolique. Cette accumulation constitue ainsi un reflet de l'activité glycolytique des cellules et des tissus. Le principe de cette accumulation est illustré par la figure 4.

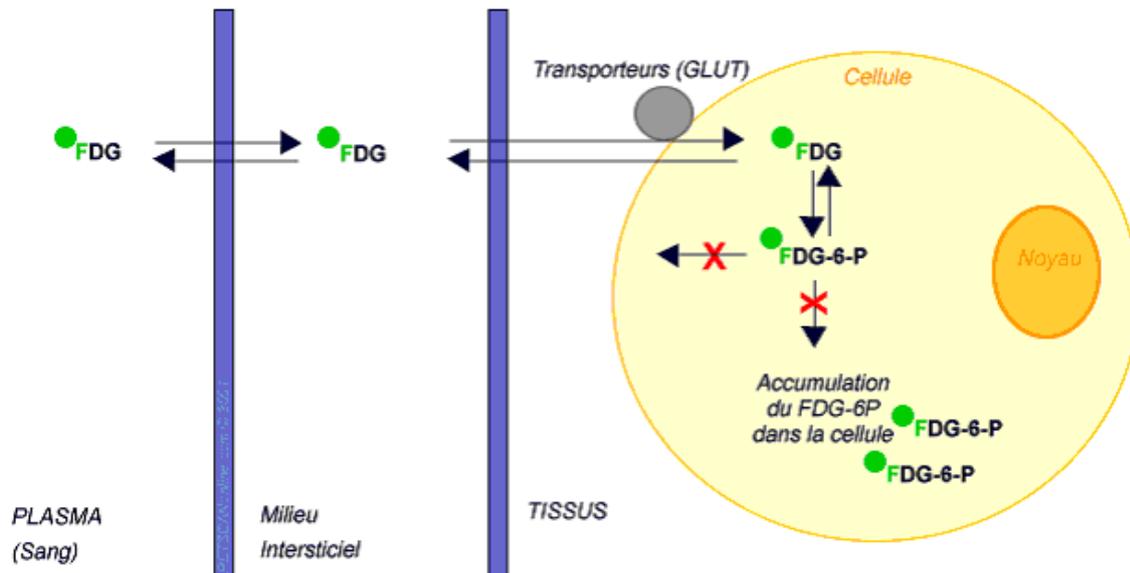


Figure 4 : Métabolisme du ^{18}F -FDG

De ce fait le ^{18}F -FDG est donc utilisé pour l'exploration de métabolisme glucidique : le FDG injecté par voie intraveineuse entre en compétition avec le glucose endogène et pénètre dans les cellules. Sa distribution peut être déterminée in vivo en utilisant l'émission radioactive β^+ du fluor 18.

c. Physiopathologie des cellules néoplasiques

Dans les cellules tumorales, l'activité glycolytique est accrue pour permettre de répondre aux besoins en énergie et en substrat glucidique des cellules néoplasiques qui présentent un comportement anarchique (décrit par Warburg dès 1931).

Par ailleurs, dans une cellule normale, le glucose franchit la membrane de la cellule et y pénètre grâce à un transporteur spécifique nommé GLUT (Glucose Transporter). Il existe plusieurs types de ce transporteur. Il a été prouvé qu'il existe une augmentation des transporteurs de glucose de type GLUT-1 et GLUT-3 dans les cellules malignes en relation avec une surexpression des gènes correspondants.

Ces deux éléments que sont l'augmentation de métabolisme glucidique et la surexpression des transporteurs de glucose dans les cellules néoplasiques expliquent que les cellules malignes sont plus avides de glucose que les cellules normales. C'est cette surconsommation de glucose par les cellules néoplasiques que la tomographie par émission de positons au ^{18}F -FDG tente de détecter (figure 5).

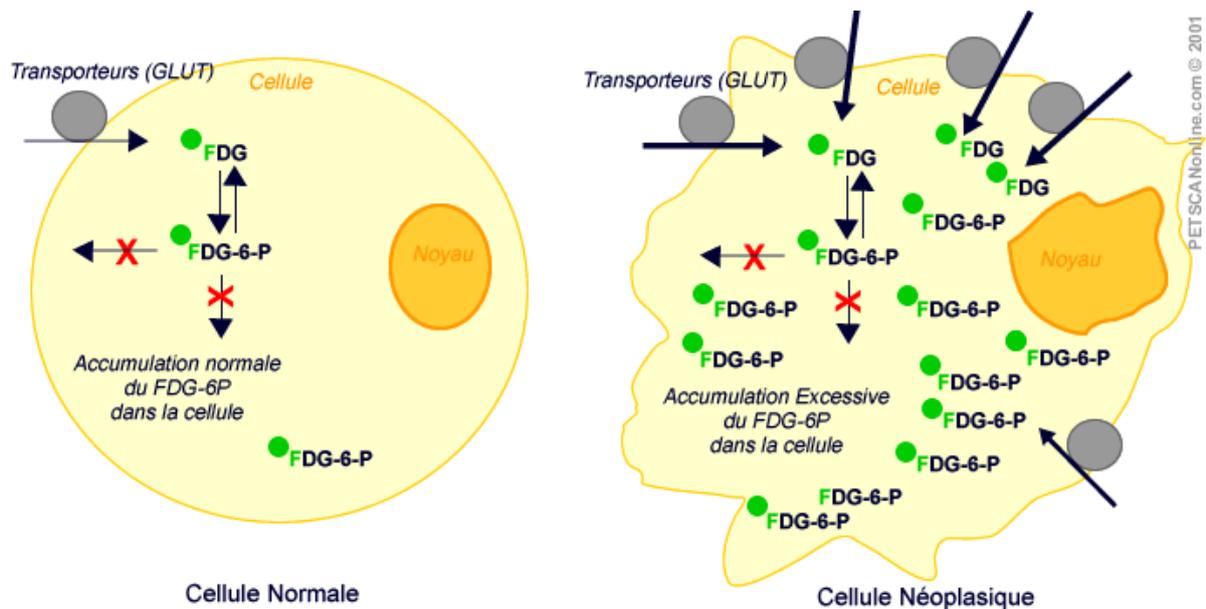


Figure 5 : Différence de métabolisme entre la cellule normale et néoplasique

2. Rappel sur la tomographie par émission de positons

a. Principe de la tomographie par émission de positons TEP

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie non invasive permettant d'étudier la bio distribution in vivo d'un radio traceur administré dans l'organisme (40,41).

La TEP-TDM est le couplage de deux technologies d'imagerie : la tomodensitométrie (TDM) et la tomographie par émissions de positons (TEP). Ce procédé permet la fusion d'images anatomiques obtenues grâce à la TDM à rayons X, avec des images fonctionnelles obtenues grâce à la TEP. L'intérêt est de pouvoir obtenir, en un seul examen, et sur une durée

relativement courte, des images tridimensionnelles très précises, améliorant ainsi nettement la détection et la localisation de pathologies diverses.

➤ L'émission de positons

La réalisation d'un examen TEP nécessite l'administration d'un radio pharmaceutique émetteur de positons.

Le fluor 18 est l'isotope le plus largement utilisé en TEP en France, grâce à sa demi-vie de presque deux heures, il n'est pas indispensable de disposer d'un cyclotron sur site.

Il existe d'autres isotopes émetteurs de positons disponibles : carbone-11, azote -13, oxygène 15. Comme le fluor 18, ces trois isotopes sont des produits de cyclotron médical. (Table 5). Ces autres émetteurs de positons présentent deux caractéristiques essentielles :

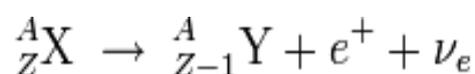
- ils possèdent une demi-vie (ou période) radioactive très brève
- ils rentrent dans la composition de la majorité des molécules organiques contrairement au Fluor.

Isotopes	Période (minutes)	Energie cinétique maximale (keV)	Parcours moyen du positon dans l'eau (mm)
¹⁵ O	2,1	1723	2,22
¹³ N	10	1190	1,44
¹¹ C	20,4	981	1,12
¹⁸ F	109,8	635	0,5

Table 5 : Radio-isotopes émetteurs de β+ (40).

➤ Annihilations de positons et émission bi photonique

Les atomes émetteurs de positons présentent une instabilité due à un excès de protons au sein de leur noyau. Ils retournent à un état stable grâce à la transformation d'un proton en neutron. Cette transformation s'accompagne de la libération d'une particule β+ et d'un neutrino ν_e. Cette réaction porte le nom de désintégration β+.



Le positon émis parcourt quelques millimètres dans l'organisme au cours duquel il perd la totalité de son énergie cinétique par collision avec les électrons de milieu. La collision du positon alors au repos avec un électron libre du milieu entraîne une fusion des deux particules, et la création, par le principe de conservation de l'énergie, de deux photons d'annihilation γ de 511 keV émis dans des directions diamétralement opposées : c'est la réaction d'annihilation.

Cette cascade d'événements (émission du positon, annihilation et émission de deux photons) se répète plusieurs dizaines de milliers de fois par seconde au cours de l'examen.

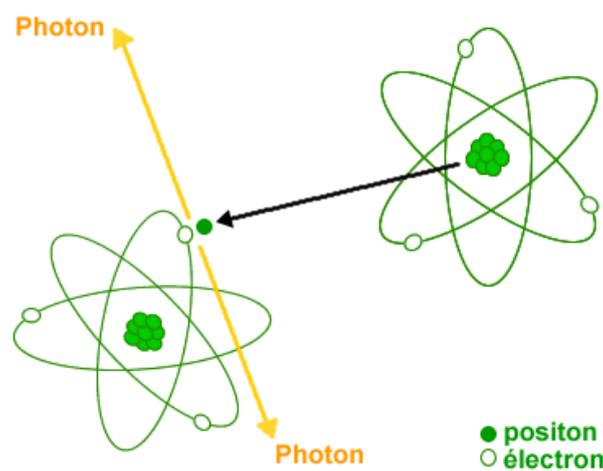


Figure 6 : Désintégration du positon et réaction d'annihilation

b. Fonctionnement de la TEP-TDM

Le principe de base de la TEP consiste à détecter de façon simultanée les 2 photons γ de 511 keV issus de chaque annihilation pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation : c'est la détection en coïncidence.

Il faut noter que l'information mesurée correspond au lieu d'annihilation et non à celui de l'émission β . La distance entre ces deux lieux est appelée libre parcours moyen du positon qui dépend de son spectre énergétique et donc de son énergie cinétique maximale. Ce libre parcours moyen constitue une limite intrinsèque en termes de résolution spatiale. Le libre parcours moyen d'un positon émis par un atome de fluor 18 est d'environ 0.5 mm.

➤ La détection des photons γ de 511 keV

Les caméras TEP sont constituées d'une série de couronnes de détecteurs élémentaires répartis en anneau autour du patient. Chaque détecteur est composé d'un ou plusieurs cristaux scintillants (ou scintillateurs) couplés à un ou plusieurs photomultiplicateurs optimisés pour la détection des photons γ .

Le rôle du détecteur est de convertir l'énergie des photons γ reçus en un courant électrique mesurable. Une caméra TEP comporte jusqu'à 10 000 éléments de détections indépendants.

L'électronique de traitement de signal, encore appelée circuit de coïncidence, et placée en sortie des photomultiplicateurs, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons γ arrivent dans un intervalle de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV.

Pour cela une fenêtre temporelle appelée fenêtre de coïncidence d'une amplitude de quelques nanosecondes et une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV sont préalablement définies.

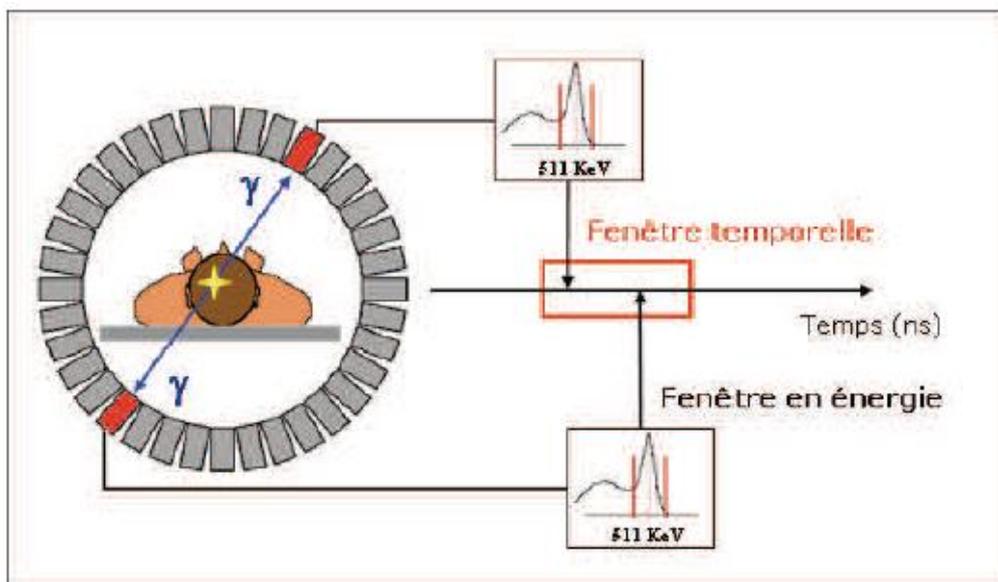


Figure 7 : Détection des photons d'annihilation

Un événement est pris en compte si deux photons sont détectés dans la fenêtre temporelle : c'est une coïncidence vraie. La ligne qui joint une paire de détecteur est appelée ligne de réponse.

Il arrive que des photons soient diffusés, générant une direction fautive (la ligne de réponse ne passe pas par le point ayant émis le positon) : c'est la coïncidence diffusée.

Il arrive également que des photons issus de sources différentes arrivent en même temps sur les détecteurs : c'est une coïncidence fortuite.

Ces coïncidences diffusées et fortuites génèrent du bruit de fond.

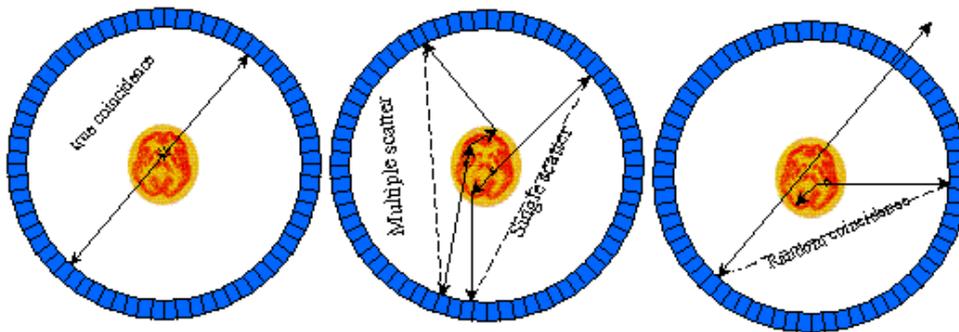


Figure 8 : Les différents types de coïncidences en TEP

➤ La correction d'atténuation

Les photons émis lors de la réaction d'annihilation subissent une absorption dans la matière selon la formule $N = N_0 e^{-\mu x}$ où N_0 est le nombre de photons incidents, N le nombre de photons après l'atténuation, μ le coefficient linéaire d'atténuation du milieu en cm^{-1} et x l'épaisseur du milieu atténuant en cm.

Une partie seulement du rayonnement émis sera détectée par le tomographe. Les images du TEP peuvent être « corrigées de l'atténuation » grâce aux images de transmission acquises à partir du TDM.

Dans les caméras hybrides TEP-TDM, les rayonnements X de la TDM permettent la réalisation d'une carte des coefficients d'atténuation du patient. Ainsi pour chaque coupe et pour chaque point de la coupe, l'ordinateur aura connaissance de l'atténuation subie par les photons (émis depuis ce point) avant leur détection pour la réalisation des images d'émissions.

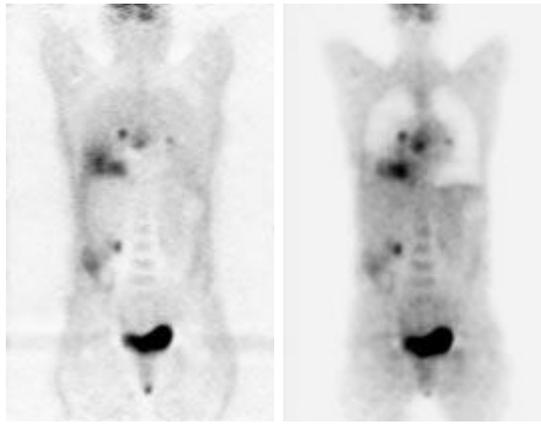


Figure 9 : images sans (à gauche) et avec (à droite) correction d'atténuation

➤ La reconstruction tomographique

La reconstruction tomographique est un procédé mathématique qui calcule, à partir de millions de lignes de réponse, la distribution de la radioactivité injectée dans l'organisme dans un plan de coupe donné.

Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés ont été la rétroprojection filtrée puis les méthodes itératives.

➤ La fusion des images TEP et TDM

L'acquisition séquentielle, en un seul positionnement du patient et sur un seul appareil, des images fonctionnelles via la caméra TEP et des images anatomiques via le TDM permet :

- une correction d'atténuation rapide.
- une meilleure localisation des foyers fixant le ^{18}F FDG grâce à l'information anatomique du TDM.
- l'optimisation des procédures thérapeutiques, en particulier en radiothérapie : définition des volumes cibles ou dans les procédures interventionnelles : guidage biopsique.

Les principaux artefacts sur les images obtenues sont liés aux implants métalliques et aux mouvements. L'analyse des images séparées puis fusionnées, corrigées et non corrigées de l'atténuation, l'utilisation d'algorithmes de correction, la synchronisation respiratoire, l'optimisation des détecteurs permettent de pallier ces artefacts.

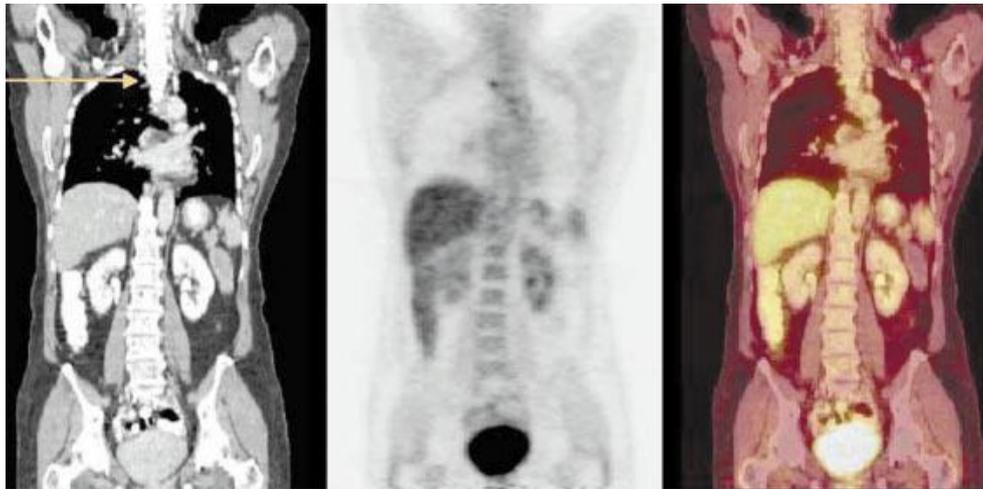


Figure 10 : images TDM (à gauche), images de TEP (au milieu), images de fusion (à droite)

c. Approche semi-quantitative en TEP

La connaissance précise de la quantité de traceur fixée par les différentes lésions, permet de fournir des indications quantitatives sur la fonction étudiée. L'index de quantification le plus couramment utilisé en pratique clinique est la Standardized Uptake Value ou SUV. Il s'agit d'une mesure relative de la fixation normalisée par l'activité injectée et le poids du patient obtenue avec la relation suivante :

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

C'est une quantité sans dimension car on considère que le poids est homogène à un volume dans le cadre d'une masse volumique unitaire. Un SUV à 1 signifie que l'activité est diluée de manière uniforme dans le volume.

d. Innovations technologiques : la TEP-TDM avec temps de vol. (ToF Time of Flight)

Le principe de l'acquisition Temps de Vol repose sur l'écart de temps ($\Delta t = t_1 - t_2$) d'arrivée des photons gamma sur les deux détecteurs. Connaissant ce temps et la vitesse de la lumière, il est possible de déterminer la région sur la ligne de réponse où a eu lieu l'annihilation. Ce procédé améliore le contraste des images, ce qui permet une meilleure détection des lésions hépatiques (amélioration de 8.3%) et pulmonaires avec une amélioration respective de 8.3 et 15.1% et un gain de temps lié au gain de sensibilité de détection (42).

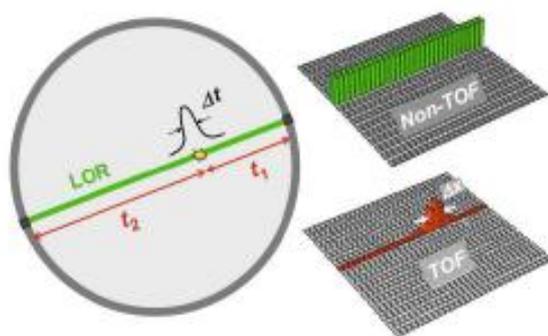


Figure 11 : Localisation du lieu d'annihilation avec principe du Temps de Vol

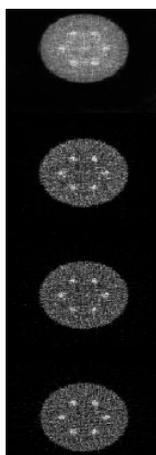


Figure 12 : Impact du Temps de Vol. Sur l'image du haut, en l'absence de temps de vol, le contraste est de mauvaise qualité, les sphères blanches présentent des contours flous. Les images du milieu représentent des acquisitions sur des machines TEP-TDM plus modernes mais ne possédant pas encore de Temps de Vol. Sur l'image du bas, avec temps de vol, les sphères blanches sont bien délimitées et le contraste est de bonne qualité.

IX. VOLUMES FONCTIONNELS ET SEGMENTATION DES IMAGES EN TEP

En TEP-TDM, la segmentation ou délimitation des hyperfixations pathologiques est une étape fondamentale et cruciale, plus ou moins complexe selon la méthode utilisée, ayant pour but :

- La quantification de l'activité.
- La délimitation du volume tumoral.

Cette estimation du volume est de plus en plus utilisée soit pour suivre l'évolution tumorale sous traitement ou pour aider à la planification en radiothérapie.

La segmentation est un processus visant à décomposer l'image en un ensemble de régions d'intérêt (ROI) (fonctionnelle, anatomique) (43). Il existe plusieurs types de méthodes pour ainsi définir un volume tumoral fonctionnel. Il s'agit de :

1. La segmentation manuelle

Une étude de 2011, montre que les seuillages manuels souffrent d'une grande variabilité inter et intra-observateurs (44) et sont moins pertinents que les méthodes automatiques.

2. Les approches régions

Le but de ces méthodes est de regrouper les voxels analogues.

a. Méthodes de seuillage

Il s'agit d'utiliser un seuil d'intensité au-dessus duquel tout voxel est considéré comme appartenant au volume tumoral (45).

Les méthodes, avec seuil FIXE sont les plus utilisées en pratique clinique. Les seuils proposés sont le plus souvent 40 % du SUV max tumoral (46) ou encore un SUV de 2.5 (47). Ces techniques sont simples à mettre en œuvre mais non reproductibles d'un examen à l'autre et dépendent des paramètres de l'image (contraste, bruit).

➤ Méthodes avec seuillage ADAPTATIF

Cette méthode prend en compte les caractéristiques de l'hyperfixation à délimiter : volumes, contraste global ou local, SUV moyen, et nécessite une phase de calibration sur fantômes.

La méthode d'Erdi et al. montre de bons résultats pour des volumes supérieurs à 4 ml(46). L'utilisation de cette approche sur 17 tumeurs pulmonaires a montré une très bonne corrélation entre les volumes TEP et TDM, avec une différence moyenne de volume de 8.44 ± 7.66 %. Les inconvénients sont la sous-estimation des volumes > 1 ml et la surestimation des volumes < 1 ml.

Dans l'approche de Daisne et al : l'ajustement de la valeur du Seuil optimal (Sopt) dépend du rapport de contraste mesuré entre l'hyperfixation et le fond. Cette méthode permet une meilleure définition du volume par rapport au TDM mais sous-estime les gros volumes et surestime les petits volumes (48).

Dans l'approche de Black et al : c'est un algorithme de seuillage itératif qui permet de définir la valeur du seuil optimal. Cette méthode montre une différence moyenne de volume de 1 ± 2 % sur des sphères alors que la méthode de seuillage fixe peut trouver un écart moyen de -20 ± 4 %.(49).

b. Méthodes de croissance de région

C'est un processus itératif qui part d'un voxel initial appelé germe choisi au sein de la région à segmenter et qui cherche à le faire grossir peu à peu par l'agrégation progressive de voxels selon un critère. Le but est de former des régions homogènes en tenant compte de l'information contenue dans les voxels voisins. Les inconvénients sont la dépendance à la position initiale du germe et une sensibilité au bruit. Il existe une très haute corrélation avec les valeurs de volume tumoral mesurées par le TDM pour des lésions homogènes.

3. Les approches contours

Le but est de déterminer les bords des structures par des méthodes dérivatives. Les contours des structures sont soit créés progressivement soit déformés à partir de contours connus (méthodes des contours déformables). Ces techniques ont pour inconvénient d'être trop sensibles au bruit et aux hétérogénéités pour une utilisation en clinique.

4. Les approches reconnaissance de forme

Cette technique consiste à prendre chaque voxel individuellement, d'étudier ses caractéristiques propres et de voir à quelle région il appartient. Une méthode fréquemment utilisée est la méthode de la ligne de partage des eaux qui consiste à considérer les intensités d'une image comme un relief topographique dont on simule l'inondation. La ligne de partage des eaux est donc la crête qui forme la limite entre deux bassins.

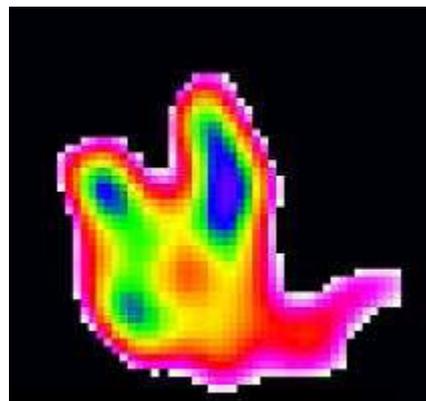
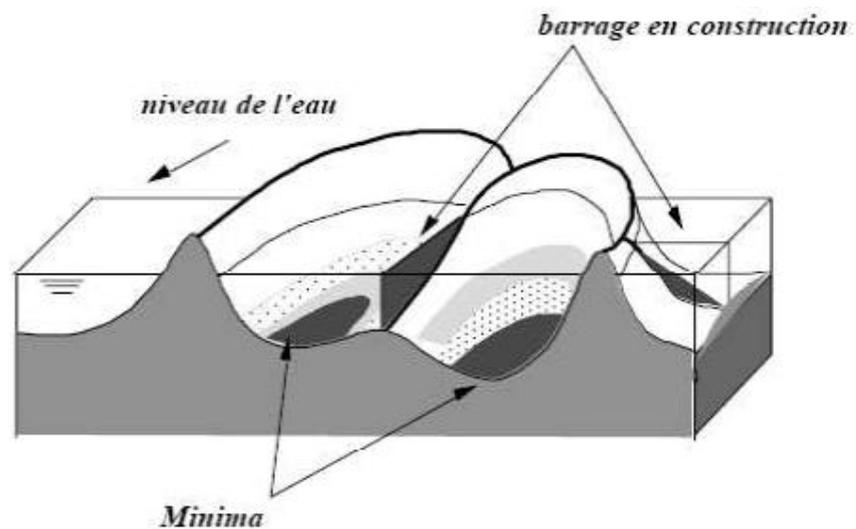


Figure 13 et 14 : Méthodes de ligne de partage des eaux. Schmitt M, Mattioli J. « Morphologie mathématique ». Paris, Masson, 1993.

5. Les méthodes statistiques : exemple de l'algorithme FLAB « Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Segmentation ».

Il s'agit d'une segmentation statistique, floue et adaptative, très intéressante dans la segmentation d'objets de petits volumes, prenant en compte dans chaque voxel de l'image le bruit statistique et le flou induit par la résolution spatiale (50-54).

Cette méthode suppose que chaque voxel de l'image a une probabilité d'appartenir à une classe donnée (tumeur ou bruit de fond par exemple). Cette probabilité prend en compte l'intensité du voxel, la corrélation spatiale avec les voxels voisins (en supposant que des voxels d'intensité similaire et proches les uns des autres ont une forte probabilité d'appartenir à la même classe). La segmentation par FLAB peut donc différencier une tumeur du bruit de fond environnant, et au sein même de cette tumeur des zones de différentes intensités.

Schématiquement T correspond au nombre de voxel présents dans l'image en trois dimensions, Y représente l'image observée et prend ses valeurs dans l'espace des chiffres réels, et X représente la carte de segmentation cachée et prends ses valeurs de $1, \dots, C$, avec C étant le nombre de classe. Le but est d'estimer X par l'observation de Y , la relation entre ces deux valeurs est basée sur une formule statistique Bayésienne.

Avec des sphères de 13 à 37 mm de diamètre, la segmentation par FLAB permet d'obtenir moins de 10% d'erreur avec un écart-type de l'ordre de 5 à 10%, alors que les techniques de seuillage adaptatif et de seuillage à 42% obtiennent respectivement des erreurs moyennes et des écarts-type de $19 \pm 15\%$ et $34 \pm 20\%$ (55). Enfin la technique de segmentation FLAB apparait être moins sensible au bruit environnant (52).

La méthode FLAB apparait donc plus robuste et plus reproductible que les méthodes par seuillage fixe et adaptatif. C'est la technique de choix à utiliser lorsque les tumeurs sont hétérogènes, de petits volumes et de faibles contrastes (56, 57,55).

6. Comparaison des méthodes de segmentation dans le CBPNPC

Une étude datant de 2008 (58) a comparé 6 méthodes de segmentations du volume tumoral sur la 18 F-FDG TEP-TDM avec le volume de référence anatomo-pathologique dans les CBPNPC. Les méthodes de seuillage avec comme seuil une intensité maximale de 40 et 50% sous estiment tous les volumes ; quand le seuil était le SUV il y avait une surestimation des

petits volumes et une sous-estimation des grands volumes. Le volume mesuré par le TDM est correctement évalué dans 1 cas sur 4 (45).

Une autre étude de 2009 a comparé deux méthodes de segmentation par seuillage (Nestlé et Black) au résultat volumique anatomopathologique de patients atteints de CBPNPC. Les deux méthodes sur estiment le volume par rapport aux résultats histologiques de 48% +/- 49% pour la méthode de Nestlé et al, et de 15% +/-48% pour Black et al (59).

X. PLACE DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITON DANS LE CANCER BRONCHO-PULMONAIRE NON A PETITES CELLULES

1. Bilan d'un nodule ou d'une masse

a. Performances

Plusieurs critères TDM de taille, de localisation, de forme des contours, de présence de calcification et d'atténuation ont été décrits pour évoquer le diagnostic de malignité des nodules pulmonaires mais leurs performances restent limitées car 30 à 40 % des nodules suspects opérés s'avèrent être bénins.

La méta-analyse réalisée en 2001 par Ghambir et al, portant sur 1108 lésions a rapporté une sensibilité (Se) de 96 % de la TEP dans la caractérisation de nodules pulmonaires, une spécificité de 73%, une valeur prédictive positive (VPP) de 91% et une valeur prédictive négative (VPN) de 90% (60).

b. Les causes de faux négatifs sont :

- Les lésions de faible contraste, fixant peu le FDG (les adénocarcinomes de forme bronchiolo-alvéolaire pure et les tumeurs carcinoïdes).
- Les lésions présentant un aspect kystique ou nécrosé.
- Les lésions inférieures à 1 cm du fait de leur petite taille et des problèmes d'effet de volume partiel inhérent à la résolution spatiale de la TEP-TDM et à l'échantillonnage.
- Les lésions des bases pulmonaires affectées par les mouvements respiratoires.
- Les artéfacts liés à une sur-corrrection d'atténuation d'où la nécessité absolue de regarder les images non corrigées de l'atténuation.
- L'hyperglycémie.

c. Les causes de faux positifs sont les suivantes :

- Les infections ou lésions granulomateuses inflammatoires (tuberculose, histoplasmosse, aspergillose, anthracose, silicose, sarcoïdose)

- Les gestes thérapeutiques récents, tels que la chirurgie, le talcage, les ponctions, la radiothérapie...

2. Bilan d'extension des cancers broncho-pulmonaires

En oncologie, le bilan d'extension est une étape fondamentale qui guide la prise en charge thérapeutique et le pronostic.

a. Appréciation de la taille tumorale T.

La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG permet de délimiter la tumeur, d'évaluer l'atteinte pariétale et médiastinale et peut compléter l'imagerie conventionnelle.

b. Appréciation de l'atteinte ganglionnaire N

Le but est de déterminer les tumeurs résécables car une invasion ganglionnaire va modifier la prise en charge chirurgicale. L'imagerie conventionnelle par TDM est peu performante car elle n'est pas spécifique et repose sur des critères de taille. Sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 64% et 79 % (20, 61,62).

La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG est l'examen le plus performant pour le staging ganglionnaire, d'après deux études de Vansteenkiste et de Pieterman, elle aurait une sensibilité de 93-91%, une spécificité de 95-86%, une VPP 93-74%, une VPN 95% et une exactitude diagnostique de 94-87% (63-67).

c. Appréciation du statut métastatique M

Les sites métastatiques les plus fréquemment atteints sont les os, les surrénales, le cerveau et le foie. La TEP-TDM modifie le stade M dans 10 à 29% des cas, et les séries de la littérature rapportent la découverte de métastases méconnues par l'imagerie conventionnelle chez 10 à 29 % des patients explorés par la TEP (68).

Dans la recherche de métastases osseuses, une méta-analyse récente de 2013 (69) montre que la TEP-TDM a une spécificité de 91 % et une sensibilité de 98% dans cette indication. De plus, la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG présente une meilleure sensibilité (93 pour 74%) et une

meilleure spécificité (93 pour 68%) que la scintigraphie aux diphosphonates marqués au Technétium 99m(70).

Pour la détection des métastases surrenaliennes, d'après une étude de 2006 (71), la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG présente une VPN de 95%, ce qui diminue grandement le risque de faux positifs devant une hypertrophie bénigne surrenalienne (60% des masses surrenaliennes découvertes en TDM sont des hypertrophies bénignes).

Pour la détection des métastases cérébrales, la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG n'est pas utilisée car le cerveau consomme de manière physiologique du glucose et est donc hyper métabolique.

Enfin, pour la recherche de métastases hépatiques, la TEP-TDM n'est pas très sensible du fait de la présence de mouvements respiratoires qui accentuent l'effet de volume partiel. Dans cette indication, un TDM abdominal injecté, une échographie hépatique de contraste ou une IRM hépatique sont plus sensibles et plus spécifiques.

3. Evaluation de la réponse thérapeutique

La détection d'une récurrence précoce est capitale pour instaurer un traitement de rattrapage et prolonger ainsi la survie globale des patients. La TEP-TDM peut ainsi détecter des récurrences après traitement de manière plus précoce et plus fiable que la TDM avec une sensibilité de 98 % et une spécificité entre 62 et 92%. Cependant, il existe de nombreux faux positifs liés à la présence de remaniement inflammatoire dans les suites postopératoires précoces, après chimiothérapie et/ou radiothérapie.

Les critères utilisés pour évaluer la réponse thérapeutique sont les critères PERCIST (Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors) qui résultent d'un rapprochement entre les critères EORTC (critères anciennement utilisés ; European Organization for Research and Treatment of Cancer) et les critères radiologiques RECIST 1.0 et 1.1 (72,73). Ils s'appuient sur l'évolution de l'intensité de fixation caractérisée par le Standardized Uptake Lean Body Mass (SUL) qui est un index prenant en compte non pas le poids total du patient mais uniquement sa masse maigre c'est-à-dire sa masse musculaire, osseuse et de ses organes.

Il existe 4 types de réponse :

➤ **Réponse métabolique complète**

- Disparition de toute lésion (non distinguable de l'activité de fond du compartiment sanguin).
- Disparition complète de la fixation des lésions mesurables (SUL peak < SUL référence ET non distinguable de l'activité de fond du compartiment sanguin)
- Absence d'apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques.
- Si progression selon les critères RECIST : contrôler le résultat à partir d'un autre examen.

➤ **Réponse métabolique partielle**

- Pour la tumeur d'activité la plus élevée : diminution de plus de 30% du SUL avec diminution d'au moins 0.8 unités de SUL.
- Pas d'augmentation de la fixation de plus de 30% dans les lésions cibles et non-cibles et pas d'augmentation de plus de 30 % de la plus grande dimension anatomique.

➤ **Maladie stable**

- Aucun des critères qualifiant pour la réponse complète, partielle ou la progression.

➤ **Progression**

- Augmentation du SUL peak de plus de 30% avec augmentation supérieure à 0.8 unités de SUL.
- Augmentation visible du volume métabolique.
- Apparition de nouvelles lésions hypermétaboliques.

Deux méta-analyses récentes (74,75) évaluant la réponse à la chimiothérapie, à la radiothérapie ou à la combinaison des deux, dans les CBPNPC, montrent que :

- Une réponse métabolique supérieure à 20% après un cycle de chimiothérapie par platine est corrélée à une meilleure réponse thérapeutique, à une plus longue survie sans progression et à une meilleure survie globale.
- Les patients classés répondeurs en TDM présentent une baisse du SUV plus significative.
- Une baisse d'au moins 50% du SUV après trois cycles de chimiothérapie prédit de façon significative la survie.

Par ailleurs, la TEP-TDM au ^{18}F -FDG pourrait prédire la réponse aux inhibiteurs de la tyrosine kinase de l'EGFR. Dans une étude de 2011 chez des patients de stade IV, la survenue d'une réponse thérapeutique métabolique partielle sur une TEP-TDM réalisée sept jours après traitement était prédictive d'une survie sans progression plus longue ($p = 0.02$) et d'une meilleure survie globale. ($p=0.04$) (76).

Enfin, il faut souligner que l'évaluation de la réponse thérapeutique par la TEP-TDM au ^{18}F -FDG est parfois rendue difficile par la présence de phénomènes inflammatoires réactionnels ce qui est une cause de faux positifs. Dans cette optique, la réalisation d'une TEP-TDM au ^{18}F -FLT (Fluoro-thymidine, traceur de la prolifération cellulaire) et ayant l'avantage de ne pas se fixer sur les cellules inflammatoires, a été étudié pour prédire la réponse aux inhibiteurs de l'EGFR. Ce radio-traceur pourrait prédire l'arrêt du cycle cellulaire au stade G1 ceci avant tout changement morphologique et semble donc être ainsi un traceur prometteur de la réponse thérapeutique précoce dans le cadre des traitements par thérapies ciblées (77).

4. Recherche de la maladie résiduelle et/ou de la récurrence.

L'imagerie conventionnelle par TDM est souvent insuffisante dans cette indication car elle ne permet pas de faire le diagnostic différentiel entre une récurrence tumorale ou la présence d'une maladie résiduelle et une fibrose post-opératoire ou une zone nécrotique. En effet, après un traitement chirurgical et/ou par radiothérapie, il existe un important remaniement tissulaire. Deux études de 2001 et 2006 (78,79) montrent que la TEP-TDM a une sensibilité respective de 98 et 93 % dans cette indication et a entraîné une modification thérapeutique majeure dans 63% des cas.

Dans une étude de 2010 sur 241 patients atteints de CBPNPC de stade I et II et ayant bénéficiés d'un traitement chirurgical curatif, l'équipe de Kanzaki et al, a montré que la TEP-TDM au ^{18}F -FDG a une sensibilité de 97%, une spécificité de 96%, une valeur prédictive positive de 81% et une valeur prédictive négative de 99% pour détecter les récurrences tumorales et permettait dans certains cas de découvrir d'autres pathologies (80).

5. TEP-TDM et planification en radiothérapie

La délimitation des volumes cibles est indispensable à l'établissement d'un plan de traitement. Dans cette optique, la TEP-TDM permet de délimiter des volumes tumoraux métaboliquement actifs ce qui permet de réduire les champs de radiothérapie et d'augmenter les doses de traitement (81).

a. Les volumes cibles de la radiothérapie

L'histoire naturelle de l'extension des tumeurs malignes et les incertitudes d'une irradiation thérapeutique ont conduit à définir plusieurs volumes cibles.

Le volume cible macroscopique (Gross Target Volume GTV) contient l'ensemble des lésions tumorales mesurables, palpables ou visibles, c'est-à-dire les zones où la concentration de cellules cancéreuses est élevée

Le volume cible anatomo-clinique (Clinical Target Volume CTV) correspond à l'extension microscopique, c'est-à-dire aux volumes susceptibles de contenir une faible concentration de cellules tumorales sans anomalie palpable ou visible.

Le volume cible de planification (Planning Target Volume PTV) permet de garantir une irradiation conforme au CTV en tenant compte de toutes les incertitudes liées à la conduite de l'irradiation (mouvements internes au patient, variations du positionnement).

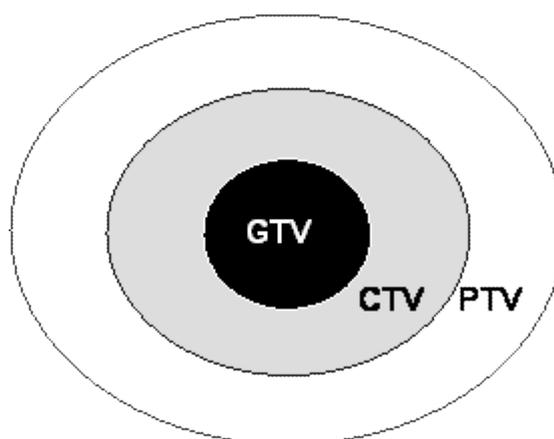


Figure 15 : Les différents volumes en radiothérapie

b. Délimitation de la tumeur primitive

Plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre les volumes délimités sur la TEP/TDM et l'examen histologique d'une pièce opératoire. Par ailleurs, l'augmentation des volumes cibles est associée à un pronostic tumoral plus péjoratif et à une toxicité pulmonaire accrue. Cette toxicité peut être diminuée car la TEP-TDM modifie dans 62% des cas les champs de radiothérapie (82).

c. La radiothérapie adaptée à la biologie tumorale

Les zones tumorales à forte densité de cellules malignes ou hypoxiques nécessitent la délivrance d'une dose totale plus élevée. En partant de ce principe, plusieurs traceurs TEP ont été développés pour mieux caractériser le comportement tumoral et contribuer à l'adaptation des doses à délivrer au sein du volume tumoral. C'est ainsi qu'il a été proposé d'utiliser la Fluoro-thymidine (FLT), comme marqueur de la prolifération cellulaire ou le Fluoro-misonidazole (F-MISO) (83) pour localiser les zones hypoxiques (84).

6. Impact clinique et économique.

a. Impact clinique

Selon plusieurs études, la stratégie thérapeutique est modifiée chez 40 à 50 % des patients. Dans l'étude de Subedi et al, portant sur 161 patients, et comparant la TEP à l'examen de référence le TDM TAP, la TEP permet d'éliminer les faux positifs dans 10 % des cas, de découvrir des métastases dans 16% des cas et de mieux évaluer la taille T (64% contre 58%) et le statut ganglionnaire N [(pour N1 82 versus 72%) et (N2 : 85 contre 80%)]. Ceci entraîne une modification thérapeutique dans 41% des cas évitant des thoracotomies inutiles (85). La TEP-TDM permet un meilleur staging que le TDM seul (84% pour 70%) (86) ainsi qu'une réduction significative des radiothérapies thoraciques à visée curatives (92% versus 72%) (87). Enfin, une analyse américaine montre que la réalisation d'une TEP/TDM dans les CBPNPC, permet une augmentation d'environ 10% des taux de survie à deux ans pour chaque stade (88).

b. Impact économique

De nombreuses études ont comparé le coût d'une TEP-TDM à celui du scanner thoracique. Dans une étude de 2010, il s'avère que la TEP-TDM au ^{18}F -FDG dans les CBPNPC, est économiquement rentable dans la prise en charge des nodules pulmonaires solitaires (89) et dans le bilan d'extension des CBPNPC, en raison de sa capacité à éviter des gestes invasifs inutiles (86).

A l'heure actuelle les indications de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG en oncologie thoracique sont résumées dans le tableau suivant (90).

Indication	Recommandation
Diagnostic	OUI dans les nodules et les masses pulmonaires
Bilan d'extension	OUI dans les CBPNPC Pas de recommandation dans les carcinomes pulmonaires à petites cellules
Récidive	Pas de recommandation

Table 6 : Recommandations de la TEP-TDM au ^{18}F -FDG en oncologie thoracique

XI. L'HÉTÉROGÉNÉITÉ TUMORALE

1. L'hétérogénéité biologique

L'un des points communs des tumeurs malignes est leur hétérogénéité biologique.

On sait qu'un cancer commence à se développer lorsque le génome d'une cellule subit des modifications lui conférant la capacité de se diviser de façon incontrôlée. Les cellules qui de génération en génération se multiplient, possèdent un patrimoine génétique et notamment des anomalies oncogénétiques, ainsi qu'un phénotype différent. La tumeur serait alors non pas un ensemble de cellules identiques, mais plutôt une mosaïque complexe formée de plusieurs clones (91).

Cette hétérogénéité intra-tumorale devenue de plus en plus apparente au cours des dernières années, grâce aux outils génétiques et moléculaires, a une implication importante dans le comportement tumoral, qui se manifeste par une variabilité de la réponse thérapeutique et du pronostic.

En effet, plusieurs travaux ont montré que l'hétérogénéité intra-tumorale est un facteur de mauvais pronostic. L'hétérogénéité du flux vasculaire notamment, entraîne d'une part une hypoxie responsable d'un stress oxydatif et d'autre part l'apparition d'une instabilité génomique qui favorise le développement et la progression des cancers (92,93). En réponse à l'hypoxie, les tumeurs deviennent plus agressives et résistantes aux traitements notamment les traitements anti-angiogéniques (94). Par ailleurs, un apport vasculaire hétérogène est associé à une mauvaise délivrance des chimiothérapies et donc à une mauvaise réponse thérapeutique.

2. Appréciation de l'hétérogénéité tumorale en imagerie médicale

La TEP-TDM au ¹⁸F-FDG est de plus en plus utilisée en pratique clinique pour le diagnostic, le bilan d'extension, le monitoring et la prédiction de la réponse thérapeutique. L'analyse visuelle est la règle pour interpréter la TEP-TDM dans la majorité des indications. Elle n'est toutefois souvent pas suffisante et le clinicien s'appuie alors sur une mesure de l'intensité de la fixation pour guider son interprétation. Lorsqu'il s'agit d'évaluer la valeur prédictive ou

pronostique de la TEP en oncologie, la mesure de la fixation n'est plus suffisamment pertinente. Il est alors proposé de considérer le volume tumoral actif ou encore le Total Lesion Glycolysis (TLG) avec des succès variables. Il paraît par ailleurs intéressant de considérer la distribution du radio traceur dans les lésions, partant du postulat qu'il existe une importante hétérogénéité biologique intra-tumorale (population cellulaire à des stades de croissance différents, cellules nécrosées, cellules plus ou moins différenciées), dont on sait qu'elle conditionne le devenir des patients et l'efficacité des traitements.

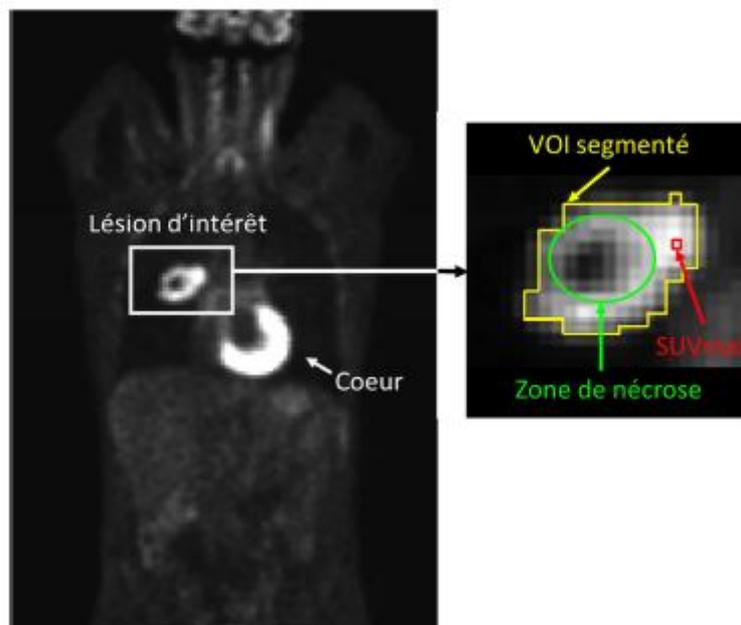


Figure 16 : Coupe coronale de la TEP-TDM au FDG d'un patient présentant un CBPNPC avec nécrose centrale (Orlhac 2012).

a. Méthodes d'appréciation de l'hétérogénéité en imagerie médicale

Il existe différentes méthodes pour analyser la distribution intra-tumorale du radio traceur (95):

- La TEP dynamique qui décrit l'hétérogénéité de la cinétique de fixation du radio traceur.
- L'analyse visuelle, initialement utilisée dans les cas de cancers du col de l'utérus et qui consiste à cumuler un score selon des critères tels que la taille de la tumeur par rapport aux dimensions du pelvis

- La méthode d'analyse de distribution de la fixation intra tumorale dans une région d'intérêt, utilisée dans les sarcomes (96) qui consiste à déterminer l'écart entre la fixation de FDG effective de la tumeur et celle d'une tumeur de forme ellipsoïdale dont l'activité serait maximale au centre et d'autant plus faible qu'on s'en éloignerait. Les paramètres quantifiant l'hétérogénéité de la tumeur réelle sont déduits de ces écarts.
- L'analyse de l'histogramme cumulé des valeurs de SUV contenues dans les volumes tumoraux,
- L'analyse de texture, utilisée dans notre étude.

L'analyse de texture est une technique reproductible (97) utilisant 4 matrices différentes (98). La texture d'une tumeur est définie comme un arrangement spatial d'un nombre prédéfinis de voxels permettant l'extraction de propriétés complexes de l'image. Un paramètre de texture est une mesure utilisant des matrices de texture. Etant donné que les paramètres quantifient la relation spatiale entre les voxels et leur intensité relative, ils peuvent être associés à l'hétérogénéité intra-tumorale dans le volume tumoral, ceci à différentes échelles : locale, régionale et globale.

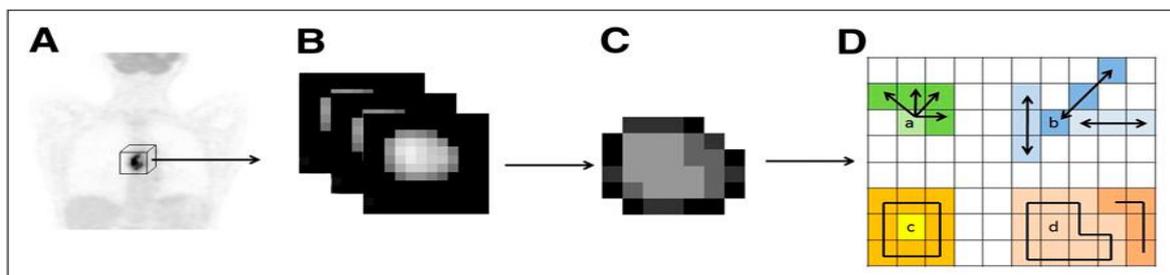


Figure 17 : Différentes étapes de l'analyse de texture : TEP-TDM au ^{18}F -FDG Corps entier (A), segmentation tumorale (B), réorganisation en fonction de l'intensité des voxels (C) permettant l'extraction de différents paramètres (D) en analysant des voxels consécutifs dans une direction (avec la matrice de co-occurrence) (a), des voxels de même intensité (b), des différences entre des voxels et leurs voisins (c), et des zones de voxels ayant la même intensité (d)(101).

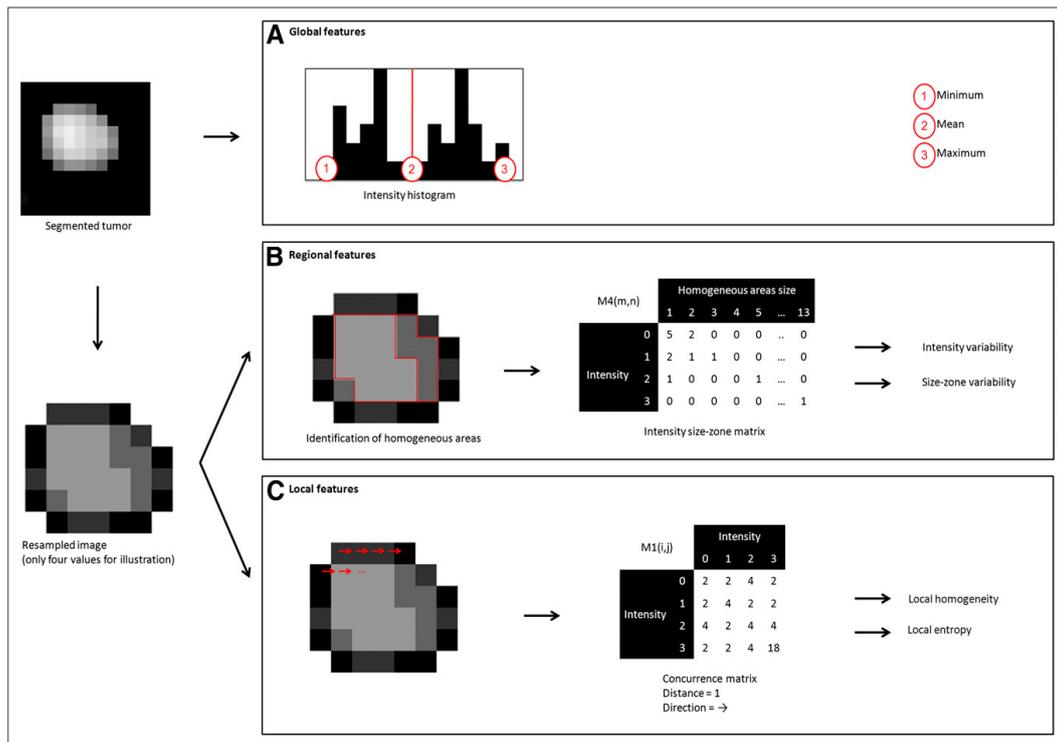


Figure 18 : Exemples de paramètres extraits d'une tumeur : 3 paramètres globaux utilisant l'histogramme d'intensité, 2 paramètres régionaux utilisant les matrices 4 et 2 paramètres locaux utilisant la matrice 1 (101).

- Analyse de texture et hétérogénéité locale

L'entropie et l'inhomogénéité calculées à partir de matrices de co-occurrence (Matrice 1 et 3) reflètent l'hétérogénéité de la tumeur à une échelle locale. Elle mesure la probabilité de trouver des voxels voisins d'intensité donnée dans toutes les directions de l'espace

La matrice 1 reflète les différences d'intensité entre des voxels voisins.

La matrice M3, en trois dimensions, décrit les différences entre chaque voxel et ses voisins, et est utilisée pour décrire le contraste, la granulation et les variations d'intensité de la lésion tumorale.

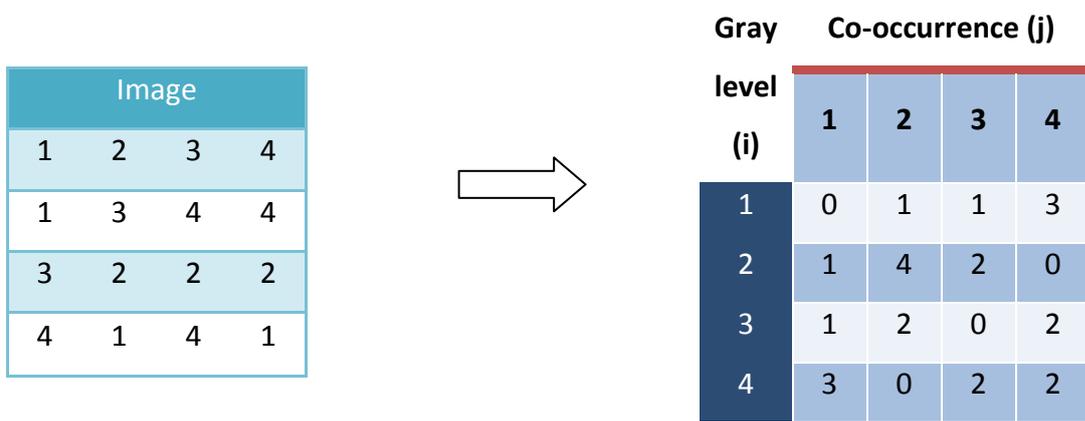


Figure 19 : Exemple de calcul d'une matrice de co-occurrence pour une image de 4 x 4 avec 4 niveaux de gris et un déplacement de vecteur (0,1).

- Analyse de texture et hétérogénéité régionale

Les paramètres étudiés pour caractériser les tumeurs à une échelle régionale sont la déviation standard et l'aire sous la courbe de l'histogramme.

- Analyse de texture et hétérogénéité globale

Pour décrire l'hétérogénéité globale, les paramètres utilisés sont la variabilité de l'intensité et la variabilité de la taille des zones homogènes

Les matrices utilisées pour étudier l'hétérogénéité régionale et globale sont :

- La matrice M2 qui décrit l'alignement de voxels ayant la même intensité.
- La matrice M4 décrit le lien entre les lésions tumorales homogènes et leur intensité.

b. Hétérogénéité et TEP en oncologie

Certains auteurs ont donc tenté d'établir le lien entre les mécanismes biologiques tumoraux et les zones d'hétérogénéité observées dans les images TEP au FDG.

Dans une étude sur un modèle animal de tumeur de la prostate par exemple, Pugachev et al., ont étudié, par une approche histologique, la corrélation entre la fixation de FDG et l'hypoxie, le flux sanguin et la prolifération cellulaire. Leurs résultats ont permis de mettre

en évidence qu'une forte concentration en FDG était indicatrice de l'hypoxie tumorale, dont l'expression est un facteur de mauvais pronostic. Par contre, il n'y avait pas de corrélation entre la fixation du FDG d'une part et le flux sanguin et la prolifération cellulaire d'autre part (99).

Toujours à partir de modèles animaux, Zhao et al. ont étudié le lien entre la fixation de FDG et les données histologiques de tumeurs implantées dans les muscles de rats. La méthode mise en œuvre consistait à réaliser un TEP à chaque animal en plaçant une ROI sur les zones tumorales viables et sur les zones nécrotiques, et à comparer les valeurs de SUV obtenues au niveau de ces différentes ROI. Par la suite chaque zone délimitée a été étudiée en histopathologie. Les auteurs ont constaté que l'activité en FDG était plus importante dans les sections de tumeurs viables et hypoxiques, et qu'il existait une augmentation de l'expression des transporteurs de glucose GLUT 1 et 3 et de l'hexokinase dans ces zones. L'hétérogénéité tumorale visuelle, c'est-à-dire la variation de fixation des images TEP, était, dans cette étude associée à un moins bon pronostic car elle reflétait la présence de cellules hypoxiques (100).

L'étude de Eary et al. (96) portant sur l'analyse de l'hétérogénéité de la fixation du FDG dans les sarcomes chez 238 patients a montré que l'hétérogénéité quantitative tumorale, mesurée par analyse de la distribution de la fixation tumorale dans une région d'intérêt ellipsoïdale, est un facteur indépendant et prédictif de la survie des patients.

Une autre étude (101) portant sur l'analyse de la texture des tumeurs œsophagiennes chez 41 patients traités par radio et chimiothérapie, a montré que l'analyse de la relation entre des paires de voxel (caractéristiques de la non-uniformité intra-tumorale) permettait de séparer les patients non répondeurs des patients répondeurs complets et répondeurs partiels, ceci avec plus de sensibilité que la mesure du SUV. Des mesures de l'hétérogénéité à l'échelle régionale, comme la taille de la zone non-uniforme semblait également capable de prédire la réponse thérapeutique.

A ce jour, une seule étude portant sur la valeur pronostique des paramètres de texture en TEP a été retrouvée dans la littérature dans les cancers du poumon. Cette étude publiée en 2013 et portant sur 53 patients atteints de CBPNPC a montré que les patients ayant une tumeur hétérogène (soit une tumeur très contrastée) répondent moins bien à la chimiothérapie et ont un pronostic plus réservé (102).

XII. PRESENTATION DE L'ETUDE

1. Objectifs

a. Objectifs primaires

L'objectif de cette étude est de déterminer la valeur pronostique des paramètres d'imagerie (SUV max, volume tumoral métabolique actif, total lesion glycolysis, paramètres quantitatifs d'hétérogénéité : déviation standard, aire sous la courbe, variabilité de l'intensité, variabilité de la taille des zones homogènes, entropie et inhomogénéité) en comparaison avec les paramètres cliniques et para-cliniques usuels (sexe, âge, tabagisme, Performance Status, stade tumoral TNM, VEMS et type histologique) en considérant la survie globale et la survie sans progression.

b. Objectifs secondaires

Il s'agit d'étudier d'une part, la variabilité de l'appréciation visuelle de l'hétérogénéité de fixation intra tumorale, et d'autre part de comparer les résultats de l'analyse visuelle de l'hétérogénéité à ceux de l'analyse quantitative de l'hétérogénéité.

2. Matériel et méthodes

a. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au CHU de Poitiers. Chaque patient inclus devait être porteur d'un CBPNPC de stade I à III et avoir bénéficié d'un examen TEP-TDM entre le 01 janvier 2008 et le 31 août 2011, ceci avant tout traitement (chirurgical et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie).

Les données cliniques et para-cliniques ont été recueillies de manière rétrospective à partir d'une base de données regroupant de manière exhaustive tous les patients présentant un CBPNPC et pris en charge dans les unités de soins de Pneumologie et d'Oncologie Médicale du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers et dans le service de Pneumologie du Centre Hospitalier d'Angoulême. Celle-ci a été constituée en considérant les listings filtrés du logiciel Xplore exploitation du CHU de Poitiers, recensant les patients bénéficiant d'un

examen TEP-TDM. La saisie et l'analyse des données ont été réalisées au moyen du logiciel Excel sur Windows 7.

Sur les 470 patients ayant bénéficié d'une TEP-TDM au CHU de Poitiers durant la période d'étude avec pour indication : « exploration d'une masse ou d'un nodule pulmonaire suspect », les critères d'exclusion étaient :

- Les CBPNPC métastatiques d'emblée (stade IV) (n=156)
- D'autres néoplasies ayant métastasées au poumon (n=20) ou des lésions pulmonaires ne s'avérant pas être des lésions malignes (n=19)
- Les histologies autre que l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, c'est à dire les carcinomes neuroendocrines et les bronchiolo-alvéolaires (n=12)
- Les patients non suivis au CHU de Poitiers ou au CH d'Angoulême et les patients perdus de vues (n=130)
- Les décès précoces en postopératoire et avant tout traitement (n=11)

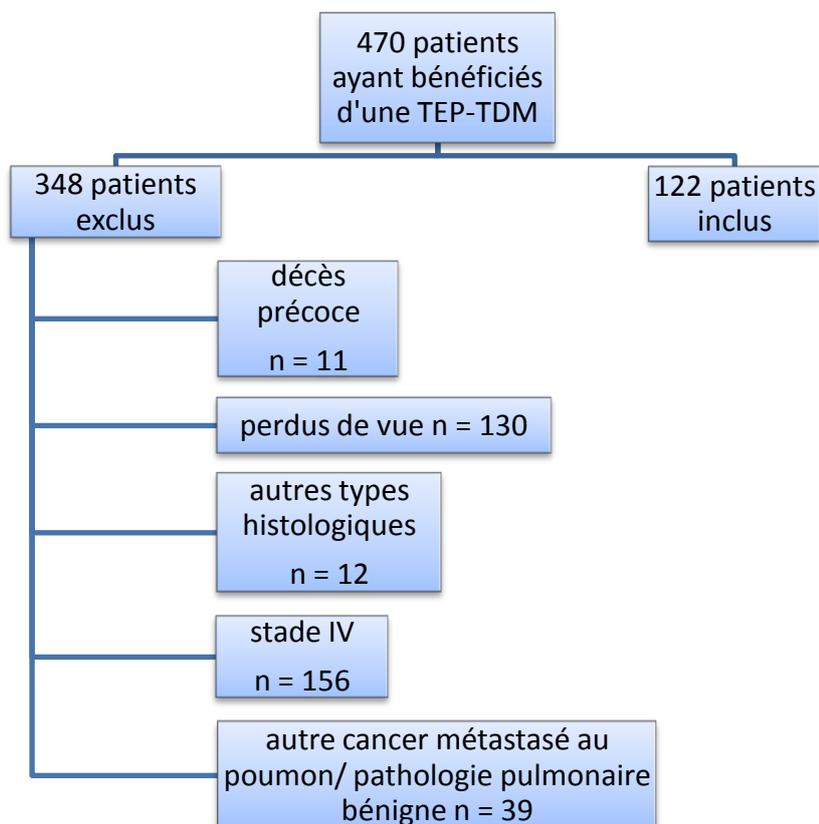


Table 7 : Flow Chart de la population étudiée

Les patients atteints d'une autre néoplasie qu'elle soit récente ou non, n'ont pas été exclus lorsque celle-ci était considérée comme stable, guérie ou en en rémission.

b. Procédures diagnostiques

➤ Preuve histologique

La preuve histologique a été obtenue soit en pré-opératoire par des biopsies tumorales sous fibroscopie bronchique, des biopsies tumorales trans-thoraciques guidées par TDM ou par médiastinoscopie, soit en per-opératoire par analyse de la pièce opératoire.

Dans cette étude les seuls types histologiques considérés étaient les adénocarcinomes et les carcinomes épidermoïdes.

➤ Bilan d'extension

Le bilan d'extension locorégional et à distance comprenait la réalisation d'un TDM thoracique, d'une scintigraphie osseuse, d'un TDM cérébral et d'une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG.

Le stade TNM était établi selon la classification internationale revue par l'IASLC de 2009.

c. Modalités de suivi, documentation de la récurrence

Les patients ont été revus en consultation dans les 1 à 6 mois après la fin du traitement avec la réalisation d'un examen clinique et d'un TDM thoracique. Le délai de la consultation post-thérapeutique dépendait du stade tumoral et de l'état clinique du patient.

La majorité des récurrences ont été documentées sur la réalisation d'un scanner thoracique, parfois sur l'IRM cérébrale ou sur la scintigraphie osseuse.

d. Matériel et protocole d'acquisition et de reconstruction des images TEP-TDM

➤ Matériel

Les examens TEP-TDM ont été réalisés sur une caméra hybride GEMINI Philips[®] associant le tomographe à émission de positons Allegro au Scanner bi-barrettes Dual Slice Mx8000.

➤ Protocole d'acquisition

Pour chaque examen, les patients étaient à jeun depuis au moins 6 heures, et il leur était recommandé d'éviter toute activité physique importante avant l'examen. Un contrôle de la glycémie capillaire a été réalisé avant chaque injection afin de s'assurer de l'absence d'hyperglycémie (glycémie moyenne 1.08 g/l +/- 0,22; max 1.87 g/l ; min 0.66 g/l ; médiane 1.03g/l). Après pose d'une perfusion de sérum salé, les patients ont été placés au repos

musculaire et neurosensoriel dans une pièce calme pendant 60 minutes. Au terme de ces 60 minutes, une dose moyenne de 425 MBq +/- 95 MBq (223-690) de ¹⁸FDG a été administrée par voie intraveineuse. Pour chaque patient, l'examen a débuté par une acquisition TDM « low dose » ayant pour objet la correction d'atténuation, suivie par l'acquisition TEP.

- Acquisition TEP

Les limites du champ de l'acquisition TEP étaient : limite supérieure fixée au plan de la base du crâne et limite inférieure plan de la racine des cuisses. Les images ont été reconstruites en utilisant une méthode itérative avec et sans correction d'atténuation.

- Acquisition TDM

L'acquisition TDM a couvert l'ensemble du champ exploré en scintigraphie. Les paramètres techniques de l'acquisition TDM sont ceux fixés par défaut dans le service de Médecine Nucléaire de Poitiers afin de limiter la dose efficace au patient. Les paramètres d'acquisition étaient un courant délivré de 140kV, une intensité de 130mA, une vitesse de rotation du tube de 0,75 secondes et une épaisseur de coupe de 6,5 mm.

- Analyse et lecture des images

La scintigraphie a été fusionnée avec les images TDM en utilisant le logiciel Syngovia® de Siemens®. L'interprétation scintigraphique a porté sur les images TEP avec et sans correction, ainsi que sur les images fusionnées.

Pour extraire les paramètres métaboliques tel que le SUV max, le volume tumoral métabolique et le TLG, les images ont été analysées en coupes transversales avec correction d'atténuation. Le volume tumoral métabolique a été déterminé en utilisant l'algorithme FLAB.

Pour l'analyse quantitative de l'hétérogénéité intra-tumorale, les différents paramètres ont été extraits des volumes tumoraux en utilisant l'analyse de la texture. Cette analyse a été réalisée en collaboration avec le LaTIM à Brest (UMR INSERM U1101).

L'hétérogénéité a également été appréciée visuellement par deux observateurs. La tumeur primitive a été caractérisée par les 2 observateurs en utilisant pour l'affichage les mêmes

valeurs de seuillage et la même échelle de couleur (l'échelle utilisée était une échelle de gris). Les tumeurs ont été classées en 3 groupes : 1 = homogène, 2 = intermédiaire (lésion associant des zones homogènes et des zones hétérogènes) et 3 = hétérogène (lésion présentant des variations importantes dans l'échelle de gris).

e. Analyse statistique des données

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel de statistique Medcalc[®].

Les différents paramètres quantitatifs d'hétérogénéité, le SUV max, le volume tumoral métabolique et le TLG sont des variables continues. Pour évaluer leurs valeurs pronostiques respectives nous les avons dichotomisées en établissant une valeur seuil définie comme optimale selon la méthode des courbes ROC.

Pour le stade tumoral, le stade I A était numéroté 1, le stade I A = 2, le stade II A = 3, le stade II B = 4, le stade III A = 5 et le stade III B = 6.

Pour les données de survie, nous avons considéré comme date d'origine, la date de début de traitement (chirurgie et/ou chimiothérapie et/ou radiothérapie) et comme date de dernier événement le 30/06/2013.

La valeur pronostique des paramètres considérés a été établie pour la survie globale et la survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier.

Les courbes de survie, établies pour chaque facteur pronostique potentiel, ont été comparées par un test du log-rank. Les facteurs cliniques et para-cliniques, sélectionnés comme facteurs pronostiques par l'analyse univariée, ont ensuite été intégrés dans un modèle de Cox pour confirmer leur valeur pronostique indépendante en analyse multivariée. Pour évaluer l'agrément inter-observateur lors de l'appréciation visuelle de l'hétérogénéité, un test du Kappa et du Kappa pondéré a été réalisé.

Pour comparer la valeur prédictive des analyses qualitative et quantitative, nous avons utilisé le test de Kruskal Wallis.

Les résultats ont été considérés comme significatifs pour une valeur de p inférieure ou égale à 0.05 ($p \leq 0.05$).

XIII. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

a. Caractéristiques clinico-biologiques

Au total, 122 patients ont été inclus dans l'étude, l'âge moyen de la population était d'environ 66 ans +/- 9 ans. La majorité des patients étaient tabagiques, il y avait 75.4 % d'homme. Les deux types histologiques étaient représentés dans des proportions équivalentes. Il y avait 29 CBPNPC de stade I, 32 de stade II et 61 de stade III. Les tumeurs étaient situées dans les lobes pulmonaires supérieurs dans 73 % des cas (89 patients), dans le lobe moyen dans 6 % des cas (5 patients) et dans les lobes inférieurs dans 23 % des cas (28 patients). 62 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical plus ou moins associé à un traitement médical par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Les autres ont été traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie. Le délai moyen entre la TEP-TDM initiale et le début du traitement était d'environ deux mois. Leurs caractéristiques clinico-biologiques sont résumées dans la table 8.

Caractéristiques		Patients	
		N	%
Age (ans)	Médian	64.5	
	Moyen	65.9	
	Extrêmes	42-87	
Sexe	Masculin	92	(75.4)
	Féminin	30	(24.6)
Performans Status initial	0	55	(45)
	1	47	(39)
	2	20	(16)
Tabac	Oui	104	(85)
	Non	18	(15)
VEMS	> 80 %	72	(59)
	50-80 %	43	(35)
	< 50 %	7	(6)
Symptôme	Hémoptysie	18	(15)
	Autres signes respiratoires	43	(35)
	Altération de l'état général	18	(15)
	Syndrome paranéoplasique	5	(4)
	Patient asymptomatique	38	(31)

Table 8 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients.

b. Prise en charge diagnostique et thérapeutique

La preuve histologique a été apportée en pré-opératoire chez 80 patients. Pour les 42 patients restant, une chirurgie était nécessaire soit parce que les résultats de la biopsie pré-opératoire étaient revenus négatifs, soit parce que la ponction sous TDM s'avérait trop risquée devant une proximité vasculaire ou des lésions emphysémateuses. 51 patients (82.3%) ont bénéficié d'une lobectomie, 2 (3.2 %) d'une bi-lobectomie et 9 (14.5 %) d'une pneumonectomie.

Pour les 90 patients ayant bénéficiés d'un traitement par chimiothérapie, la majorité des patients a reçu 3 cures de chimiothérapie, le nombre de cures allant de 2 à 6 cures avec une médiane de 4 cures. Chaque patient a reçu une chimiothérapie à base de sels de platine (carboplatine ou cisplatine). 13 % ont reçu une association cisplatine-gemcitabine, 49 % sels de platine-avelbine, 14 % carboplatine-taxol et 24 % cisplatine-alimta.

Les 55 patients traités par radiothérapie ont reçu une dose totale de 59.4 Gray.

Stade Tumoral	Nombre patients	Chirurgie				Chimiothérapie (CT)		
		Nombre patients	Seule	+ CT	+ CT et RT	Nombre patients	Seule	+ RT
I A	17	17	16/17	1/17	0	0	0	0
I B	12	10	4/10	6/10	0	2	0	2/2
II A	24	19	8/19	9/19	2/19	5	1/5	4/5
II B	8	5	2/5	2/5	1/5	3	1/3	2/3
III A	31	10	2/10	4/10	4/10	21	4/21	17/21
III B	30	1	0	0	1/1	29	7/29	22/29

Table 9 : Traitements en fonction du stade tumoral

c. Devenir des patients

Sur les 122 patients inclus dans l'étude, 89 patients ont progressé et 67 patients sont décédés. La durée de suivi moyen était de 1116 jours +/- 360 soit environ 3 ans.

Caractéristiques	Patient		En vie sans récidive	Récidive	Décès
	N	%			
Histologie					
• Adénocarcinome	65	(53.3)	19	46	31
• Epidermoïde	57	(46.7)	14	43	36
Stade tumoral					
IA	17	(14)	12	5	1
IB	12	(9.8)	6	6	3
IIA	24	(19.7)	5	19	13
IIB	8	(6.5)	2	6	5
IIIA	31	(25.4)	5	26	21
IIIB	30	(24.6)	3	27	24
Chirurgie					
• seule	32	(26.3)	17	15	8
• + chimiothérapie	22	(18)	8	14	4
• + radiochimiothérapie	8	(6.5)	1	7	7
Chimiothérapie					
• Seule	13	(10.7)	1	12	12
• + radiothérapie	47	(38.5)	6	41	36

Table 10 : Nombre de récidive et de décès en fonction du type histologique, du stade tumoral et du traitement

2. Hétérogénéité intra-tumorale

a. Appréciation visuelle

- La valeur moyenne observée pour l'analyse de l'hétérogénéité visuelle en cotant une tumeur homogène 1, une tumeur intermédiaire 2 et une tumeur hétérogène 3 est :
 - Pour l'observateur n°1 : moyenne 2.30 +/- 0.82.
 - Pour l'observateur n° 2 : moyenne 2.26 +/- 0.82.

Plus de la moitié des lésions étudiées ont ainsi été qualifiées d'hétérogènes par les 2 observateurs.

- L'agrément inter observateur

Lors de l'analyse visuelle de l'hétérogénéité, (correspondant à une appréciation qualitative de l'hétérogénéité, l'agrément inter observateur était correct comme en témoigne un kappa de 0.589 (IC 95 % 0,47-0,71) et un kappa pondéré de 0,683 (IC 95 % 0,58-0,79).

Observateur n°2	Observateur n°1			
	1	2	3	
1	21	5	1	27 (22.1%)
2	7	17	7	31 (25.4%)
3	1	10	53	64 (52.5%)
	29 (23.8%)	32 (26.2%)	61 (50.0%)	122

Table 11 : Agrément inter observateur pour l'analyse visuelle de l'hétérogénéité. 1 = tumeur homogène, 2 = tumeur intermédiaire, 3 = tumeur hétérogène.

b. Appréciation quantitative

L'appréciation visuelle de l'hétérogénéité était significativement corrélée à la majorité des paramètres issus de l'analyse de texture. Les résultats du test de Kruskal Wallis utilisée pour étudier la relation entre les 2 méthodes employées pour caractériser l'hétérogénéité de la fixation intra tumorale sont présentés dans la table 13.

Paramètres de texture	Observateur n°1	Observateur n°2
Inhomogénéité	< 0.0001	< 0.0001
Entropie	< 0.0001	< 0.0001
Aire sous la courbe	0.022	0.002
Déviatoin standard	0.08	0.12
IV	< 0.0001	< 0.0001
SZV	< 0.0001	< 0.0001

Table 12 : Comparaison de l'analyse visuelle de l'hétérogénéité (2 observateurs) et des paramètres de texture : seuils de significativité pour les différents paramètres étudiés (valeur de $p < 0.05$).

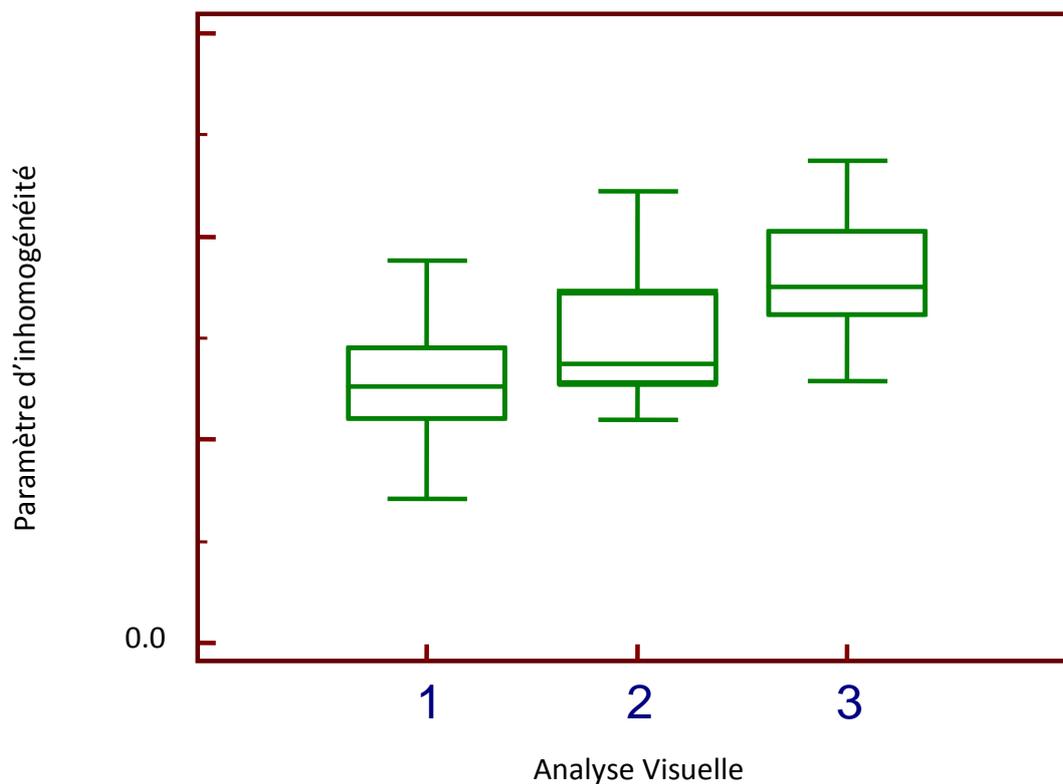


Table 13 : Corrélation entre l'inhomogénéité et l'appréciation visuelle de l'hétérogénéité : résultats obtenus par l'observateur n°1.

3. Les facteurs pronostiques

a. La survie globale

Après l'analyse de la courbe ROC, les valeurs seuils retenues pour les différents paramètres sont résumées dans la table 14 :

Différents paramètres	Seuil	Sensibilité %	Spécificité %	Aire sous la courbe	P
Entropie	> 6.4	59	82	0.72	< 0.0001
Inhomogénéité	> 0.154	67	64	0.66	0.004
Variabilité de l'intensité IV	> 8.78	67	73	0.71	0.0001
Variabilité de la taille des zones homogènes SZV	≤ 0.002	58	84	0.72	< 0.0001
Déviati on standard	> 1511	67	64	0.64	0.01
Aire sous la courbe	> 0.704	44	71	0.56	0.03
SUV max	> 8.5	71	60	0.69	0.0002
MATV FLAB cm³	> 35.6	57	84	0.72	< 0.0001
TLG	> 192	62	78	0.73	< 0.0001
Hétérogénéité visuelle observateur 1	> 2	61	58	0.61	0.03
Hétérogénéité visuelle observateur 2	> 2	61	64	0.62	0.01
Stade tumoral	> II A	75	66	0.77	< 0.0001

Table 14 : Analyse ROC des paramètres étudiés pour la survie globale.

Les valeurs prédictives des paramètres étudiés pour la survie globale sont résumées dans la table 15.

Facteurs péjoratifs	p	HR	IC 95%
Age > 70 ans	0.66	1.13	0.65-1.97
Sexe masculin	0.0061	2.57	1.51-4.37
Fumeur	0.63	1.18	0.63-2.23
Performans Status > à 0	0.15	0.70	0.43-1.23
VEMS < 80 %	0.64	0.89	0.54-1.46
Stade tumoral > II A	<0.0001	3.56	2.20-5.75
Histologie (épidermoïde)	0.068	0.65	0.4-1.06
SUV max > 8.5	0.0003	2.61	1.59-4.23
MATV FLAB > 35.6	< 0.0001	3.34	1.95-5.73
TLG > 192	< 0.0001	3.09	1.74-5.58
Inhomogénéité > 0.154	<0.0002	2.58	1.58-4.22
Aire sous la courbe > 0.704	0.10	1.50	0.90-2.52
Entropie > 6.4	<0.0001	3.35	1.97-5.70
Déviatoin standard > 1511	0.0024	2.19	1.34-3.57
IV > 8.78	<0.0001	3.14	1.90-5.18
SZV ≤ 0.002	<0.0001	0.31	0.18-0.53
Hétérogénéité visuelle n°1 > 2	0.02	1.8	1.12-2.93
Hétérogénéité visuelle n°2 > 2	0.004	2.02	1.25-3.27

p : significativité, HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance à 95%

Table 15 : Prédiction de la survie globale : test de logrank.

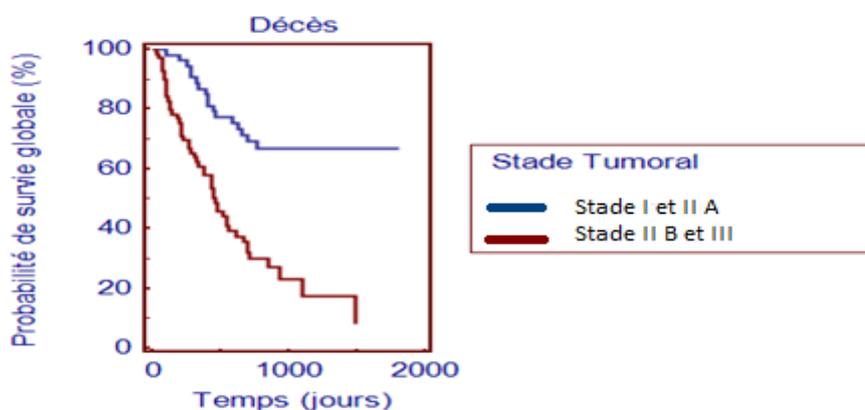


Figure 20 : Impact du stade tumoral sur la survie globale

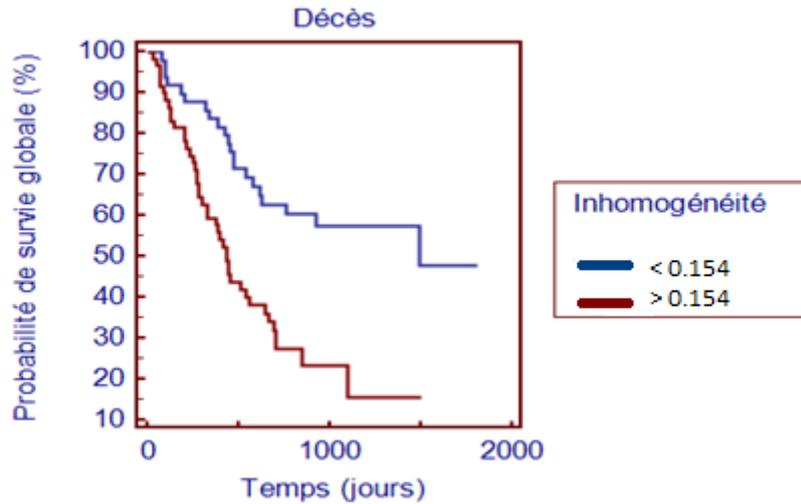


Figure 21 : Impact de l'inhomogénéité sur la survie globale

L'âge, le tabagisme, le VEMS, le Performans Status et le type histologique ne sont pas des facteurs pronostiques.

Le stade tumoral est un facteur pronostique. Les CBPNPC de stade II B et III (A et B) ont un taux de survie globale à 3 ans de 16 % versus 66 % pour les stades I et II A.

Le sexe masculin est également un facteur pronostique. Les hommes ont un taux de survie globale à 3 ans de 32 % et les femmes de 71 %.

En imagerie, le SUV max, le MATV FLAB et le TLG sont des valeurs prédictives de la survie globale :

- Les taux de survie globale à 3 ans des patients du groupe SUV max « bas » versus « élevé » sont respectivement de 62 et de 22 %.
- Le taux de survie globale à 3 ans est de 8 % pour les patients du groupe MATV supérieur à 35.6 cm³, et de 55 % pour ceux du groupe MATV inférieur à 35.6 cm³.
- Les taux de survie globale à 3 ans est de 20 % pour les patients du groupe TLG supérieur à 192 versus 56 % pour ceux du groupe TLG inférieur à 192.

Pour les paramètres de texture :

- Les tumeurs dont l'indice d'entropie est supérieur à 6.4 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie globale à 3 ans de 8 % versus 55 % pour les tumeurs dont l'indice d'entropie inférieur à ce seuil.
- Les tumeurs dont l'indice d'inhomogénéité est supérieur à 0.154 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie globale à 3 ans de 15 % versus 56 % pour les tumeurs dont l'indice d'inhomogénéité est inférieur à ce seuil.
- Les tumeurs dont la valeur de IV est supérieure à 8.78 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie globale à 3 ans de 13 % versus 58 % pour les tumeurs dont la valeur de IV est inférieure à ce seuil.
- Les tumeurs dont la valeur de SZV est inférieure ou égale à 0.002 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie globale à 3 ans de 8 % versus 55 % pour les tumeurs dont la valeur de SZV est supérieure à ce seuil.
- Les tumeurs dont la valeur de déviation standard est supérieure à 1511 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie globale à 3 ans de 25 % versus 52 % pour les tumeurs dont la valeur de déviation standard est inférieure à ce seuil.

L'analyse visuelle de l'hétérogénéité est également un facteur prédictif de la survie globale. Les tumeurs classées comme étant hétérogènes (groupe 3) par les deux observateurs ont un taux de survie globale à 3 ans de 28 % (observateur n°1) et de 25 % (observateur n°2) versus 54 % (observateur n°1) et 56 % (observateur n° 2) pour les tumeurs classées comme homogènes et intermédiaires.

L'analyse multivariée montre que seul le stade tumoral est un facteur pronostique indépendant ($p < 0.01$) avec une survie globale de 16 % à 3 ans pour les stades II B et III, et de 66 % à 3 ans pour les stades I et II A.

Parmi les autres paramètres considérés, le sexe, le volume tumoral MATV et deux paramètres de l'analyse de texture (déviation standard et inhomogénéité) sont les 4 paramètres pour lesquels la valeur prédictive est la plus marquée sans que le caractère indépendant ne soit retrouvé de façon significative.

L'analyse visuelle de l'hétérogénéité n'apparaît pas significative avec une valeur de $p = 0.25$ pour l'observateur n°1 et 0.62 pour l'observateur n°2.

En réalisant des sous-groupes, il s'avère que chez les patients opérés, seul le stade tumoral et le sexe sont des facteurs pronostiques indépendants. La survie globale à 3 ans est ainsi de 70 % pour les stades I et II A et de 10 % pour les stades II B et III. Tout stade confondu, la survie globale à 3 ans est seulement de 43 % pour les hommes alors qu'elle atteint 75 % pour les femmes.

Chez les patients non traités par chirurgie, un paramètre d'hétérogénéité locale (l'inhomogénéité), un paramètre d'hétérogénéité globale (la déviation standard) et le stade tumoral montrent une tendance vers la significativité avec un $p < 0.2$.

4. Survie sans progression

Après l'analyse de la courbe ROC, les valeurs seuils retenues pour les différents paramètres sont résumées dans la table 16.

Différents paramètres	Seuil	Sensibilité %	Spécificité %	Aire sous la courbe	P
Entropie	> 6.31	54	80	0.67	0.003
Inhomogénéité	> 0.143	76	60	0.67	0.008
Variabilité de l'intensité IV	> 8.48	63	80	0.66	0.01
Variabilité de la taille des zones homogènes SZV	≤ 0.0024	58	80	0.72	< 0.0001
Déviat ion standard	> 1782	46	72	0.56	0.04
Aire sous la courbe	> 0.644	82	36	0.56	0.04
SUV max	> 4.8	88	39	0.63	0.04
MATV FLAB cm³	> 27.5	57	81	0.67	0.007
TLG	> 127	67	65	0.65	0.03
Hétérogénéité visuelle observateur 1	> 2	58	62	0.61	0.04
Hétérogénéité visuelle observateur 2	> 2	57	68	0.65	0.004
Stade tumoral	> I B	88	53	0.74	< 0.0001

Table 16 : Analyse ROC des paramètres étudiés pour la survie sans progression.

Les valeurs prédictives des paramètres étudiés pour la survie sans progression sont résumées dans la table 17.

Facteurs	P	HR	IC 95%
Âge > 70 ans	0.75	0.93	0.58-1.50
Sexe masculin	0.04	1.68	1.06-2.67
Fumeur	0.24	1.43	0.84-2.46
Performans status > à 0	0.43	0.84	0.55-1.28
VEMS < 80 %	0.83	0.95	0.61-1.48
Stade tumoral > I B	< 0.0001	4.35	2.83-6.69
Histologie (épidermoïde)	0.82	0.95	0.63-1.45
SUV max > 4.8	0.0005	3.00	1.87-4.83
MATV FLAB > 27.5	< 0.0001	2.88	1.82-4.57
TLG > 127	0.0001	2.54	1.58-4.09
Inhomogénéité > 0.143	< 0.0001	2.78	1.80-4.243
Aire sous la courbe > 0.644	0.09	1.60	0.98-2.62
Entropie > 6.31	< 0.0001	2.71	1.70-4.331
Déviatoin standard > 1782	0.02	1.63	1.03-2.56
IV > 8.48	< 0.0001	3.01	1.94-4.78
SZV ≤ 0.0024	< 0.0001	2.88	1.81-4.58
Hétérogénéité visuelle n°1 > 2	0.005	1.80	1.18-2.75
Hétérogénéité visuelle n°2 > 2	0.002	1.81	1.25-2.92

p : significativité, HR : hazard ratio; IC : intervalle de confiance à 95%

Table 17: Prédiction de la survie sans progression : test de logrank.

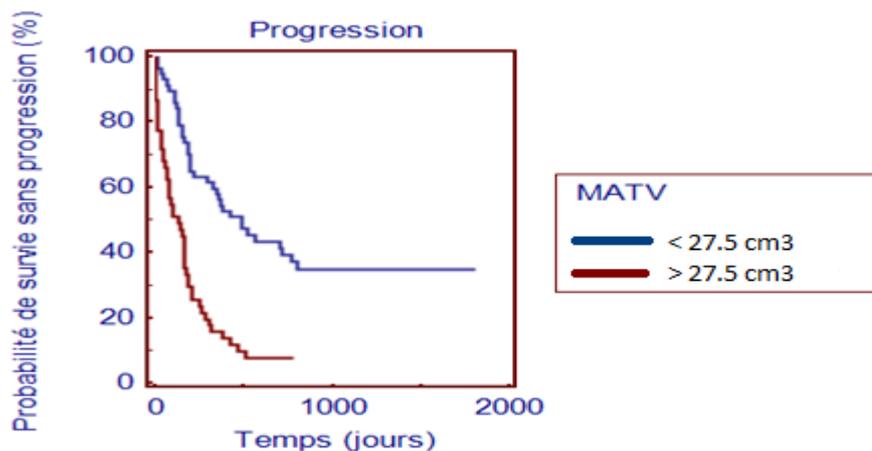


Figure 22 : Impact du MATV sur la survie sans progression.

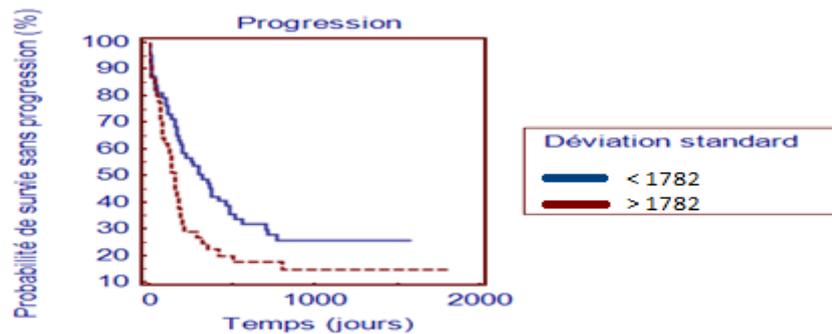


Figure 23 : Prédiction de la survie sans progression et déviation standard.

L'âge, le tabagisme, le Performans Status, le VEMS et le type histologique ne sont pas des facteurs pronostiques pour la survie sans progression.

Le stade tumoral est par contre prédictif pour la survie sans progression. Les patients atteints d'un CBPNPC de stade I ont une survie sans progression à 3 ans de 60 %, versus 14 % pour les CBPNPC de stade II et III.

Le sexe des patients est également un facteur pronostique pour la survie sans progression. Les hommes ont un taux de survie sans progression à 3 ans de 21 % versus 37 % chez les femmes.

En imagerie, le SUV max, le TLG et le MATV sont prédictifs de la survie sans progression :

- Les taux de survie sans progression à 3 ans des patients du groupe SUV max « bas » versus élevé sont respectivement de 49 % et de 15 %.
- Les taux de survie sans progression à 3 ans des patients ayant une tumeur de plus de 27.5 cm³ est de 8 % versus 35 % pour les tumeurs de volume inférieur.
- Les taux de survie sans progression à 3 ans des tumeurs dont le TLG est supérieur à 127 est de 10 % versus 35 % pour les tumeurs dont le TLG est inférieur.

Plusieurs paramètres dérivés de l'analyse de texture ont une valeur pronostique, les tumeurs les plus hétérogènes ayant un pronostic plus réservé:

- Les tumeurs dont l'indice d'entropie est supérieur à 6.31 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie sans progression à 3 ans de 8 % versus 32 % pour les tumeurs dont l'entropie est inférieure à ce seuil.

- Les tumeurs dont l'indice d'inhomogénéité est supérieur à 0.143 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie sans progression à 3 ans de 11 % versus 42 % pour les tumeurs dont l'inhomogénéité est inférieure à ce seuil.
- Les tumeurs dont la valeur de IV est supérieure à 8.48 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie sans progression à 3 ans de 7 % versus 37 % pour les tumeurs dont la valeur de IV est inférieure à ce seuil.
- Les tumeurs les plus hétérogènes dont la valeur de SZV est inférieure ou égale à 0.0024 ont un taux de survie sans progression à 3 ans de seulement 8 % versus 37 % pour les tumeurs dont la valeur de SZV est supérieure à ce seuil.
- Les tumeurs ayant une déviation standard supérieure à 1782 (tumeurs hétérogènes) ont un taux de survie sans progression à 3 ans de 15 % versus 25 % pour les tumeurs dont la valeur est inférieure à ce seuil.

Pour l'analyse visuelle de l'hétérogénéité, les patients dont les tumeurs étaient évaluées comme étant hétérogènes (groupe 3) par les deux observateurs, ont un taux de survie sans progression à 3 ans de 18 % (observateur n°1) et 15 % (observateur n°2) versus 33 % (observateur n°1) et 35 % (observateur n°2) pour les patients dont les tumeurs étaient classées comme intermédiaire ou homogène (groupe 1 et 2).

L'analyse multivariée montre que seul le stade tumoral est un facteur pronostique indépendant ($p= 0.01$) avec une survie sans progression de 60 % à 3 ans pour les stades I et de 14% pour les stades II et III.

Parmi les autres paramètres considérés, le volume tumoral MATV, le TLG et l'un des paramètres de l'analyse de texture (déviations standard) sont les 3 paramètres pour lesquels la valeur prédictive est la plus marquée sans que le caractère indépendant ne soit retrouvé de façon significative.

L'analyse visuelle de l'hétérogénéité n'est pas un facteur pronostique indépendant.

Dans le sous-groupe des patients non opérés, qui inclut essentiellement les stades avancés, l'inhomogénéité ($p = 0.11$) et la variabilité de l'intensité ont une valeur pronostique accrue qui tend à en faire des facteurs pronostiques indépendants ($p = 11$ et $p=0.2$ respectivement).

XIV. DISCUSSION

La tomographie par émission de positons prend une place de plus en plus importante dans l'exploration des pathologies oncologiques. Cette technique d'imagerie non invasive, couplant une information métabolique fonctionnelle à une information anatomique est maintenant recommandée pour le diagnostic de malignité des nodules pulmonaires et dans le bilan d'extension pré-thérapeutique des carcinomes broncho-pulmonaires non à petites cellules.

A travers cette étude, nous avons cherché à préciser la valeur pronostique éventuelle discutée du SUV max, du volume tumoral métabolique et de l'activité métabolique totale tumorale, mais surtout à étudier d'autres outils pronostiques comme l'hétérogénéité intra tumorale de la fixation du FDG qu'elle soit appréciée qualitativement ou quantitativement.

Dans la littérature, l'intensité de la fixation tumorale estimée par le SUV max a été décrite comme marqueur de l'agression tumorale. Il est ainsi rapporté qu'un SUV max élevé doit faire rechercher une invasion ganglionnaire ainsi qu'une atteinte métastatique (103). Le SUV max serait également lié au stade TNM, au degré de différenciation cellulaire et à l'index de prolifération cellulaire Ki 67 (104, 105).

Dans notre groupe de patients, le SUV max n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant pour prédire la survie sans progression et la survie globale contrairement à ce qui a pu être décrit dans plusieurs études antérieures (103-119). Dans ces travaux, les patients ayant un SUV max tumoral élevé ont un moins bon pronostic que les patients ayant un SUV max bas. Toutefois comme cela a pu être souligné dans une méta-analyse publiée en 2010 (103), il existe de grandes variations dans la valeur seuil de SUV max proposée par les différents auteurs ce qui rend difficile son utilisation en routine clinique. Ceci peut sans doute être expliqué par la grande variabilité du SUV max dont on sait qu'il dépend en particulier de la durée du jeûne, du taux de glycémie, du délai entre l'injection du ^{18}F -FDG et l'acquisition et enfin des paramètres d'acquisition et de reconstruction. Dans la littérature, les seuils proposés pour le SUV max varient par exemple de 3.3 à 7.2 pour les adénocarcinomes (dont seulement 58 % des cellules expriment le GLUT 1), et de 8.4 à 13.8 pour les carcinomes épidermoïdes où 100 % des cellules expriment le GLUT 1 (117). La

discordance entre nos résultats pour le SUV max et ceux des études antérieures peut par ailleurs être liée au caractère rétrospectif de notre étude et à l'hétérogénéité de prise en charge des patients que nous avons observée. Dans notre étude, les seuils de SUV max retenus pour la survie globale et la survie sans progression sont respectivement de 8.5 et de 4.8 tout type histologique confondu. Le seuil retenu pour la survie globale est plus élevé que celui retenu pour la survie sans progression probablement car les patients décédés dans notre étude avaient des tumeurs plus agressives et un taux de SUV max plus élevé. D'autre part, le seuil de SUV max retenu pour la survie sans progression est plus bas car des patients ont progressé mais ne sont pas décédés, leurs tumeurs moins agressives avaient un SUV max moins élevé. De ce fait, la valeur seuil de SUV max retenue par la courbe ROC, qui comprend des patients ayant progressés et des patients décédés, est donc abaissée.

D'autres méthodes ont été proposées pour évaluer le pronostic des CBPNPC avec notamment l'étude de la variation du SUV max au cours d'une acquisition TEP en 2 temps (118). Une étude de 2010 montre que chaque doublement du SUV max est associé pour ce qui est de la survie globale, à une augmentation du hazard ratio de 1.28.

Parmi les autres paramètres dérivés de l'imagerie TEP, l'un des plus étudiés pour prédire le devenir des patients est le volume tumoral métaboliquement actif. Dans l'étude rétrospective de Percy et al, (119), un volume tumoral (obtenu avec un seuillage fixe à 50 % du SUV max) supérieur à 46 ml, est un facteur pronostique indépendant de la survie globale et de la survie sans progression chez les patients atteints de CBPNPC de stade I à III. Dans notre étude, les volumes tumoraux calculés avec l'algorithme FLAB sont de même ordre. Ceci est en accord avec les résultats de la littérature, les méthodes de seuillage fixes étant connues pour sous-estimer les volumes tumoraux actifs (45, 50-53). Alors que FLAB est une méthode robuste et fiable, elle nous a permis d'extraire des volumes dont nous n'avons pas retrouvé qu'ils avaient une valeur prédictive de la survie globale ou de la survie sans progression dans l'ensemble de la population. Cependant il faut noter qu'un MATV élevé a tendance à être associé à une survie sans progression et à une survie globale raccourcies.

L'activité métabolique de la lésion tumorale, encore appelée « Total Lesion Glycolysis » est obtenue en calculant le produit du SUV moyen tumoral par le volume tumoral. La valeur pronostique de ce paramètre métabolique a également été récemment étudiée dans les

cancers du poumon. Deux études récentes rapportent ainsi qu'un TLG élevé est associé à une moins bonne survie sans récurrence et à une moins bonne survie globale. Il faut noter que les seuils proposés par ces auteurs sont ici encore différents. Chen et al. ont ainsi considéré un TLG élevé lorsqu'il était supérieur à 655 alors qu'ils ont considéré un groupe de patients présentant un CBPNPC de stade I à III (120). Dans une étude portant uniquement sur des patients ayant un cancer stade I ou II, Hyun et al ont également rapporté la valeur prédictive du TLG, mais en considérant une valeur seuil de seulement 70 (121).

Dans notre étude, le TLG avec un seuil de 192 pour la survie globale et de 127 pour la survie sans progression, n'est pas une valeur prédictive indépendante de la survie globale. Cependant, on observe qu'un TLG élevé a tendance à être associé à une survie sans progression raccourcie ($p = 0.18$).

Dans notre étude, le stade tumoral s'est avéré être un facteur pronostique indépendant pour la survie globale et la survie sans progression pour des patients atteints d'un CBPNPC. Dans ce groupe représentatif d'une population telle qu'elle est observée en routine clinique, il s'agit d'ailleurs du seul paramètre ayant une valeur pronostique indépendante parmi ceux que nous avons étudié. Ceci est en accord avec les données de la littérature.

Les autres facteurs pronostiques connus, comme l'âge, le Performance Status, le tabagisme, le VEMS et le type histologique, ne se sont pas avérés être des valeurs prédictives pour la survie globale et la survie sans progression. Par contre, les sujets de sexe masculin avaient tendance à avoir une durée de survie globale raccourcie.

Concernant les paramètres quantitatifs d'analyse de texture, aucun de ces paramètres n'a une valeur pronostique indépendante pour prédire la survie globale et la survie sans progression. Il existe cependant une tendance pour la significativité pour un paramètre d'hétérogénéité locale : l'inhomogénéité, pour un paramètre de l'hétérogénéité globale : la déviation standard et pour un paramètre d'hétérogénéité globale : la variabilité de l'intensité. La valeur prédictive de ce dernier paramètre est accrue chez les patients non opérés pour la survie sans progression. Ce manque de significativité peut s'expliquer par le caractère rétrospectif de notre étude et de ce fait, de la grande hétérogénéité de la population étudiée qui en découle, notamment en termes de prise en charge thérapeutique pour un même stade tumoral. Nos résultats sont donc globalement concordants avec l'étude

de Gary et al (102), qui montre que certains paramètres d'hétérogénéité sont associés à la réponse au traitement par chimiothérapie et à la survie globale.

Pour caractériser l'hétérogénéité de fixation en TEP nous avons utilisé l'analyse visuelle et l'analyse de texture. L'analyse visuelle réalisée par 2 observateurs est subjective, mais nous avons observé un agrément inter-observateur qui, bien qu'imparfait, reste correct. La caractérisation visuelle de la fixation intra-tumorale est par ailleurs bien corrélée aux résultats obtenus avec l'analyse de texture. Il est donc vraisemblablement souhaitable de préférer l'analyse quantitative des images, l'analyse visuelle n'ayant pas de valeur pronostique.

L'analyse de l'hétérogénéité a jusqu'à présent était essentiellement considérée pour caractériser les lésions tumorales en imagerie conventionnelle TDM ou IRM (122). Par exemple, dans les cancers pulmonaires, certains paramètres des images TDM permettent de différencier des tumeurs non agressives de tumeurs agressives (123). Des travaux plus récents ont montré une relation entre les images TDM et la survie globale, le métabolisme glucidique et les marqueurs histologiques de la néo-angiogenèse et de l'hypoxie (124,126). Une étude récente de 2012 (102), portant sur l'analyse de l'hétérogénéité intra-tumorale de 54 patients atteints de CBPNPC montre que l'analyse de la texture est un paramètre indépendant pour prédire la survie globale des patients (OR 56.4%, IC 95% 4.79-666, $p = 0.001$).

Cette notion d'hétérogénéité intra-tumorale revêt donc une importance fondamentale, d'une part car elle semble pouvoir prédire le devenir des patients, et d'autre part car de cette notion va découler une prise en charge thérapeutique différente. Ceci est notamment indiscutable dans le traitement par radiothérapie où l'analyse de l'hétérogénéité et la délimitation de volumes tumoraux selon leurs caractéristiques métaboliques et biologiques permet une potentialisation du traitement en irradiant plus certaines zones tumorales plus agressives, c'est la notion de « boost » radio thérapeutique. Cette optimisation du traitement permet d'augmenter la survie et de préserver le parenchyme fonctionnel sain.

Cependant même si le caractère hétérogène d'une tumeur semble être associé à une cellularité, une prolifération cellulaire, des phénomènes d'hypoxie, de nécrose et de néo-

angiogénèse, eux même associés de façon indépendante à une plus grande agressivité tumorale, une moins bonne réponse thérapeutique et à un plus mauvais pronostic (105, 114,115), la relation entre l'hétérogénéité histologique et l'hétérogénéité des images est très complexe et reste incomplètement élucidée. .

La principale limite de notre travail reste son caractère rétrospectif et le l'hétérogénéité de la population considérée. Nos résultats prometteurs concernant les paramètres de texture des images TEP restent donc à être confirmés dans le cadre d'une étude prospective et sur de plus grands échantillons.

XV. CONCLUSION

Dans ce travail nous avons montré qu'il est possible d'extraire des informations complémentaires de l'imagerie TEP réalisée avant traitement dans les cancers du poumon en allant au-delà d'une simple interprétation visuelle des images. En dehors de rôle établi de cette modalité d'imagerie dans le cadre du bilan d'extension initial des cancers du poumon, il est en effet possible de caractériser les lésions tumorales actives en considérant l'intensité de fixation, le volume métaboliquement actif ou encore la distribution intra tumorale de la fixation. Parmi ces paramètres, l'hétérogénéité est celui sur lequel nous avons le moins de données dans la littérature. Nous avons montré qu'il est possible de l'apprécier visuellement avec un agrément inter observateur satisfaisant mais sans que cette caractérisation ait de valeur pronostique. L'analyse de texture semble par contre plus intéressante en raison d'une valeur pronostique qui reste à confirmer dans le cadre d'études prospectives. Si cette information est confirmée, elle devrait contribuer à une médecine toujours plus personnalisée dans laquelle les patients seraient stratifiés avant tout traitement ceci afin d'optimiser leur prise en charge thérapeutique notamment radio-thérapeutique et de réduire la toxicité de traitements inefficaces.

XVI. BIBLIOGRAPHIE

1. Hill C, Jan P, Doyon F. Is cancer mortality increasing in France? *Br J Cancer* 2001 ;85 :1664-1666.
2. INVS. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011.
3. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol* 2002 ;13 :840-865.
4. Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect* 1995 ;103 :143-148.
5. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008 ;56 :159-175.
6. Janssen-Heijnen M, Coebergh JW. Trends in incidence and prognosis of the histological subtypes of lung cancer in North America, Australia, New Zealand and Europe. *Lung Cancer* 2001 ;31 :123-137.
7. Thiberville L, Paris C. Epidémiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs. *EMC-Pneumologie* 2004 ;1 :7-18.
8. Blanchon F, Grivaux M, Collon T, Zureik M, Barbeix H, Benichou Flurin M, et al. Epidémiologie du cancer bronchique primitif pris en charge dans les centres hospitaliers généraux Français. Etude KBP 2000 CHPG du Collège des Pneumologues des Hôpitaux Généraux Français. *Rev Mal Respir* 2002 ;19 :727-734.
9. Boffeta P, Autier PH, Bonniol M, Boyle P, Hill C, Aurengo A, Masse R, de Thé G, Valleron AJ, Monier R, Tubiana M : An estimate of cancers attributable to occupational exposures in France. *J Occ Environ Med* 2010 ;52 :399-406.
10. Milleron B. Le dépistage du cancer broncho-pulmonaire. *Rev Pneumol Clin* 2004 ;60 :11-15.
11. Patz E, Goodman P, Bepler G. Screening g for lung cancer. *N Engl J Med* 2000 ;343 :1627-33.
12. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N Engl J Med* 2000 ;343 :1627-33.
13. Pasic A, Vonk-Noordegraaf A, Risse E, Postmus P, Sutedja T. Multiple suspicious lesions detected by auto fluorescence bronchoscopy predict malignant development in the bronchial mucosa in high risk patients. *Lung Cancer* 2003 ;41 :295-301.

14. Lam S, MacAulay C, LeRiche JC, Palcic B. Detection and Localization of Early Lung Cancer by Fluorescence Bronchoscopy. *Cancer* 2000 ;89 :2468-73.
15. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P : smoking and lung cancer survival. The role of comorbidity and treatment. *Chest* 2004 ;125 :27-37.
16. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, et al. Cyfra 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer : results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004 ;90(11) :2097-105.
17. Martin B, Paesmans M, Mascaux C, Berghmans T, Lothaire P, Meert A-P, Lafitte J-J, Sculier J-P : Ki-67 expression and patients survival in lung cancer : systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 91(12) :2018-2025.
18. Han H, Landreneau RJ, Santucci TS, Tung MY, Macherey RS, Shackney SE, Sturgis CD, Raab SS and Silverlan JF. Prognostic Value of Immunohistochemical Expressions of p53, HER-2/neu, and bcl-2 in Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *Human Pathol* 2002 ;33 (1) :105-110.
19. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, Stahel R, Sabatier L, Pignon J-P, Tursz T, Le Chevalier T and Soria J-C. DNA Repair by ERCC1 in Non-Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2006 ;355(10) :983-991.
20. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, and Detterbeck F. Noninvasive Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2007 ;132 :178S-201S.
21. Silvestri GA, Gonzales AV, Jantz MA; Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, Harris LJ; and Detterbeck FC. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2013 ;143 (5) (Suppl) :e211S-e250S.
22. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP and Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004 ;350 :351-360.
23. Arriagada R, Dunant A, Pignon JB, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, Kozlowski M, Le Pechoux C, Pirker R : Long term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010 ;28 :35-42.
24. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, Gonzales-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lorusso V, Clary C, Torres AJ / Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell

- lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)): randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006 ;7 :719-27.
25. Strauss GM, Hendon JE, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, Vokes EE, and Green MR: Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the cancer and leukemia group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study groups. *J Clin Oncol* 2008 ;26 :5043-51.
26. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Jihnston M, Butts C, Cormier Y, Goss G, Inculet R, Vallières E, Fry W, Bethune D, Ayoub J, Dong K, Seymour L, Graham B, Tsao MS, Gandara D, Kesler K, Demmy T, Sheperd F : Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005 ;532 :2589-97.
27. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2005 ;16(Suppl 1) :i28-i29.
28. Johnson B, Rabin M. Patients Subsets Benefiting from Adjuvant Therapy Following Surgical Resection of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2005 ;11 :5022s-5026s.
29. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, and Tanimoto M Role of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: Reappraisal With a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2004 ;22 :3860-3867.
30. Martel-Lafay I, Fournieret, Ayadi M, Brun O, Buatois F, Carrie C, Chilles A, Claude L, Cottin-Durrleman G, Farsi F, Fournel P, Mongodin B, Pouchard I, Balestrière V, Suchaud JP. Guide de bonne pratique pour la radiothérapie thoracique exclusive ou postopératoire des carcinomes non à petites cellules. *Cancer Radiother* 2009 ;13 :55-60.
31. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials. *Lancet* 1998 ;352 :257–63.
32. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, and Wilson LD. Postoperative Radiotherapy for Stage II or III Non–Small-Cell Lung Cancer Using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol* 2006 ;24(19) :2998-3006.
33. Milleron B, Gounant V, Crequit P, Epaud C, Lavolé A : Place des traitements adjuvants et néo-adjuvants dans les cancers non à petites cellules de stade précoce. *Rev Mal Respir Actualités* ;2010 :161-66.

34. Pignon JP, Trbodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Sheperd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, Spiro SG, Rolland E, Fossati R, Aubert D, Le C Chevalier T : Lung adjuvant cisplatin evaluation : a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008 ;26 : 3552-9.
35. Antonio L, Vibal MD, Natasha B. Leigh NB, Feld R, and Sheperd FA. Adjuvant Chemotherapy for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2005 ;128 :2933-2943.
36. Julian R, Molina, MD, PhD; Alex A. Adjei, MD, PhD; and James R. Jett, MD, FCC. Advances in Chemotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Chest* 2006 ;130(4) :1211-9.
37. Howington JA; Blum MG; Chang AC; Balekian AA; and Murthy SC. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2013 ;143(5) (Suppl) :e278S-e313S.
38. Ramnath N; Dilling TJ; Harris LJ; Kim AW;. Michaud GC; Balekian AA; Diekemper R; Detterbeck FC; and Arenberg DA. Treatment of Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *Chest* 2013;143(5) (Suppl) :e314S-e340S.
39. Pauwels EKJ., Ribeiro MJ., Stoot JHMB, McCready VR., Bourguignon M. and Mazières B. FDG Accumulation and Tumor Biology. *Nucl Med Biol* 1998 ;25 :317-322.
40. O. de Dreuille. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP) *EMC-Radiologie 1* (2004) 2-35.
41. De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach H, Bonardel G et Gaillard JF. Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP). *Encycl Med Chir* (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Radiodiagnostic Principes et techniques d'imagerie, 35-310-A-10, 2002, 22p.
42. El Fakhri G, Surti S, Trott CM., Scheuermann J, and Karp JS. Improvement in Lesion Detection with Whole-Body Oncologic Time-of-Flight PET. *J Nucl Med* 2011 ;52 :347-353.
43. Dewalle-Vignion AS, El Abiad A, Betrouni N, Hossein-Foucher C, Huglo D, Vermandel M. Les méthodes de seuillage en TEP : un état de l'art. *Médecine Nucléaire* 2010 ;34 :119-131.
44. Dewalle-Vignion AS, Yeni N, Petyt G, Verscheure L, Huglo D, Béron A, Adib S, Lion G and Vermandel M. Evaluation of PET volume segmentation methods: comparisons with expert manual delineations. *Nucl Med Commun* 2012 ;33 :34-42.
45. Vauclin SGardin I, Doyeux K, Hapdey S, Edet-Sanson A, Vera P. Segmentation des images TEP au 18 F-FDG. Principe et revue de la littérature. *Médecine Nucléaire* 2010 ; 34 :358-369.

46. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, Imbriaco M, Yeung H, Finn R, et al. Segmentation of lung lesion volume by Adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer Res* 1997 ;80(Suppl.) :2505-9.
47. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A, Sebastian-Welsch C, Hellwig D, Rube C, et al. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2005 ;46 :1342-8.
48. Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Cosnard G, Lonneux M, Gregoire V. Evaluation of a multimodality image (CT, MRI and PET) coregistration procedure on phantom and head and neck cancer patients: accuracy, reproducibility and consistency. *Radiother Oncol* 2003 ;69 :237-45.
49. Black QC, Grills IS, Kestin LL, Wong CY, Wong JW, Martinez AA, et al. Defining a radiotherapy target with positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1272-82.
50. Hatt M, Cheze-Le Rest C, van Baardwijk A, Lambin P, Pradier O, and Visvikis D. Impact of Tumor Size and Tracer Uptake Heterogeneity in 18 F-FDG PET and CT Non-Small Cell Lung Cancer Tumor Delineation. *J Nucl Med* 2011 ;52 :1-8.
51. Hatt M, Cheze-Le Rest C, Descourt P, Dekker A, De Ruyscher D, Oellers M, Lambin P, Pradier O and Visvikis D. Accurate automatic delineation of heterogeneous functional volumes in positron emission tomography for oncology applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ;77 :301-308.
52. Hatt M, Roux C, Visvikis D. Evaluation de méthodes de segmentation Bayésienne pour l'imagerie TEP en oncologie. Colloque GRETSI, 11-14 septembre 2007, Troyes.
53. Hatt M, Cheze-Le Rest C, Turzo A, Roux C, and Visvikis D. A Fuzzy Locally Adaptive Bayesian Segmentation Approach for Volume Determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging* 2009 ;28(6) :881-93.
54. Hatt M, Boussion N, Cheze-Le-Rest C, Visvikis D, Pradier O. Méthodologies de définition automatique des volumes métaboliquement actifs en TEP : évaluation et perspectives. *Cancer Radiother* 2012 ;16 :70-81.
55. Hatt M, Cheze-Le Rest C, Dekker A, De Ruyscher D, Oellers M, Lambin P, Roux C, Visvikis D. Une nouvelle méthode de détermination automatique des volumes fonctionnels pour les applications de l'imagerie d'émission en oncologie. *IRBM* 2009 ; 30:144-149.

56. Hatt M, Cheze-Le-Rest C, Albarghach N, Pradier O, Visvikis D. PET functional volume delineation: a robustness and repeatability study. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2011 ; 38 :663-672.
57. Hatt M, Cheze-Le Rest M, Abaogye EO, M. Kenny L, Rosso L, Turkheimer FE, Albarghach NM, Metges JP, Pradier O, and Visvikis D. Reproducibility of ^{18}F -FDG and 3'-Deoxy-3- ^{18}F -Fluorothymidine PET Tumor Volume Measurements. *J Nucl Med* 2010 ;51 :1368-1376.
58. Venel Y, Garhi H, de Muret A, Baulieu JL, Barillot I, Prunier-Aesch C. Comparaison de six méthodes de segmentation du volume tumoral sur le 18F FDG TEP-TDM avec le volume de référence anatomopathologique dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules. *Médecine Nucléaire* 2008 ;32 :339-353.
59. Boursot C, Le Borgne A, Barillot I, Venel Y, de Muret A, Baulieu JL, Prunier-Aesch C. Segmentation automatique du volume tumoral des cancers pulmonaires non à petites cellules sur la ^{18}F -FDG TEP-TDM en vue d'un traitement par radiothérapie. *Médecine Nucléaire* 2009 ;33 :440-449.
60. Gambhir SS, Czemin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. : A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001 ;42 (suppl 5) :1S-93S.
61. Toloza E.M, Harpole L, Mc Crory DC: Non invasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest* 2003 ;123 :137S-146S.
62. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK and Steinert HC. Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer with Integrated Positron-Emission Tomography and Computed Tomography. *N Engl J Med* 2003 ;348 :2500-7.
63. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, Dupont PJ, Bogaert J, Maes A: Lymph node staging in non small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998 ;16 :2142-9.
64. Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, Moonyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH. Preoperative staging of non small cell lung cancer with positon emission tomography. *N Engl J Med* 2000 ;343 :254-61.
65. Vaylet F, Bonardel G, Salles Y, Bonnichon A, Gontier E, Margery J, Mantzarides M, Guigay J, Foehrenbach H. La tomographie par émission de positons au ^{18}F Fluoro-Déoxy-Glucose (18FDG-TEP) et le bilan initial du cancer bronchique. *Rev Mal Respir* 2005 ;22 :8S43-8S48.
66. Gould MK, Kushner WG; Rydzak CE; Maclean CC; Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, and Owens DK. Test Performance of Positron Emission Tomography and Computed Tomography for Mediastinal Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *Ann Intern Med* 2003

;139 :879-892.

67. De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS: The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ;29 :26-9.
68. McManus MP, Hicks RJ, Ball DL, Kalff V, Matthews JP, Khaw P, Wirth A, Rischin D, McKenzie A. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Staging in Radical Radiotherapy Candidates with Non Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer* 2001 ;92 :886-95.
69. Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, Qian Y, Li C and Yang J. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 2013 ;132 ,E37-E47.
70. Gontier E, Vaylet F, Bonardel G, Mantzarides M, Salles Y, Guigay J, Foehrenbach H, L'Her P. Tomographie à émission de positons au [18F]-FDG et métastases distales dans les cancers broncho-pulmonaires. *Rev Pneumol Clin* 2005 ;61(4) :248-257.
71. Metser U, Miller E, Lerman H, Lievshitz G, Avital S; and Even-Sapir E. ¹⁸F-FDG PET/CT in the Evaluation of Adrenal Masses. *J Nucl Med* 2006 ;47 :32-37.
72. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge M.A: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* 2009 ;55 :122 S-150.
73. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. : New response evaluation criteria in solid tumors : Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J C* 2009 ;45 :228-247.
74. de Geus-Oei L.F, van der Heijden HFM, Corstens FHM, Oyen WJG. Predictive and Prognostic Value of FDG-PET in Nonsmall-Cell Lung Cancer. *Cancer* 2007 ;110 :1654-64.
75. Novello S, Vavalà T, Levra MG, Solitro F, Pelosi E, Veltri A, Scagliotti GV. Early Response to Chemotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Assessed by [18F]-Fluoro-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography. *Clin Lung Cancer* 2013 ;14(3) :230-7.
76. Zander T, Scheffler M, Nogova L, Kobe C, Engel-Riedel W, Hellmich M, Papachristou I, TOEvelt K, Draube A, Heukamp L, Buettner R, Ko YD, Ullrich RT, Smit E, Boellaard R, Lammertsma AA, Hallek M, Jacobs AH, Schlesinger A, Schulte K, Querings S, Stoelben E, Neumaier B, Thomas RK, Dietlein M, Wolf J. Early Prediction of Non progression in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Erlotinib by Using [18 F] Fluorodeoxyglucose and

- [18 F] Fluorothymidine Positron Emission Tomography. *J Clin Oncol* 2011 ;29 :1701-1708.
77. Skoura E, Datseris IE, Platis I, Oikonomopoulos G, Syrigos KN. Role of Positron Emission Tomography in the Early Prediction of Response to Chemotherapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*, 2012 ;13(3) :181-7.
78. Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP, and Ball DL. The Utility of ¹⁸F-FDG PET for Suspected Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer after Potentially Curative Therapy: Impact on Management and Prognostic Stratification. *J Nucl Med* 2001 ;42 :1605-1613.
79. Hellwig D, Gröschel A, Graeter TP, Hellwig AP, Nestle U, Schäfers HJ, Sybrecht GW, Kirsch CM. Diagnostic performance and prognostic impact of FDG-PET in suspected recurrence of surgically treated non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006 ;33 :13-21.
80. Kanzaki R, Higashiyama M, Maeda J, Okami J, Hosoki T, Hasegawa Y, Takami M, Kodama K. Clinical value of F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer after potentially curative surgery: experience with patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010 ;10 :1009-1014.
81. Dubray B, Thureau S, Nkhali L, Modzelewski R, Doyeux K, Vera P. La radiothérapie assistée par l'imagerie nucléaire : les volumes cibles. *Médecine Nucléaire* 2013 ;37 :198-202.
82. Vanuytsel LJ, Vansteenkiste JF, Stroobants SG, De Leyn PR, De Wever W, Verbeken EK, Gatti GG, Huyskens DP, Kutcher GJ. The impact of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2000 ;55 :317-324.
83. Vera P, Bohn P, Edet-Sanson A, Salles A, Hapdey S, Gardin I, et al. Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with (1)(8)F-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with (1)(8)F-Fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with (1)(8)fluoro-misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) : a pilot study. *Radiother Oncol* 2011 ;98 :109-16.
84. Li L, Hu M, Zhu H, Zhao W, Yang G, Yu J. Comparison of ¹⁸F-Fluoroerythronitroimidazole and ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Prognostic Value in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2010 ;11(5) :335-340.
85. Subedi N, Scarsbrook A, Darby M, Korde K, Mc Shane P, Muers MF. The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung cancer* 2009 ;64 :301-307.

86. Schreyögg J, Weller J, Stargardt T, Herrmann K, Bluemel C, Dechow T, Glatting G, Krause B.J, Mottaghy F, Reske SN, and Buck AK. Cost-Effectiveness of Hybrid PET/CT for Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 2010 ;51 :1668-1675.
87. Ung Y, Gu C, Cline K, Sun A, MacRae RM, Wright JR, and al. An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): predictors of overall survival. *ASCO Meeting Abstracts* 2011 ;29 (15_suppl.) :7018.
88. Dinan MA, Curtis LH, Carpenter WR, Biddle AK, Abernethy AP, Patz Jr EF, et al. Stage migration, selection bias, and survival associated with the adoption of positron emission tomography among medicare beneficiaries with non-small-cell-lung cancer. *J Clin Oncol* 2012 ;30 :2275-30.
89. Cao JQ, Rodrigues GB, Louie AV, Zaric GS. Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Positron-Emission Tomography in Staging of Non-Small-Cell Lung Cancer and Management of Solitary Pulmonary Nodules. *Clin Lung Cancer* 2012 ;13(3) :161-70.
90. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel B.A, Lowe V.J, Lyman G.H, Coleman R.E, Wahl R, Paschold JC, Avril N, Einhorn LH, Suh WW, Samson D, Delbeke D, Gorman M, and Shields AF. Recommendations on the Use of ¹⁸F-FDG PET in Oncology. *J Nucl Med* 2008 ;49 :480-508.
91. Fisher R, Puztai L and Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer* 2013 ;108 :479-485.
92. Nelson DA, Tan TT, Rabson AB, Anderson D, Degenhardt K, and White E. Hypoxia and defective apoptosis drive genomic instability and tumorigenesis. *Genes Dev* 2004;18 :2095-2107.
93. Lunt SJ, Chaudary N, Hill RP. The tumor microenvironment and metastatic disease. *Clin Exp Metastasis* 2009 ;26 :19-34.
94. Rapisarda A, Melillo G. Role of the hypoxic tumor microenvironment in the resistance to anti-angiogenic therapies. *Drug Resist Updat* 2009 ;12 :74-80.
95. Asselin MC, O'Connor JPB, Boellaard R, Thacker NA, Jackson A. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *Eur J C* 2012 ;48 :447-455.
96. Eary JF, O'Sullivan F, O'Sullivan J, and Conrad EU. Spatial Heterogeneity in Sarcoma ¹⁸F-FDG Uptake as a Predictor of Patient Outcome. *J Nucl Med* 2008 ;49 :1973-1979.

97. Tixier F, Hatt M, Cheze-Le-Rest C, Le Pogam A, Corcos L, and Visvikis D. Reproducibility of Tumor Uptake Heterogeneity Characterization Through Textural Feature Analysis in ^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med* 2012 ; 23 :1-8.
98. Thibault G, Fertil B, Navarro C, Pereira S, Cau P, Levy N, Sequeira J and Mari JL. Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix. Application to Cell Nuclei Classification.
99. Pugachev A, Ruan S, Carlin S, Larson SM, Campa J, Ling CC, Humm JL. Dependence of FDG uptake on tumor microenvironment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ;62(2) :545-53.
100. Zhao S, Kuge Y, Mochizuki T, Takahashi T, Nakada K, Sato M, Takei T, and Tamaki N. Biologic Correlates of Intratumoral Heterogeneity in ^{18}F -FDG Distribution with Regional Expression of Glucose Transporters and Hexokinase-II in Experimental Tumor. *J Nucl Med* 2005 ;46 :675-682.
101. Tixier F, Cheze-Le-Rest C, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Petges JP, Corcos L, and Visvikis D. Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline ^{18}F -FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radio chemotherapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med* 2011 ;52 :369-378.
102. Cook GJ, Yip C, Siddique M, Goh V, Chicklore S, Roy A, Marsden P, Ahmad S, and Landau D. Are Pretreatment ^{18}F -FDG PET Tumor Textural Features in Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Response and Survival after Chemoradiotherapy? *J Nucl Med* 2013 ;54 :19-26.
103. Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte J-J, Mascaux C, Meert A-P, Roelandts M, Scherpereel A, Terrones Munoz V, and Sculier J-P, for the European Lung Cancer Working Party, and on behalf of the IASLC Lung Cancer Staging Project. Primary Tumor Standardized Uptake Value Measured on fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Is of Prognostic Value for Survival in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2010 ;5 :612-19.
104. Sachs S, Bilfinger T.V, Komaroff E, Franceschi D. Increased Standardized Uptake Value in the Primary Lesion Predicts Nodal or Distant Metastases at Presentation in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2005 ;6(5) :310-313.
105. Li M, Liu N, Hub M, Shi F, Yuan S, Zhang P, Fu Z, Yang G, Yu J. Relationship between primary tumor fluorodeoxyglucose uptake and nodal or distant metastases at presentation in T1 stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009 ;63 :383-386.

106. Lopez Guerra J.L, Gladish G, Komaki R, Gomez D, Zhuang Y, and Liao Z. Large decreases in Standardized Uptake Values after Definitive Radiation Are Associated with Better Survival of Patients with Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 2012 ;53 :225-233.
107. Um SW, Kim H, Koh WJ, Suh GY, Chung MP, Kwon OJ, Choi JY, Han J, Lee KS, and Kim J. Prognostic Value of ¹⁸F-FDG Uptake on Positron Emission Tomography in Patients with Pathologic Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2009 ;4 :1331-1336.
108. Goodgame B, Pillot GA, Yang Z, Shriki J, Meyers BF, Zoole J, Gao F, Patterson A , Siegel BA, and Govindan R. Prognostic Value of Preoperative Positron Emission Tomography in Resected Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2008 ;3 :130-134.
109. Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe KI, Kaji M, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Prognostic Significance of [¹⁸F] Fluorodeoxyglucose Uptake on Positron Emission Tomography in Patients With Pathologic Stage I Lung Adenocarcinoma. *Cancer* 2006 ; 107 :2468-73.
110. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi M, Seki H, Taki S, Tonami H and Tamamoto I. ¹⁸F-FDG Uptake as a Biologic Prognostic Factor for Recurrence in Patients with Surgically Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *J Nucl Med* 2002 ;43 :39-45.
111. Hanin FX, Lonneux M, Cornet J, Noirhomme P, Coulon C, Dixtèche J, Poncelet AJ. Prognostic value of FDG uptake in early stage non-small cell lung cancer. *Eur J cardio-Thorac Surg* 2008 ;33 :819-823.
112. Lee KH, Lee SH, Kim DW, Kang WJ, Chung JK, I'm SA, Kim TY, Kim YW, Bang YJ, and Hoe DS. High Fluorodeoxyglucose Uptake on Positron Emission Tomography in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer on Platinum-Based Combination Chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006 ;12(14) :4232-6.
113. Billè A, Okiror L, Skanjeti A, Errico L, Arena V, Penna D, Ardisson F, Pelosi E. The Prognostic Significance of Maximum Standardized Uptake Value of Primary Tumor in Surgically Treated Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Analysis of 413 Cases. *Clin Lung Cancer* 2013 ;14(2) :149-56.
114. de Jong WK, van der Heijden HFM, Pruijm J, Dalesio O, Oyen WJG, and Groen HJM. Prognostic Value of Different Metabolic Measurements with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Two-center Study. *J Thorac Oncol* 2007 ;2 :1007-1012.
115. Casali C, Cucca M, Rossi G, Barbieri F, Lacuzio L, Bagni B, Uliano M. The variation of prognostic significance of Maximum Standardized Uptake Value of [¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-

- glucose positron emission tomography in different histological subtypes and pathological stages of surgically resected Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Lung Cancer* 2010 ;69 :187-193.
116. Buvat I. : les limites du SUV. *Médecine Nucléaire* 2007 ;31 :165-172.
117. Ito T, Noguchi Y, Satoh S, Hayashi H, Inayama Y, Kitamura H. Expression of facilitative glucose transporter isoforms in lung carcinomas : its relation to histologic type, differentiation grade, and tumor stage. *Mod Pathol* 1998 ;11 :437-443.
118. Agarwal M, Brahmanday G, Bajaj SK, Ravikrishnan KP, Wong CY : Revisiting the prognostic value of preoperative (18) F-fluoro-2-deoxyglucose ((18)F-FDG) positron emission tomography (PET) in early-stage (I & II) non-small cell lung cancers (NSCLC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 ;37 :691-8.
119. Lee P, Bazan JG, Lavori PW, Weerasuriya DK, Quon A, Le GT, Wakelee HA, Graves EE, Loo BW. Metabolic Tumor Volume is an Independent Prognostic Factor in Patients Treated Definitively for Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* 2012 ;13(1) :52-8.
120. Chen HH, Chiu NT, Su WC, Guo HR, Lee BF. Prognostic Value of Whole-Body Total Lesion Glycolysis at Pretreatment FDG PET/CT in Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology* 2012 ; 264(2) :559-66.
121. Hyun SH, Choi JY, Kim K, Kim J, Shim YM, Um SW, Kim H, Lee KH, and Kim BT. Volume-Based Parameters of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Improve Outcome Prediction in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer after Surgical Resection. *Ann Surg* 2013 ;257(2) :364-70.
122. Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, et al. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *Eur Radiol* 2012 ; 22 :796-802.
123. Al-Kadi OS, Watson D. Textural analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor CE CT images. *IEEE Trans Biomed Eng* 2008 ;55 :1822-1830.
124. Ganeshan B, Abaleke S, Young RC, et al. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence of a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging* 2010 ;10 :137-143.
125. Ganeshan B, Goh V, Mandeville H, et al. CT of non-small cell lung cancer: Histopathologic correlates for texture parameters. *Radiology* 2013 ;266(1) :326-36.
126. Amadeus M, King R. textural features corresponding to textural properties. *IEEE Trans Sits Man Cybern* 1989 ;19 :1264-1274.

XVII. TABLE DES ANNEXES

Annexe 1 : Score de performance OMS

Activité	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie	0
Activité physique diminuée, mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins de 50% du temps.	2
Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps.	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence	4

XVIII. LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Cartographie ganglionnaire médiastinale de l'IALSC

Figure 2 : La molécule de ^{18}F FDG ([^{18}F]- FluoroDéoxyGlucose)

Figure 3 : Métabolisme du Glucose

Figure 4 : Métabolisme du ^{18}F -FDG

Figure 5 : Différence de métabolisme entre une cellule normale et une cellule néoplasique.

Figure 6 : désintégration du positon et réaction d'annihilation

Figure 7 : Détection des photons d'annihilation

Figure 8 : Les différents types de coïncidences en TEP

Figure 9 : Images sans (à gauche) et avec (à droite) correction d'atténuation

Figure 10 : Images TDM (à gauche), images de TEP (au centre), images de fusion (à droite)

Figure 11 : Localisation du lieu d'annihilation avec principe du Temps de Vol

Figure 12 : Impact du Temps de Vol

Figure 13 et 14 : Méthodes de ligne de partages des eaux

Figure 15 : Les différents volumes en radiothérapie

Figure 16 : Coupe coronale de la TEP-TDM au FDG d'un patient présentant un CBPNPC avec nécrose centrale (Orlhac 2012).

Figure 17 : TEP-TDM au ^{18}F -FDG Corps entier (A), segmentation tumorale (B), réorganisation en fonction de l'intensité des voxels (C) permettant l'extraction de différents paramètres (D) en analysant des voxels consécutifs dans une direction (avec la matrice de co-occurrence) (a), des voxels de même intensité (b), des différences entre des voxels et leurs voisins (c), et des zones de voxels ayant la même intensité (d).

Figure 18 : Exemples de paramètres extraits de la tumeur sous forme de 4 valeurs : 3 paramètres globaux utilisant l'histogramme d'intensité, 2 paramètres régionaux utilisant les matrices 4 et 2 paramètres locaux utilisant la matrice 1.

Figure 19 : Exemple de calcul d'une matrice de co-occurrence pour une image de 4 x 4 avec 4 niveaux de gris et un déplacement de vecteur (0,1).

Table 20 : Impact du stade tumoral sur la survie globale.

Table 21 : Impact de l'inhomogénéité sur la survie globale.

Table 22 : Impact du MATV sur la survie sans progression.

Table 23 : Prédiction de la survie sans progression et déviation standard.

XIX. LISTE DES TABLES

Table 1 : Evolution de l'incidence du cancer du poumon de 1980 à 2005 selon le sexe.
Projections pour l'année 2010.

Table 2 : Nouvelle classification TNM proposée par l'IASLC staging project.

Table 3 : Nouvelle classification par stade proposée par l'IASLC staging project
(regroupements par stades).

Table 4 : Décroissance radioactive du ^{18}F -FDG.

Table 5 : Radio-isotopes émetteurs de β^+ .

Table 6 : Recommandations du TEP-TDM au ^{18}F -FDG en oncologie thoracique.

Table 7 : Flow Chart de la population étudiée.

Table 8 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients.

Table 9 : Traitements en fonction du stade tumoral.

Table 10 : Nombre de récurrence et de décès en fonction du traitement, du type histologique et du stade tumoral.

Table 8 : Facteurs testés en analyse uni variée et survie globale.

Table 9 : Facteurs testés en analyse uni variée et survie sans progression.

Table 11 : Agrément inter observateur pour l'analyse visuelle de l'hétérogénéité. 1 = tumeur homogène, 2 = tumeur intermédiaire, 3 = tumeur hétérogène.

Table 12 : Comparaison de l'analyse visuelle de l'hétérogénéité (2observateurs) et des paramètres de texture : seuils de significativité pour les différents paramètres étudiés (valeur de $p < 0.05$)

Table 13 : Corrélation entre l'inhomogénéité et l'appréciation visuelle de l'hétérogénéité : résultats obtenus par l'observateur n°1.

Table 14 : Analyse ROC des paramètres étudiés pour la survie globale.

Table 15 : Prédiction de la survie globale : test de logrank.

Table 16 : Analyse ROC des paramètres étudiés pour la survie sans progression.

Table 17 : Prédiction de la survie sans progression : test de logrank.

XX. LEXIQUE

Boost : en radiothérapie, complément de dose sur un volume cible défini préalablement.

Incidence : nombre de nouveaux cas d'une maladie donnée survenue dans une population pendant une période définie.

Mortalité : nombre de décès due à une maladie survenue dans une population pendant une période définie.

Prévalence : nombre de cas d'une maladie donnée présents à un moment donné dans une population.

Risque Relatif : Risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à un autre groupe.

Sensibilité : en statistique, la sensibilité d'un test ou d'un examen diagnostique est sa capacité à donner un résultat positif lorsque la maladie est présente.

Spécificité : en statistique, la spécificité d'un test ou d'un examen diagnostique est sa capacité à donner un résultat positif lorsque la maladie n'est pas présente.

Staging : détermination du stade d'une maladie cancéreuse.

Valeur prédictive négative : probabilité que la maladie soit absente lorsque le test ou l'examen est négatif.

Valeur prédictive positive : probabilité que la maladie soit présente lorsque le test ou l'examen est positif.

XXI. LISTE DES ABREVIATIONS

AFB : Bronchoscopie par auto-fluorescence

AUC : Aire sous la courbe

BTV : Biological Target Volume = Volume cible biologique

CBPNPC : Carcinome broncho-pulmonaire non à petites cellules

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIS : Carcinome in Situ

CTV : Clinical Target Volume = Volume cible clinique

CYP : Cytochrome P

DLCO : Diffusion libre du monoxyde de carbone

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

FDG: Fluorodéoxyglucose

FLAB: Fuzzy Locally Adaptative Bayesian

FLT : Fluoro-thymidine

FN : Faux négatif

FP : Faux positif

GTV : Gross Tumor Volume

Gy : Gray

HAA : Hyperplasie Adénomateuse Atypique

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HDICNEP : Hyperplasie Diffuse Idiopathique de Cellules Neuroendocrines Pulmonaires

HR: Hazard Ratio

kV: kiloVolt

IALT: The International Adjuvant Lung Cancer Trial

IC : Intervalle de confiance

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire

MATV : volume tumoral métaboliquement actif

MBq : Méga Becquerel

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymerase Chain Reaction

PERCIST: Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumor

PTV : Planification Target Volume = Volume cible de planification

PS: Performance Status

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROI : Regions of interest

RR : Risque Relatif

Se : Sensibilité

Spe: Spécificité

SUL: Standard Uptake Lean Body Mass

SUV: Standardized Uptake Value

Sv: Sievert

TAP: Thorax, Abdomen, Pelvis

TDM: Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TLG: Total Lesion Glycolysis

TNM: Tumor, Node, Metastases

TOF: Time of Flight

UH: Unité Hounsfield

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VEMS : Volume Expiratoire Maximale par Seconde

VP : Vrai positif

VPN : Valeur Prédictive négative

VN : Vrai négatif

VPP : Valeur prédictive positive

VTM : volume tumoral métabolique

RESUME

Valeur pronostique de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules non métastatiques : apport de paramètres avancés.

Objectif : La distribution du ¹⁸F-FDG au sein d'une lésion tumorale est un paramètre envisagé depuis peu pour caractériser les lésions en TEP. Plusieurs études ont montré son intérêt pronostique dans différents modèles tumoraux. L'objectif de cette étude est de comparer dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules non métastatiques (CBPNPC) la valeur pronostique des facteurs clinico-biologiques usuels et les paramètres dérivés de l'imagerie TEP tels que le volume, l'intensité de fixation et l'hétérogénéité de fixation qu'elle soit appréciée visuellement ou caractérisée avec l'analyse de texture.

Matériels et méthodes : 122 patients atteints d'un CBPNPC de stade I à III ont été inclus dans une étude rétrospective de 2008 à 2011 (92 hommes, 30 femmes, âge moyen : 66 ans). Tous les patients avaient bénéficié d'une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG avant traitement dans le cadre du bilan d'extension. Après le traitement initial, les patients ont été suivis régulièrement de façon usuelle. L'apport pronostique en termes de survie sans progression et de survie globale de 6 paramètres quantitatifs d'hétérogénéité, du SUV max, du volume tumoral métabolique actif (MATV) et du Total Lesion Glycolysis (TLG) a été évalué. L'hétérogénéité a été également appréciée visuellement en aveugle par deux observateurs, en utilisant 3 classes : distribution homogène, intermédiaire et hétérogène.

Résultats : L'analyse multi variée montre que le stade TNM ($p=0,01$) est un facteur prédictif indépendant de la survie globale et sans progression. Certains paramètres d'hétérogénéité quantitative (la déviation standard et l'inhomogénéité) ainsi que le volume tumoral métabolique actif et le TLG sont également prédictifs de la survie et tendent même à être des facteurs pronostiques indépendants. Il existe par ailleurs une bonne concordance inter-observateur pour l'analyse visuelle de l'hétérogénéité tumorale avec une valeur de Kappa pondéré de 0.683. Cette analyse visuelle est également bien corrélée à l'analyse quantitative de la texture des images, mais sa valeur pronostique reste limitée.

Conclusion : L'hétérogénéité de la distribution intra tumorale du ¹⁸F-FDG en TEP-TDM semble être un facteur pronostique prometteur chez les patients atteints d'un CBPNPC de stade I à III. Son appréciation visuelle semble moins pertinente que l'analyse de texture pour prédire le devenir des patients.

Mots clés : TEP-TDM ; ¹⁸F-FDG ; Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ; Pronostic; SUV max ; Volume tumoral métabolique actif; Total Lesion Glycolysis; Hétérogénéité quantitative et visuelle ; Texture.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses
! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Valeur pronostique de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules non métastatiques : apport de paramètres avancés.

Objectif : La distribution du ¹⁸F-FDG au sein d'une lésion tumorale est un paramètre envisagé depuis peu pour caractériser les lésions en TEP. Plusieurs études ont montré son intérêt pronostique dans différents modèles tumoraux. L'objectif de cette étude est de comparer dans les cancers broncho-pulmonaires non à petites cellules non métastatiques (CBPNPC) la valeur pronostique des facteurs clinico-biologiques usuels et les paramètres dérivés de l'imagerie TEP tels que le volume, l'intensité de fixation et l'hétérogénéité de fixation qu'elle soit appréciée visuellement ou caractérisée avec l'analyse de texture.

Matériels et méthodes : 122 patients atteints d'un CBPNPC de stade I à III ont été inclus dans une étude rétrospective de 2008 à 2011 (92 hommes, 30 femmes, âge moyen : 66 ans). Tous les patients avaient bénéficié d'une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG avant traitement dans le cadre du bilan d'extension. Après le traitement initial, les patients ont été suivis régulièrement de façon usuelle. L'apport pronostique en termes de survie sans progression et de survie globale de 6 paramètres quantitatifs d'hétérogénéité, du SUV max, du volume tumoral métabolique actif (MATV) et du Total Lesion Glycolysis (TLG) a été évalué. L'hétérogénéité a été également appréciée visuellement en aveugle par deux observateurs, en utilisant 3 classes : distribution homogène, intermédiaire et hétérogène.

Résultats : L'analyse multi variée montre que le stade TNM ($p=0,01$) est un facteur prédictif indépendant de la survie globale et sans progression. Certains paramètres d'hétérogénéité quantitative (la déviation standard et l'inhomogénéité) ainsi que le volume tumoral métabolique actif et le TLG sont également prédictifs de la survie et tendent même à être des facteurs pronostiques indépendants. Il existe par ailleurs une bonne concordance inter-observateur pour l'analyse visuelle de l'hétérogénéité tumorale avec une valeur de Kappa pondéré de 0.683. Cette analyse visuelle est également bien corrélée à l'analyse quantitative de la texture des images, mais sa valeur pronostique reste limitée.

Conclusion : L'hétérogénéité de la distribution intra tumorale du ¹⁸F-FDG en TEP-TDM semble être un facteur pronostique prometteur chez les patients atteints d'un CBPNPC de stade I à III. Son appréciation visuelle semble moins pertinente que l'analyse de texture pour prédire le devenir des patients.

Mots clés : TEP-TDM ; ¹⁸F-FDG ; Cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules ; Pronostic; SUV max ; Volume tumoral métabolique actif; Total Lesion Glycolysis; Hétérogénéité quantitative et visuelle ; Texture.