



HAL
open science

Tomographie par émission de positons au 18F-fluorodesoxyglucose et carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures réfractaire au traitement

Ronan Abgral

► **To cite this version:**

Ronan Abgral. Tomographie par émission de positons au 18F-fluorodesoxyglucose et carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures réfractaire au traitement. Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale - Brest, 2013. Français. NNT : 2013BRES0020 . tel-00952418

HAL Id: tel-00952418

<https://theses.hal.science/tel-00952418>

Submitted on 26 Feb 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE / UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne

pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

Mention : Biologie-Santé

École Doctorale SICMA

présentée par

Ronan ABGRAL

Préparée au laboratoire GETBO, EA 3878

Tomographie par émission de positons au
 ^{18}F -Fluorodesoxyglucose et carcinome
épidermoïde des voies aéro-digestives
supérieures réfractaire au traitement

Thèse soutenue le 14 Novembre 2013

devant le jury composé de :

M. le Professeur Pierre VERA

PU-PH, Université de Rouen / *président*

Mme. le Professeur Françoise KRAEBER-BODERE

PU-PH, Université de Nantes / *rapporteur*

M. le Professeur Jean-Philippe VUILLEZ

PU-PH, Université de Grenoble / *rapporteur*

M. le Professeur Pierre-Yves SALAÜN

PU-PH, Université de Bretagne Occidentale / *directeur*

M. le Professeur Rémi MARIANOWSKI

PU-PH, Université de Bretagne Occidentale / *examineur*

M. le Professeur Olivier MALARD

PU-PH, Université de Nantes / *examineur*

**Tomographie par émission de positons au ^{18}F -Fluorodesoxyglucose
et carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures
réfractaire au traitement.**

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierre Vera,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Soyez assuré de ma respectueuse considération.

Au Professeur Jean-Philippe Vuillez,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être rapporteur de ce travail.

Veillez accepter mes remerciements et soyez assuré de mon respect et ma gratitude.

Au Professeur Françoise Kraeber-Bodéré,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être rapporteur de ce travail.

Trouve ici le témoignage de mon plus profond respect et de mon amitié.

Au Professeur Rémi Marianowski,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

Veillez accepter mes remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail tout au long de notre collaboration.

Au Professeur Olivier Malard,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde considération.

Au Professeur Pierre-Yves Salaün,

Je te serai toujours reconnaissant pour ton investissement dans ce travail et la confiance que tu m'as accordée.

Merci pour tes conseils, ta disponibilité et ta rigueur scientifique.

Trouve ici le témoignage de mon amitié.

A l'ensemble du personnel médical et paramédical du service de Médecine Nucléaire et Biophysique du CHRU de Brest.

A mes confrères ORL.

A tous mes amis.

A ma belle-famille.

A ma famille, notamment ma sœur Maëlig, mon frère Yann, ma mère Marie-Claire et mon père André.

A ma femme Cécile, ma fille Apolline et mon fils Baptiste.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	7
INTRODUCTION	11
CHAPITRE 1. ETAT DE L'ART	14
A- CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VADS	
I- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	
1. Cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx	
2. Cancers du larynx	
3. Conclusion	
II- FACTEURS PRONOSTIQUES	
1. Facteurs cliniques	
2. Facteurs anatomo-pathologiques	
3. Facteurs biologiques	
4. Facteurs moléculaires	
5. Etat général	
6. Thérapeutique	
B- TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS ET CARCINOMES DES VADS	
I- RECOMMANDATIONS	
1. Diagnostic de tumeur primitive	
2. Adénopathie cervicale sans porte d'entrée	
3. Bilan d'extension	
4. Recherche de récurrence	
5. Intérêt pronostique et évaluation thérapeutique	
II- PERSPECTIVES	
1. Planification de traitement en radiothérapie	
2. Nouveaux traceurs	
CHAPITRE 2. OBJECTIFS DE LA THESE	59

A- PERFORMANCE DE LA TEP-TDM AU FDG DANS LA SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DE LA RECIDIVE OCCULTE DES CARCINOMES DES VADS

1. Rationnel
2. Objectifs
3. Matériels et méthodes
4. Résultats
5. Discussion
6. Article

B- INTERET DE L'EVALUATION THERAPEUTIQUE INTERMEDIAIRE DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES DES VADS PAR TEP-TDM AU FDG : CIBLAGE DES PATIENTS REFRACTAIRES PRECOCES

1. Rationnel
2. Objectif
3. Matériels et méthodes
4. Résultats
5. Discussion
6. Article

C- VALEUR PRONOSTIQUE TEP-TDM AU FDG PRE-THERAPEUTIQUE DES CE DES VADS POUR CIBLAGE PRECOCE DES POPULATIONS A RISQUE DE RECIDIVE : UTILISATION DE PARAMETRES VOLUMETRIQUES

1. Rationnel
2. Objectif
3. Matériels et méthodes
4. Résultats
5. Discussion
6. Article

D- VALEUR PRONOSTIQUE TEP-TDM AU FDG PRE-THERAPEUTIQUE DES CE DES VADS POUR CIBLAGE PRECOCE DES POPULATIONS A RISQUE DE RECIDIVE : UTILISATION DE PARAMETRES CINETIQUES

1. Rationnel
2. Objectifs
3. Matériels et méthodes
4. Résultats
5. Discussion
6. Article

CHAPITRE 4. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

127

A- SURVEILLANCE

1. Résultats
2. Conclusion

B- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE ET EVALUATION INTERMEDIAIRE

1. Titre
2. Rationnel
3. Objectifs
4. Critère de jugement
5. Population
6. Design
7. Inclusions
8. Bénéfices escomptés pour le patient et la santé publique
9. Originalité

CONCLUSION

140

BIBLIOGRAPHIE

142

ANNEXES

163

INTRODUCTION

Les carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont des tumeurs de forte incidence en France (environ 16000 nouveaux cas par an) [Belot et al. 2005]. Cette pathologie reste un enjeu majeur de santé publique nationale puisque son pronostic reste sombre (environ 5400 décès par an) [Belot et al. 2005], notamment parce qu'environ 2/3 des patients présentent une pathologie localement avancée au moment du diagnostic [Haas et al. 2001]. Le taux de récurrence loco-régionale reste de plus particulièrement élevé (40% des patients) [Ang et al. 2001], apparaissant pour 2/3 des cas dans les 2 ans après la fin du traitement [Leemans et al. 1994], avec cependant une mise en évidence est en général tardive à un stade évolué symptomatique, limitant les possibilités thérapeutiques.

Il paraît donc extrêmement important de trouver un moyen de dépistage précoce des patients réfractaires au traitement et de rechercher des facteurs pronostiques préthérapeutiques pertinents permettant de cibler une population à risque de récurrence et de proposer un suivi adapté. Ces enjeux s'inscrivent dans un objectif d'optimisation des méthodes de surveillance des patients pour notamment diagnostiquer au stade préclinique la récurrence et dans une volonté de proposition d'une médecine personnalisée en cancérologie.

Or, à ce jour aucune stratégie validée n'est en mesure de sélectionner précocement les patients à risque de récurrence, réfractaires au traitement ou de diagnostiquer les lésions récurrentes au stade asymptomatique. Ce ciblage de population à risque reste un enjeu primordial en cancérologie ORL que ce soit lors du bilan pré-thérapeutique, de l'évaluation thérapeutique intermédiaire ou pendant la surveillance systématique.

Caractériser au mieux la cellule tumorale et son environnement sur un plan biologique avant traitement est ainsi un premier axe de recherche. La tomographie par émission de positons (TEP-TDM) au fluorodesoxyglucose (FDG) est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant de caractériser le métabolisme d'une tumeur. Son intérêt pronostique a déjà été démontré puisque l'outil semi-quantitatif d'interprétation de la fixation tumorale SUV (Standardized Uptake Value) maximal mesuré lors du bilan initial est un indicateur de survie, mais son seuil d'intérêt n'est pas encore clairement fixé, variant de 4 à 10 dans les différentes séries [Halfpenny et al. 2002, Allal et al. 2002], établi à 7 selon une étude de notre équipe [Querellou et al. 2012]. D'autres index semi-quantitatifs, notamment les paramètres volumétriques comme le MTV (Metabolic Tumor Volume) ou l'étude de la cinétique de captation intra-tumorale du FDG à partir d'acquisition dynamique (dTEP) ou par méthode en deux points (DTP ou dual time point) sont ainsi en cours d'évaluation pronostique dans le cadre des cancers solides et semblent ouvrir à des perspectives intéressantes pour prédire le suivi évolutif de la pathologie [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2010, Houseni et al. 2010, Van der Wiele et al. 2013].

Mieux connaître le comportement de ce type de cellule tumorale au cours du traitement est par ailleurs devenu essentiel et constitue une approche différente en apportant des renseignements complémentaires sur sa réponse précoce à une thérapeutique. Ainsi, l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle par TEP-FDG a logiquement évolué vers l'évaluation de l'effet anti-tumoral des traitements anticancéreux, en raison de la corrélation entre la fixation de ce traceur métabolique et le nombre de cellules malignes viables [Smith et al. 1998]. L'impact de la TEP-FDG pour l'évaluation de fin de traitement par radiochimiothérapie concomitante des carcinomes des VADS a déjà été démontré [Greven et al. 1994, Ryan et al. 2005]. Néanmoins, la réalisation de l'examen TEP-FDG en évaluation thérapeutique intermédiaire a été moins étudiée [Hentschel et al. 2011], mais semble être un indicateur d'efficacité constituant un facteur prédictif de la survie globale.

Optimiser la stratégie de surveillance de ce type de tumeur est également nécessaire et reste un véritable challenge pour la détection des récives tumorales, rendue délicate en raison des remaniements tissulaires post-thérapeutiques. En effet, la stratégie de surveillance recommandée, incluant des examens cliniques répétitifs lors des 2 premières années et sans réel consensus pour la réalisation systématique d'examens d'imagerie [Barry et al. 2009], est insuffisante pour la recherche de récive à un stade très précoce. Ainsi, notre équipe a précédemment montré sur une série rétrospective de 30 patients que la TEP-FDG avait un intérêt pour le diagnostic de récive occulte après traitement des CE des VADS [Salaün et al. 2007]. Le délai optimal de réalisation systématique de la TEP dans la surveillance reste cependant à déterminer ; de manière idéale, il doit permettre une détection efficace et la plus précoce possible de la récive sans être trop limité par les remaniements inflammatoires post-thérapeutiques immédiats.

Ces différents enjeux nous ont amené à la réalisation de ce travail de thèse qui s'est intéressé à la fois à la performance de la TEP-TDM au FDG pour le diagnostic de la récive occulte lors de la surveillance post-thérapeutique des carcinomes des VADS, à son impact en évaluation thérapeutique intermédiaire pour le ciblage précoce des patients réfractaires au traitement et à son intérêt pronostique lors du bilan initial pour sélection d'une population à risque de récive.

CHAPITRE 1. ETAT DE L'ART

A- CARCINOMES EPIDERMOIDES DES VADS

I- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

L'InVS (Institut de Veille Sanitaire) en collaboration avec l'INCa (Institut National du Cancer) a étudié à l'aide du réseau français des registres du cancer FRANCIM et de l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) l'incidence et la mortalité des cancers des voies aéro-digestives supérieures en France [Belot et al. 2008]. Les dernières données observées datent de 2005 ; néanmoins, des projections et estimations nationales pour 2010 ont été modélisées par le service de biostatistique des Hospices Civiles de Lyon. Un rapport actualisé des données épidémiologique est par ailleurs attendu courant de l'année 2013.



<http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/>

Dans le cadre du plan régional de santé publique de l'ARS (Agence Régionale de Santé), l'ORSB (Observatoire Régional de Santé Bretagne) en collaboration avec le conseil régional a réalisé un atlas de mortalité CIRCE (Cancer Inégalités Régionales Cantonales et Environnement).



http://orsbretagne.typepad.fr/ors_bretagne/cancer/

Dans ces différents rapports, cancers des lèvres, de la bouche, du pharynx et cancers du larynx sont étudiés séparément. Cette classification est reprise dans ce chapitre.

1. Cancers des lèvres, de la bouche et du pharynx

a. Incidence et mortalité globale en 2005

Avec 12 270 nouveaux cas estimés en 2005 dont 78 % survenant chez l'homme, les cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx se situent au 5^{ème} rang des 25 localisations examinées par le réseau. Ils représentent 3,8 % de l'ensemble des cancers incidents et se situent, par leur fréquence, au 4^{ème} rang chez l'homme et au 11^{ème} rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sont de 21,8 chez l'homme et de 5,2 chez la femme : le sex-ratio est de 4,2.

Avec 4 000 décès, dont 82 % chez l'homme, ce cancer se situe au 10^{ème} rang des décès par cancer et il représente 2,7 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont respectivement, chez l'homme et la femme, de 7,2 et 1,2 (tableau 1).

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	32,2	30,0	21,8	9531
	Femme	8,8	7,1	5,2	2739
Mortalité	Homme	11,0	10,1	7,2	3264
	Femme	2,4	1,8	1,2	736

Tableau 1. Incidence et mortalité globale des cancers des lèvres, bouche et pharynx en France en 2005.

i. Analyse par classe d'âge

La survenue des cancers de la lèvre, de la bouche, du pharynx est tardive : près de 90% des nouveaux cas estimés sont diagnostiqués au-delà de 49 ans (figure 1). En 2005, l'âge moyen au diagnostic est estimé à 63 ans chez l'homme et chez la femme.

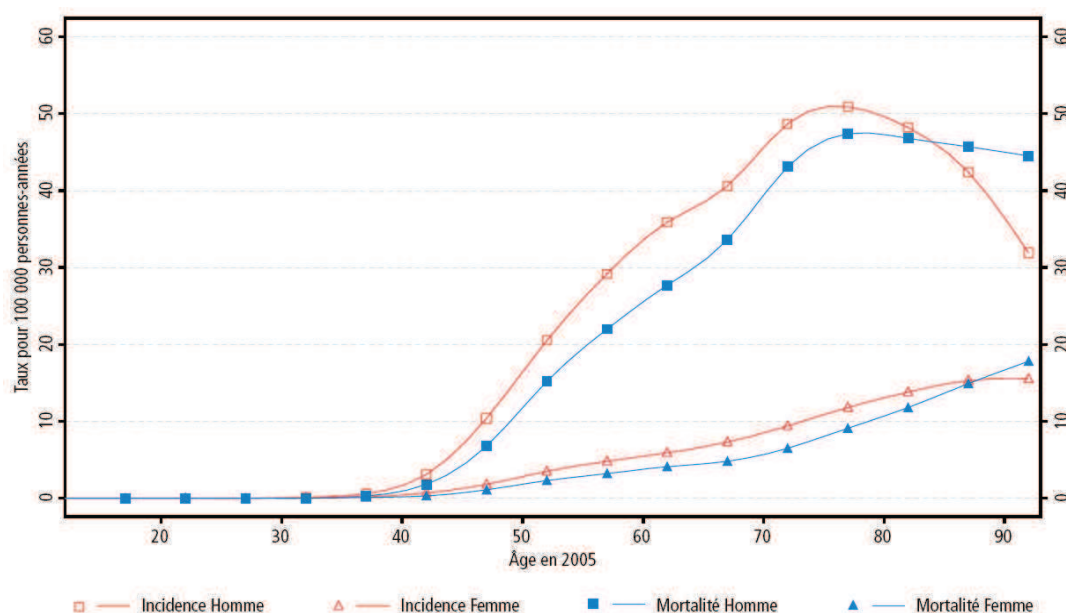


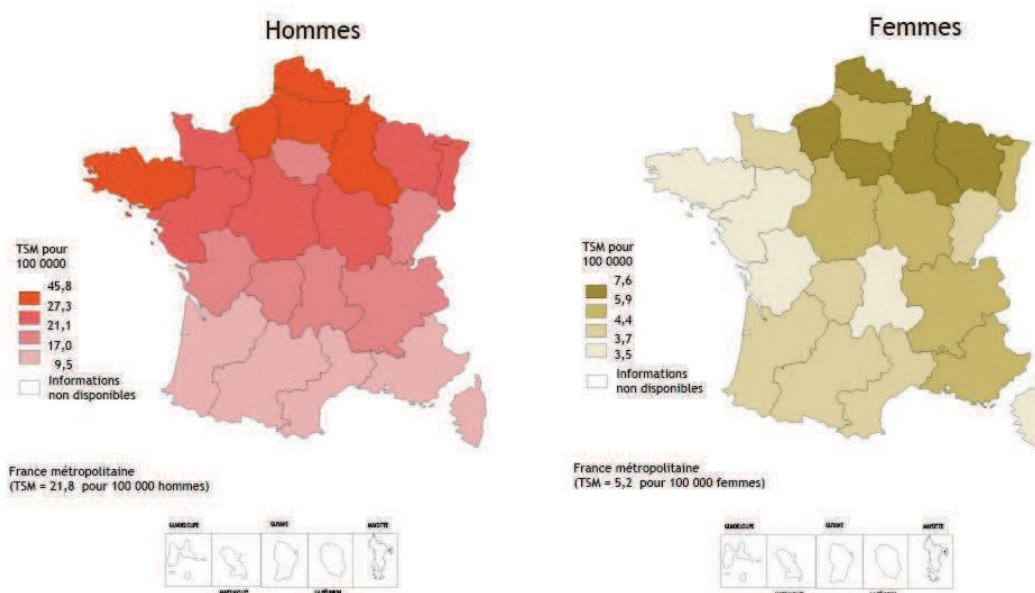
Figure 1. Incidence et mortalité par âge des cancers des lèvres, bouche et pharynx en France en 2005.

ii. Analyse géographique

1. En France

Chez l'homme, la part des cancers de la lèvre, de la cavité orale et du pharynx par rapport à l'ensemble des cancers diminue entre 1980 et 2005 dans toutes les régions, passant en moyenne de 12,5 % à 5,8 %. En 2005, les régions Midi-Pyrénées et Provence-Alpes-Côte d'Azur ont l'incidence la plus basse et les régions Bretagne et Nord-Pas-de-Calais l'incidence la plus élevée. Les taux régionaux d'incidence standardisés à la population mondiale estimés en 2005 pour les cancers de la lèvre, de la cavité orale et du pharynx varient chez l'homme, entre 9,5 et 45,8 pour 100 000.

Chez la femme, les taux régionaux d'incidence standardisés à la population mondiale varient en 2005 selon les régions entre 3,5 et 7,6 pour 100 000. Les résultats ne peuvent être interprétés en raison du faible nombre de cas (*figure 2*).



Chez l'homme, les taux de mortalité (standardisés monde) pour les cancers de la lèvre, de la bouche et du pharynx varient entre 4,4 pour 100 000 en Midi-Pyrénées et 13,4 pour 100 000 dans le Nord-Pas-de-Calais. Les régions du Nord, mis à part l'Alsace, sont les plus touchées. Les régions Alsace, Aquitaine, Auvergne, Languedoc-Roussillon, Midi-Pyrénées, PACA et Rhône-Alpes présentent une sous-mortalité significative.

Chez la femme, les taux régionaux (standardisés monde) varient entre 0,9 pour 100 000 en Franche-Comté, Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes et 1,8 pour 100 000 dans le Nord-Pas-de-Calais. Les régions les plus touchées sont : le Nord-Pas-de-Calais, la Lorraine, la Picardie et la Bourgogne. Les régions Poitou-Charentes, Rhône-Alpes, Pays de la Loire, Midi-Pyrénées et Languedoc Roussillon présentent une sous-mortalité significative (*figure 3*).

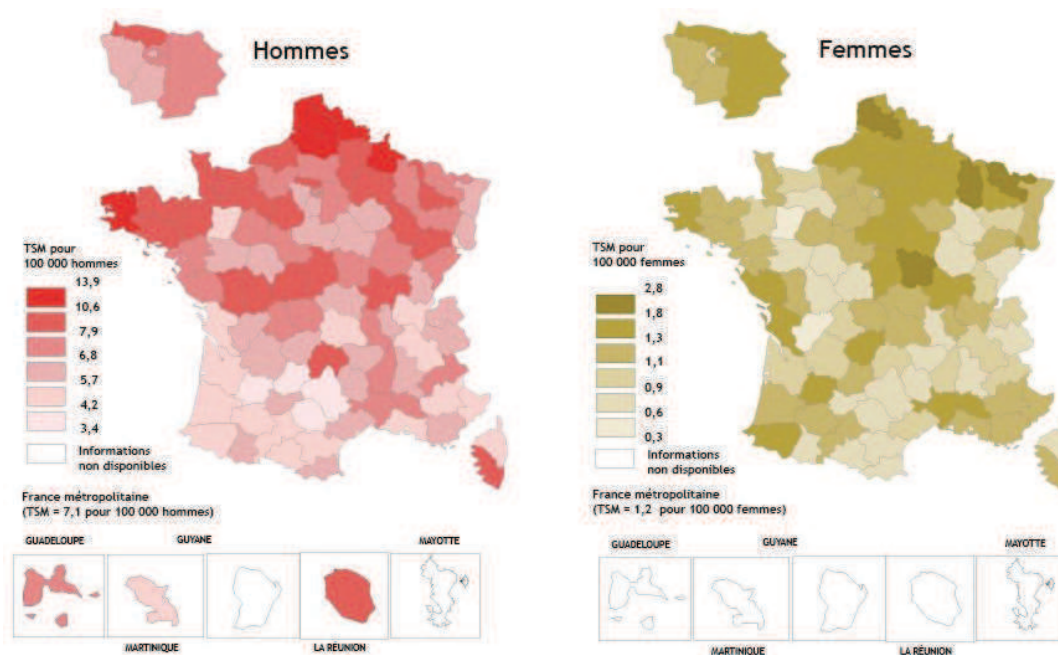


Figure 3. Mortalité par régions françaises des cancers des lèvres, bouche et pharynx en 2005.

2. En Bretagne

En termes d'incidence, le nombre de nouveaux cas de cancers de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx survenus en 2005 parmi les hommes bretons peut être estimé à plus de 700 (soit un taux de 30,7 cas pour 100 000 hommes). Le taux en France s'élève à 21,8 nouveaux cas pour 100 000 hommes. Si l'incidence de ces cancers est nettement supérieure chez les hommes bretons qu'en moyenne nationale, la tendance évolutive dans la région entre 1990 et 2005 est similaire à celle observée pour la France métropolitaine, soit une baisse de l'incidence de -43%.

A contrario des hommes bretons, la situation des femmes bretonnes est plus favorable que celle de leurs homologues françaises puisque leur taux d'incidence est inférieur à la moyenne nationale (3,5 cas pour 100 000 bretonnes contre 5,2 cas pour les françaises en 2005). Par ailleurs, la progression de l'incidence féminine est moindre dans la région par rapport à celle enregistrée chez les femmes françaises, respectivement +7% vs +30% (tableau 2).

Lèvre, Bouche, pharynx		Hommes		Femmes	
		Bretagne	France métropolitaine	Bretagne	France métropolitaine
1990	Nombre*	946	13 032	83	1 780
	Taux**	53,8	37,8	3,3	4,0
2000	Nombre*	824	11 300	98	2 360
	Taux**	40	28,2	3,4	4,8
2005	Nombre*	701	9 531	110	2 739
	Taux**	30,7	21,8	3,5	5,2

Tableau 2. Évolution de l'incidence des cancers des lèvres, bouche et pharynx entre 1990 et 2005.

En ce qui concerne les hommes, la Bretagne est au second rang des régions françaises avec un taux standardisé de mortalité par tumeurs malignes des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx était de 11,2 décès annuels pour 100 000 hommes soit en moyenne 130 décès par an (4,9% des décès par cancer). Le taux le plus important se retrouve dans le Finistère avec 13/100 000 (*figure 4*).

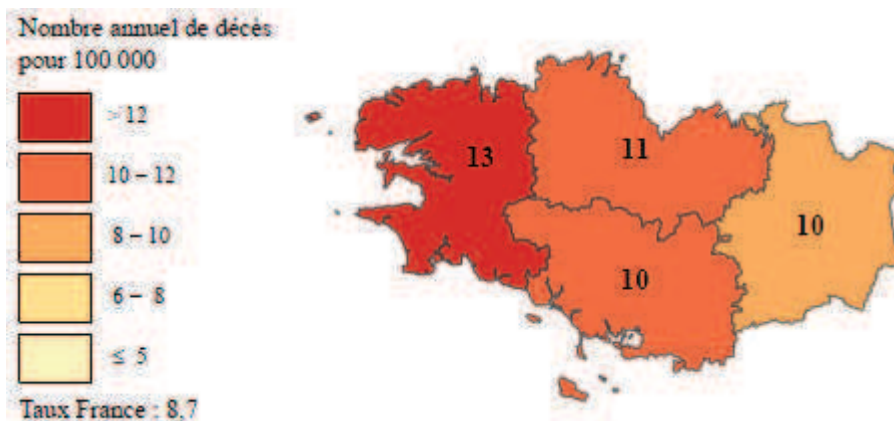


Figure 4. Taux de mortalité annuel par départements en Bretagne des cancers des lèvres, bouche et pharynx (pour les hommes).

Contrairement aux hommes, la mortalité féminine en Bretagne occupe une position intermédiaire, proche de la moyenne nationale avec un taux standardisé égal à 1,27 décès annuels pour 100 000 femmes, soit en moyenne 10 décès annuels (1,2% des décès par cancer féminins). Le taux le plus important se retrouve dans le Finistère avec 1,5/100 000 (*figure 5*).

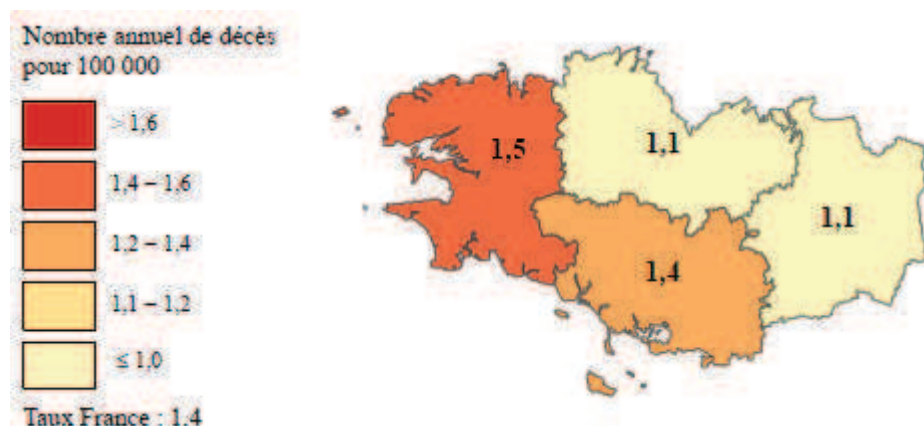


Figure 5. Taux de mortalité annuel par départements en Bretagne des cancers des lèvres, bouche et pharynx (pour les femmes).

b. Projections et estimations 2010

Les estimations et projections d'incidence et mortalité des cancers des lèvres, de la bouche, du pharynx sont présentées dans le *tableau 3* et la *figure 6*.

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux std monde	Nombre de décès	Taux std monde	Nombre de cas	Taux std monde	Nombre de décès	Taux std monde
7920	16.6	2650	5.3	3087	5.4	717	1.1

Tableau 3. Nombre de cas et de décès et taux correspondants (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) chez l'homme et chez la femme pour l'année 2010 en France.

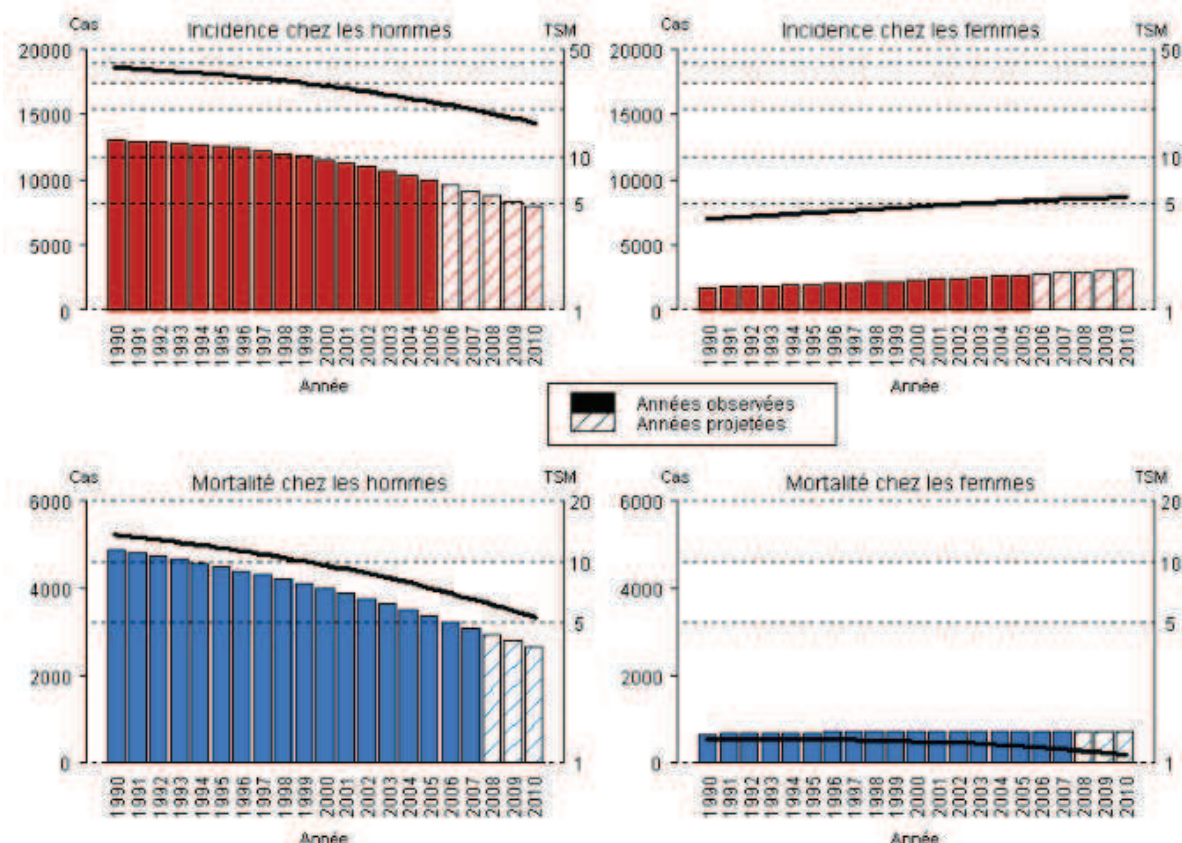


Figure 6. Évolution du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez l'homme et chez la femme de 1990 à 2010 en France.

2. Cancers du larynx

a. Incidence et mortalité globale en 2005

Avec 3 735 nouveaux cas estimés en 2005, dont 87 % survenant chez l'homme, le cancer du larynx se situe au 19^{ème} rang des 25 localisations examinées par le réseau. Il représente 1,2 % de l'ensemble des cancers incidents et se situe, par sa fréquence, au 13^{ème} rang chez l'homme et au 22^{ème} rang chez la femme. Les taux d'incidence standardisés sont de 7,1 chez l'homme et de 1,0 chez la femme. Le sex-ratio est de 7,1.

Avec 1 406 décès, dont 89 % survenant chez l'homme, ce cancer se situe au 19e rang des décès par cancer et représente 1,0 % de l'ensemble des décès par cancer. Les taux de mortalité standardisés sont de 2,6/100 000 chez l'homme et de 0,3/100 000 chez la femme (*tableau 4*).

	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	11,0	10,0	7,1	3 242
	Femme	1,6	1,3	1,0	493
Mortalité	Homme	4,2	3,7	2,6	1 251
	Femme	0,5	0,4	0,3	155

Tableau 4. Incidence et mortalité globale des cancers du larynx en France en 2005.

i. Analyse par classe d'âge

Près de 7 nouveaux cas de cancers du larynx sur 10 sont diagnostiqués entre 50 et 74 ans (*figure 7*). En 2005, l'âge moyen au diagnostic est estimé à 71 ans chez l'homme et à 72 ans chez la femme.

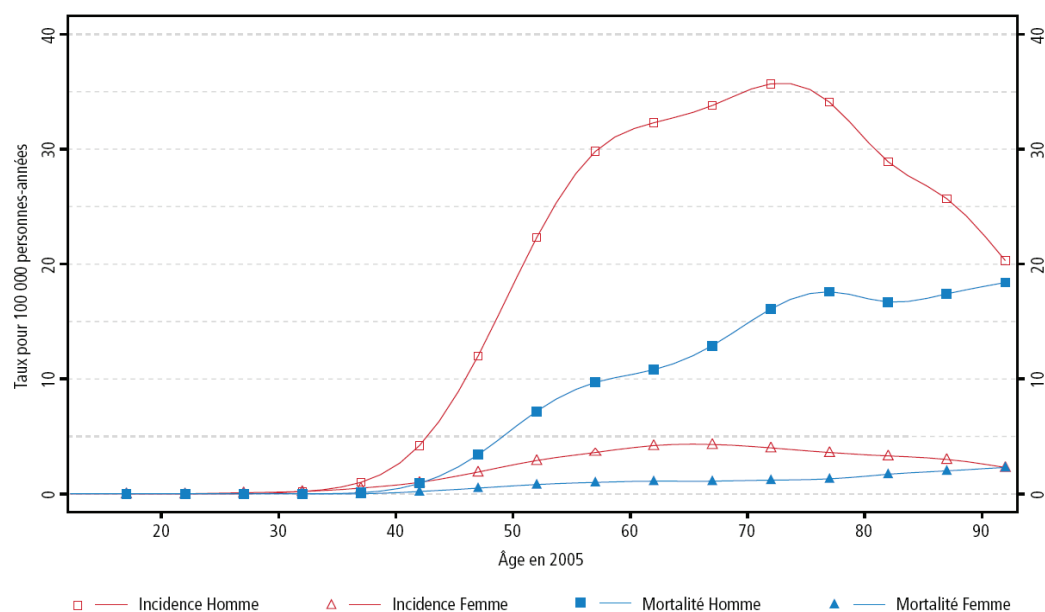


Figure 7. Incidence et mortalité par âge des cancers du larynx en France en 2005.

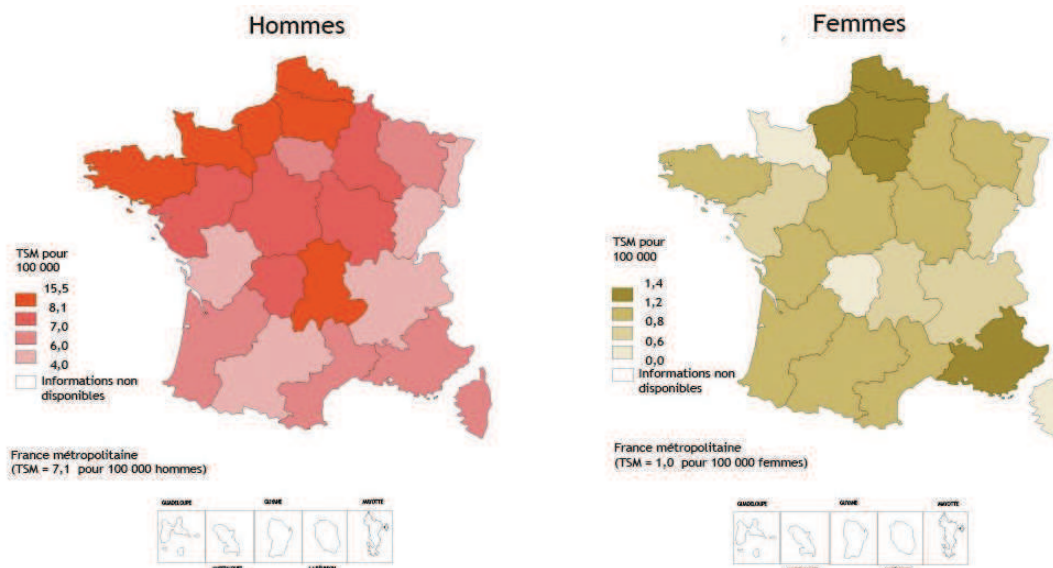
ii. Analyse géographique

1. En France

Chez l'homme, l'incidence du cancer du larynx tout comme sa contribution à l'ensemble des cancers diminue entre 1980 et 2005 dans toutes les régions passant, en moyenne, de 4,8 % à 2 %. En 1980 et en 2005, les régions Midi-Pyrénées et Alsace ont l'incidence la plus basse et les régions Picardie et Nord-Pas-de-Calais l'incidence la plus

élevée. En 2005, les taux régionaux d'incidence standardisés à la population mondiale estimés pour le cancer du larynx varient entre 4,0 et 15,5 pour 100 000.

Chez la femme, les taux régionaux d'incidence standardisés à la population mondiale varient en 2005 selon les régions entre 0,5 et 1,3 pour 100 000. Les résultats ne peuvent être interprétés en raison du faible nombre de cas (*figure 8*).



Chez l'homme, les taux régionaux (standardisés monde) de mortalité par cancer du larynx sur la période 2004-2008 varient entre 1,5 pour 100 000 en Alsace et 4,3 pour 100 000 dans le Nord-Pas-de-Calais. Les régions du Nord sont les plus touchées avec une surmortalité significative. Les régions Alsace, Bourgogne, Franche-Comté, Île-de-France, Lorraine et Midi-Pyrénées, présentent une sous-mortalité significative (*figure 9*).

En raison du faible nombre de cas, les données régionales et départementales ne sont pas disponibles pour la population féminine.

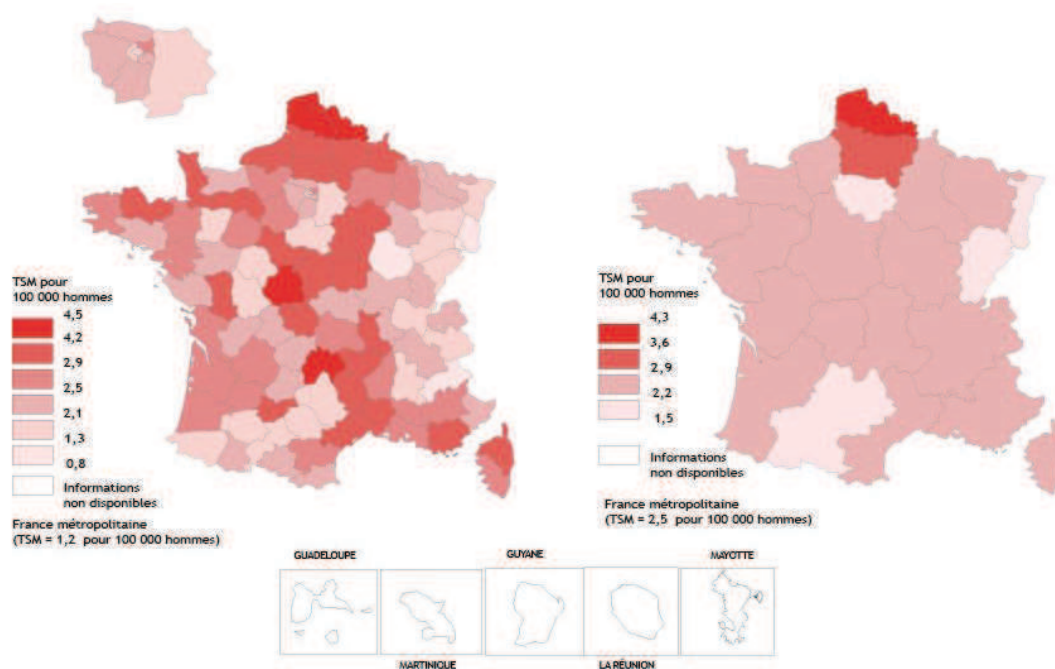


Figure 9. Mortalité par régions françaises des cancers du larynx en 2005.

2. En Bretagne

En termes d'incidence, le nombre de nouveaux cas de cancer du larynx survenus en 2005 parmi les habitants de Bretagne peut être estimé à 229, survenus pour l'essentiel chez des hommes (208 hommes et 21 femmes). Les hommes bretons ont dix fois plus de risque d'être atteints par un cancer du larynx que les bretonnes. Bien que les taux masculins bretons soient supérieurs à la moyenne nationale (8,8 nouveaux cas pour 100 000 contre 7,1 en France), l'incidence du cancer du larynx a évolué favorablement chez les hommes puisque la tendance est à la baisse entre 1990 et 2005 (-42% en Bretagne et -44% en France métropolitaine) (tableau 5).

Larynx		Hommes		Femmes	
		Bretagne	France métropolitaine	Bretagne	France métropolitaine
1990	Nombre*	276	2 594	13	304
	Taux**	15,2	12,7	0,6	0,7
2000	Nombre*	235	4 257	17	417
	Taux**	11	9,1	0,7	0,9
2005	Nombre*	208	3 242	21	493
	Taux**	8,8	7,1	0,8	1

Tableau 5. Évolution de l'incidence du larynx entre 1990 et 2005.

Avec en moyenne 81 décès masculins par an, (soit 1,6 % des décès par cancer), le taux standardisé de mortalité par tumeur maligne du larynx était de 3,6 pour 100 000 chez les hommes en Bretagne, soit un taux légèrement supérieur à la moyenne des régions de France

métropolitaine, situant la région dans une position proche de la moyenne nationale. Les départements les plus touchés étaient le Finistère et les Côtes d'Armor (*figure 10*).

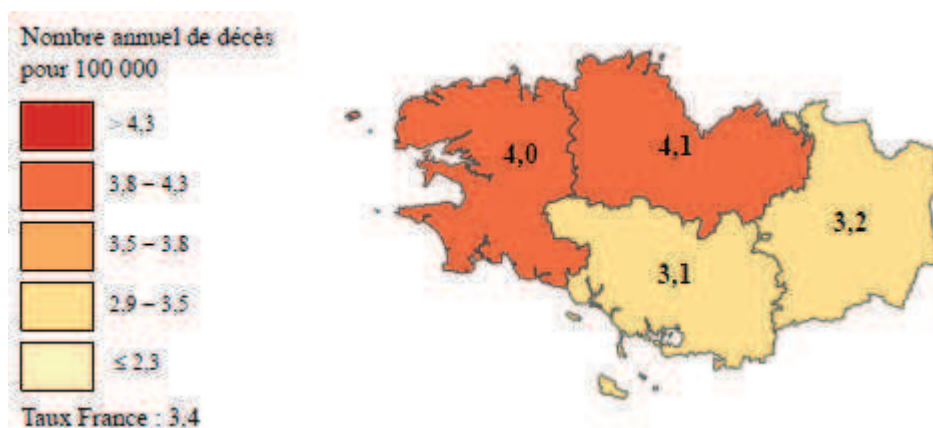


Figure 10. Taux de mortalité annuel par départements en Bretagne des cancers du larynx (pour les hommes).

Avec un taux standardisé de 0,23 pour 100 000, soit en moyenne 6 décès féminins par an (0,2 % des décès féminins par cancer), la région Bretagne se situait à un niveau sensiblement inférieur à la moyenne des régions de France métropolitaine. Le département le plus touché était le Finistère avec un taux standardisé de 0,43/100000 (*figure 11*).

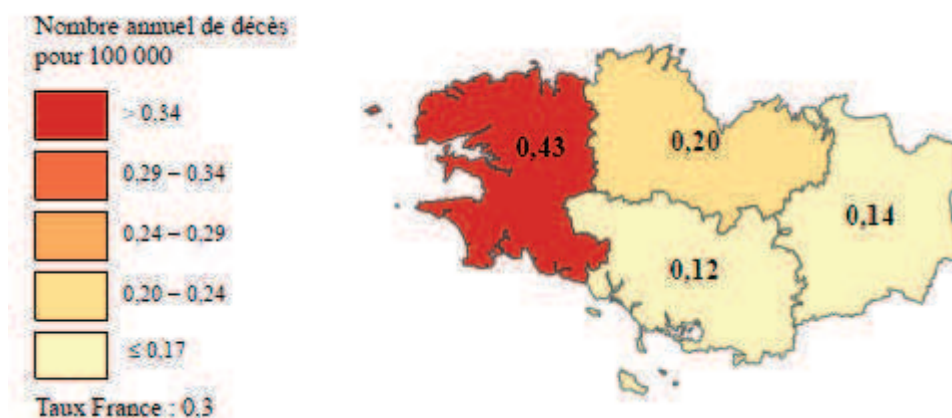


Figure 11. Taux de mortalité annuel par départements en Bretagne des cancers du larynx (pour les femmes).

b. Projections et estimations 2010

Les estimations et projections d'incidence et mortalité des cancers du larynx sont présentées dans le *tableau 6* et la *figure 12*.

Homme				Femme			
Incidence		Mortalité		Incidence		Mortalité	
Nombre de cas	Taux std monde	Nombre de décès	Taux std monde	Nombre de cas	Taux std monde	Nombre de décès	Taux std monde
2706	5.5	890	1.7	504	0.9	137	0.2

Tableau 6. Nombre de cas et de décès et taux correspondants (standardisés monde pour 100 000 personnes-années) chez l'homme et chez la femme pour l'année 2010 en France.

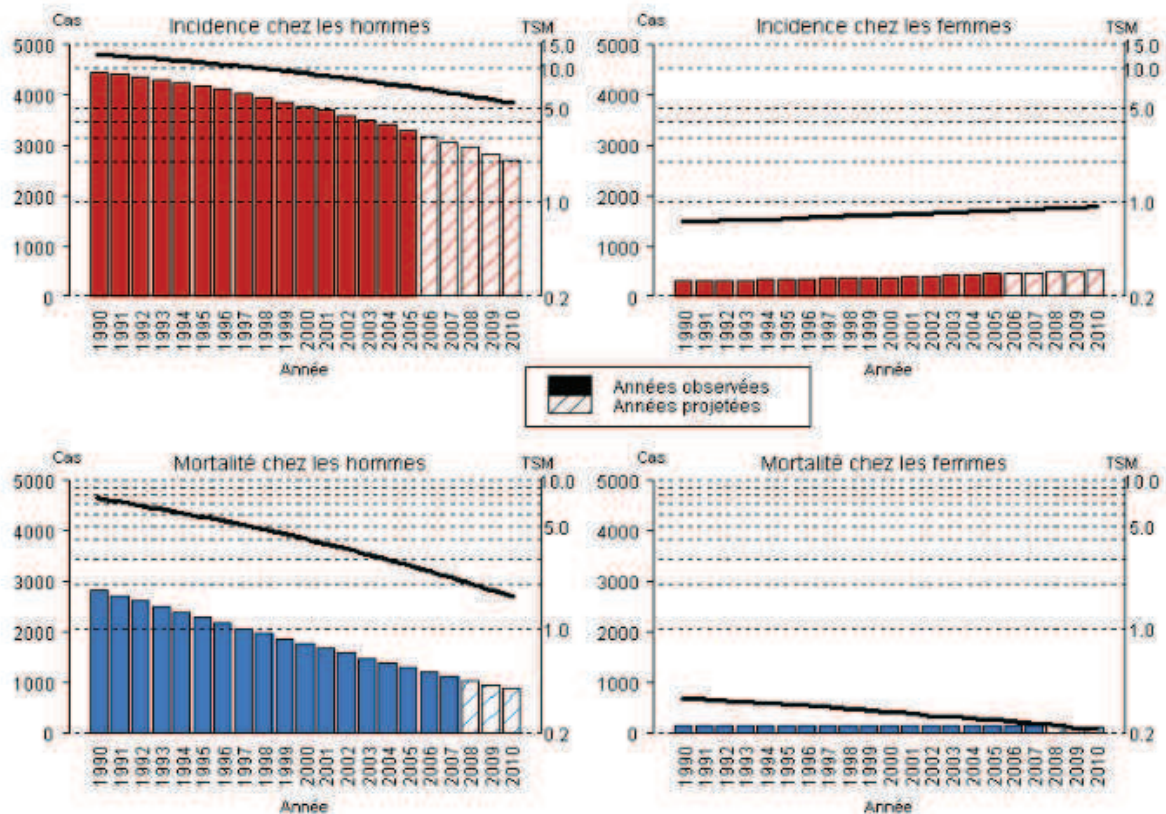


Figure 12. Evolution du nombre de cas et de décès (barres) et des taux standardisés monde correspondants (TSM) (courbe, échelle logarithmique) chez l'homme et chez la femme de 1990 à 2010 en France.

3. Conclusion

En cumulant les données précédentes, le groupe des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) arrive au 4^{ème} rang pour l'incidence chez l'homme avec 12 773 nouveaux cas par an et au 5^{ème} rang pour la mortalité avec 4 515 décès par an.

II- FACTEURS PRONOSTIQUES

Les cancers des VADS sont de pronostic sombre et présentent notamment, tous stades confondus, un taux de survie de 50% à 5 ans. Ainsi, plus de 60% des patients présentent un cancer localement avancé au moment du diagnostic. Environ la moitié de ces patients présentera une rechute locorégionale et 20 à 30% d'entre eux des métastases à distance dans les deux premières années suivant le traitement.

Dans ce contexte, il apparaît indispensable de connaître les facteurs pronostiques de ces tumeurs et d'identifier des éléments prédictifs de la réponse tumorale au traitement. Cet enjeu est majeur puisqu'il peut permettre de cibler précocement les populations à risque de récurrence, orienter la stratégie thérapeutique ou intensifier la surveillance post-thérapeutique.

Ces facteurs de risque sont de plusieurs ordres, notamment cliniques, histopathologiques et biologiques [Cojocariu et al. 2009].

1. Facteurs cliniques

Depuis maintenant plusieurs années, la taille de la tumeur et le statut ganglionnaire ont été identifiés comme les facteurs pronostiques les plus importants. La localisation tumorale apparaît également comme un facteur pronostique indépendant, du fait d'une lymphophilie différente selon les sites primitifs. Des classifications tumorales ont ainsi été réalisées, localisation par localisation, afin de définir des sous-groupes pronostiques homogènes de patients.

a. Classifications

i. TNM

La classification TNM (UICC : Union of International Cancer Control, 2009, 7^{ème} édition) se base sur l'extension locale de la tumeur (T pour « tumor »), l'envahissement ganglionnaire (N pour « node ») et la présence de métastases à distance (M pour « metastasis ») [Sobin et al. 2009].

On distingue la stadification clinique « cTNM » (c = clinique), définie avant le traitement et la stadification anatomo-pathologique « pTNM » (p = pathologique), définie après examen au microscope. On obtient une meilleure estimation du pronostic à l'aide du pTNM, comparativement au cTNM.

- T = Tumeur primitive :

Tx T inclassable

Lèvres et cavité buccale

Tis Carcinome in situ

T1 $T \leq 2$ cm

T2 $2\text{cm} < T \leq 4\text{cm}$

T3 $T > 4\text{cm}$

T4a lèvres : T franchissant l'os cortical, envahissant le nerf alvéolaire inférieur, le plancher buccal ou le revêtement cutané (nez ou menton)

cavité buccale : T franchissant l'os cortical, envahissant les muscles profonds/extrinsèques de la langue, le sinus maxillaire ou le revêtement cutané de la face

T4b T envahissant l'espace masticateur, les lames ptérygoïdes, la base du crâne ou l'artère carotide interne

Oropharynx

T1 $T \leq 2$ cm dans sa plus grande dimension

T2 $2\text{cm} < T \leq 4\text{cm}$ dans sa plus grande dimension

T3 $T > 4\text{cm}$ dans sa plus grande dimension ou extension à la face linguale de l'épiglotte

T4a T envahissant le larynx et/ou les muscles profonds/extrinsèques de la langue et/ou la voile dur et/ou la mandibule

T4b T envahissant le muscle ptérygoïde latéral et/ou les lames ptérygoïdes et/ou le nasopharynx latéral et/ou la base du crâne et/ou l'artère carotide interne

Hypopharynx

T1 T limité à un des sites de l'hypopharynx et/ou ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 T envahissant plus d'un site de l'hypopharynx ou un site adjacent, ou mesurant $2\text{cm} < T \leq 4\text{cm}$ dans sa plus grande dimension sans fixation de l'hémilarynx

T3 $T > 4\text{cm}$ dans sa plus grande dimension ou avec fixation de l'hémilarynx ou extension à l'œsophage

T4a T envahissant le cartilage thyroïde ou cricoïde et/ou l'os hyoïde et/ou la thyroïde et/ou l'œsophage et/ou les parties molles (graisse sous-cutanée, muscles pré-laryngés)

T4b T envahissant les fascias prévertébraux, l'artère carotide interne ou les structures médiastinales

Larynx sus-glottique

- T1** T limitée à un site anatomique avec mobilité normale des cordes vocales
- T2** T envahissant la muqueuse de plus d'un siège anatomique ou la glotte ou une région en dehors de la région sus-glottique sans fixation du larynx
- T3** T limitée au larynx avec fixation d'une ou des cordes vocales et/ou envahissement de la région rétro-cricoïdienne ou l'espace pré-épiglottique ou l'espace para-glottique ou la face interne du cartilage thyroïde
- T4a** T franchissant le cartilage thyroïde, et/ou envahissant les tissus au-delà du larynx (trachée, tissus mous du cou incluant les muscles profonds/extrinsèques de la langue, la thyroïde, l'œsophage)
- T4b** T envahissant l'espace prévertébral, l'artère carotide interne ou les structures médiastinales

Larynx glottique

- T1** T limitée à une (aux) corde(s) vocales, avec mobilité normale
- a** T limitée à une corde vocale
- b** T intéressant les deux cordes vocales
- T2** T étendue à la région sus-glottique ou sous-glottique et/ou avec diminution de la mobilité des cordes vocales
- T3** T limitée au larynx avec fixation des cordes vocales et/ou envahissant l'espace para-glottique ou la face interne du cartilage thyroïde
- T4a** T franchissant la face externe du cartilage thyroïde et/ou étendue au-delà du larynx (trachée, tissus mous du cou incluant les muscles profonds/extrinsèques de la langue, la thyroïde, l'œsophage)
- T4b** T envahissant l'espace prévertébral, l'artère carotide interne ou les structures médiastinales

Larynx sous glottique

- T1** T limitée à la sous glotte
- T2** T étendue à une ou deux corde(s) vocale(s) avec mobilité normale ou diminuée
- T3** T limitée au larynx avec fixation d'une corde vocale
- T4a** T envahissant le cartilage thyroïde ou cricoïde et/ou étendue au-delà du larynx (trachée, tissus mous du cou incluant les muscles profonds/extrinsèques de la langue, la thyroïde, l'œsophage)
- T4b** T envahissant l'espace prévertébral, l'artère carotide interne ou les structures médiastinales

Nasopharynx

T1	T localisée
T2	Extension aux parties molles de l'oropharynx et/ou des fosses nasales
a	Sans extension parapharyngée
b	Avec extension parapharyngée
T3	Invasion de la cavité nasale et/ou de l'oropharynx
T4	Extension intracrânienne ou aux nerfs crâniens

- N = Adénopathies régionales (valable pour l'ensemble des localisations) :

NX	N inclassable
N0	Absence de métastase
N1	1 seul ganglion homolatéral ≤ 3 cm
N2a	1 seul ganglion homolatéral > 3 cm et ≤ 6 cm
N2b	Multiples ganglions homolatéraux ≤ 6 cm
N2c	Ganglions bilatéraux et/ou controlatéraux ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

- M = Métastases à distance (valable pour l'ensemble des localisations) :

MX	M inclassable
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase à distance

ii. AJCC

Une classification en stades (AJCC : American Joint Committee on Cancer, 2010, 7^{ème} édition) peut ensuite être réalisée à partir du TNM, dans le but d'identifier des groupes homogènes de patients en termes de facteurs pronostiques et d'évolution de la maladie [Edge et al. 2010].

Concernant les carcinomes épidermoïdes des VADS, on dénombre cinq stades numérotés de 0 (carcinome in situ) à IV (maladie généralisée).

Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade II A	T2a	N0	M0
Stade II B	T1-T2a	N1	M0
	T2b	N0-N1	M0
Stade III	T1-T2b	N2	M0
	T3	N0-N2	M0
Stade IV A	T4a	N0-N1	M0
	T4b	Tout N	M0
Stade IV B	Tout T	N3	M0
Stade IV C	Tout T	Tout N	M1

iii. RPA

Lors de la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des VADS, il est très important de pouvoir classer les patients dans des sous-groupes pronostiques homogènes, afin d'estimer la probabilité de contrôle locorégional, en vue d'adapter au mieux le traitement en fonction du risque de rechute. Ceci reste particulièrement difficile puisque le pronostic varie, selon la localisation tumorale notamment.

Dans une étude portant sur 801 patients, l'équipe de *Langendijk et al.* a établi une classification à partir de leur résultats [Langendijk et al. 2005]. Cette classification, dénommée RPA (Recursive Partitioning Analysis), prend en compte, en plus des stades T et N, les marges chirurgicales ainsi que le nombre de ganglions envahis en rupture capsulaire (*tableau 7*). A partir des 3 classes obtenues, des différences significatives ont pu être établies, en terme de survie globale et sans progression. Cette approche semble intéressante mais mérite d'être validée dans le cadre d'essais randomisés, sa principale limite étant qu'elle concerne uniquement des patients relevant d'une stratégie chirurgicale.

Classe RPA	Définition
Classe I (risque intermédiaire)	Marges saines Pas de rupture capsulaire ganglionnaire
Classe II (haut risque)	Tumeurs T1, T2 ou T4 avec des marges proches ou envahies Une adénopathie en rupture capsulaire
Classe III (très haut risque)	Tumeurs T3 avec des marges proches ou envahies Plusieurs adénopathies en rupture capsulaire Tumeurs Tx N3

Tableau 7. Classes selon la RPA (Recursive Partitioning Analysis).

b. Taille tumorale

La taille tumorale représente une valeur pronostique importante, avec des probabilités significativement différentes de survie et de contrôle locorégional à 5 ans, selon le T. Par exemple, dans la série de *Asper et al.* étudiant 875 cancers de l'oropharynx, le taux de contrôle local à 5 ans pour les tumeurs classées T2, T3, T4a et T4b était respectivement de 85%, 73%, 61% et 42%, avec des taux de survie de 65%, 44%, 30%, et 21% [Asper et al. 2006].

Il est important de préciser une caractéristique tumorale majeure, celle de sa résecabilité chirurgicale, qui impacte fortement sur le pronostic de la maladie. En effet, certaines lésions tumorales classées T4 (c'est-à-dire le plus souvent avec une extension en dehors de la région considérée) peuvent être résecables alors que d'autres ne le sont pas.

c. Statut ganglionnaire

L'examen clinique et l'imagerie médicale (échographie, TDM, IRM, TEP) précisent l'extension ganglionnaire cervicale qui est un facteur pronostique majeur des cancers des VADS.

La classification TNM manque cependant de spécificité, ne précisant pas deux éléments pronostiques importants que sont la topographie exacte de l'envahissement ganglionnaire (cervical supérieur, moyen et inférieur), lié au risque métastatique, et la notion d'envahissement ganglionnaire dépassant le premier relais. Par ailleurs, la probabilité de développer des métastases à distance reste plus importante lorsque les ganglions envahis sont en rupture capsulaire. En effet, plusieurs études ont montré que l'effraction capsulaire est un critère péjoratif en cas d'envahissement ganglionnaire, directement corrélée à une diminution du taux de survie [Langendijk et al. 2005, Greenberg et al. 2003]. Par exemple, une étude prospective a évalué l'importance de l'effraction capsulaire en classant 170 patients présentant un cancer de l'hypopharynx [de Carvahlo et al. 1998]. Le taux de survie à cinq ans était de 52 % dans le groupe N+ sans rupture capsulaire versus 5,8 % dans le groupe N+ avec rupture capsulaire ($p < 0,001$).

d. Extension métastatique

L'atteinte métastatique au moment du diagnostic initial est rare, inférieure à 10% des cas. Le bilan est guidé par la connaissance de l'histoire naturelle propre à chaque type de cancer et ses signes d'appel. L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente. L'extension métastatique est facteur d'un très mauvais pronostic qui est souvent synonyme d'incurabilité.

e. Localisation tumorale

Les différences de localisations anatomiques des carcinomes épidermoïdes s'accompagnent de variations pronostiques significatives ; ces disparités sont liées aux possibilités de l'extension tumorale et au degré de lymphophilie.

Ainsi, les tumeurs de la cavité buccale, de l'oropharynx et de l'hypopharynx sont très lymphophiles (60 à 70% des cas) alors que celles de l'endolarynx le sont moins (20 à 30% des cas voire < 5% pour les T1 du plan glottique) (*tableau 8*). Par ailleurs, l'extension d'une tumeur linguale est moins limitée à travers la masse musculaire adjacente qu'une tumeur de la corde vocale, entourée de structures cartilagineuses plus résistantes à un envahissement local [Cojocariu et al. 2009].

Localisation	N+	Taux de survie à cinq ans
Nasopharynx	70 %	40-50 %
Cavité buccale	65-70 %	60 % langue mobile
Oropharynx	40-65 %	25-50 % région amygdalienne 20 % base de langue
Hypopharynx	75 %	20-30 %
Larynx sus-glottique	40-60 %	35-55 %
Cordes vocales	< 5 % T1 20-30 % T2-T3	> 85 % T1
Larynx sous-glottique	25 %	35-55 %

Tableau 8. Probabilités d'envahissement ganglionnaire et de survie à 5 ans selon la localisation tumorale initiale.

2. Facteurs anatomo-pathologiques

L'anatomopathologie permet d'affiner les données recueillies dans la classification TNM concernant l'extension tumorale locale et ganglionnaire.

En effet, l'étude de la pièce opératoire précise l'apparence macroscopique de la lésion tumorale et notamment du stroma (tissu entourant la tumeur), apportant des facteurs de bon (stroma fibro-élastique, abondant) ou de mauvais pronostic (vastes plages de nécrose cellulaire). L'envahissement ganglionnaire histologique est également détaillé, en recherchant les notions importantes de rupture capsulaire ganglionnaire, d'embolies vasculaires ou encore d'engainements périnerveux.

Le grade pathologique, attribué par l'anatomopathologiste après examen histologique au microscope, aide à préciser la stratégie thérapeutique et à évaluer le pronostic de la maladie.

a. Degré de différenciation

Le degré de différenciation décrit le niveau d'agressivité de la lésion tumorale. Plus la lésion est différenciée (c'est-à-dire proche de la structure histologique normale), plus son évolution est favorable. Inversement, une lésion indifférenciée (avec une histologie différente de celle des tissus sains) aura une évolution plus péjorative.

Ainsi, les carcinomes épidermoïdes peu différenciés sarcomatoïdes sont de mauvais pronostic alors qu'à l'inverse, les carcinomes épidermoïdes verruqueux très bien différenciés sont des tumeurs moins agressives [Berthelet et al. 1994].

b. Grade histologique

Le grade histologique (G) détermine également l'agressivité tumorale (concernant les cancers invasifs, mais pas les cancers in situ) qui sanctionne le risque métastatique. Il prend en compte les anomalies nucléaires (anomalies au sein des noyaux cellulaires) et notamment l'aneuploïdie (anomalie concernant le nombre de chromosomes), l'activité mitotique (division des cellules) et le degré de différenciation. Quatre grades peuvent ainsi être décrits, avec un caractère péjoratif croissant :

- **G1** : cellules d'aspect relativement normal, activité mitotique faible,
- **G2** : cellules modérément différenciées,
- **G3** : nombreuses anomalies nucléaires, activité mitotique élevée,
- **G4** : cellules très indifférenciées souvent aneuploïdes, activité mitotique élevée.

c. Index de prolifération cellulaire Ki67

Un index Ki67 élevé traduit un temps de doublement cellulaire court et potentiellement un facteur de mauvais pronostic. Un intérêt pronostique de ce marqueur a tout d'abord été suggéré du fait de sa corrélation potentielle avec le staging tumoral. Ainsi, sur une série concernant 32 tumeurs des VADS de sites primitifs différents, une corrélation statistiquement significative a été retrouvée entre le stade tumoral et la prolifération cellulaire évaluée par l'index Ki67 [Golusinski et al. 2004].

Son impact prédictif de la survie sans récurrence et la survie globale a par ailleurs été retrouvé. Ainsi, dans une série de 21 cancers laryngés (T1/T2), une sur-prolifération cellulaire était corrélée avec une rechute précoce de la maladie [Sittel et al. 2000]. Le même auteur suggérait également un haut index Ki67 comme facteur pronostique de survie sans événement pour 239 tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx [Sittel et al. 1999].

d. HPV

Selon les séries, 30 à 50 % des cancers de l'oropharynx seraient liés à une infection à HPV (Human Papilloma Virus) [Fouret et al. 1997] consécutive à une transmission sexuelle. La famille des HPV comprend environ 120 types dont les sérotypes 16, 18, 31 et 33 sont des facteurs de risque connus de transformation maligne. C'est par le biais de l'inactivation de p53 et pRb, 2 oncoprotéines clés dans le contrôle de l'apoptose, que les HPV interviennent dans la transformation cellulaire [Shima et al. 2000]. Les carcinomes épidermoïdes HPV positifs sont des entités distinctes atteignant des patients plus jeunes, souvent sans intoxication alcoolo-tabagique ou immunodéprimés. Le meilleur pronostic des patients avec un cancer de l'oropharynx HPV positif se traduit par une diminution d'environ 50 % du risque de décès lié au cancer, du fait notamment d'une meilleure radiosensibilité [Gupta et al. 2009].

3. Facteurs biologiques

a. Anémie et hypoxie

Une anémie est retrouvée très fréquemment chez les patients ayant un cancer des VADS, surtout si le traitement comporte une chimiothérapie à base d'un sel de platine. Cette anémie, d'origine multifactorielle, est responsable de symptômes fonctionnels diminuant la qualité de vie des patients. Il a été montré qu'il s'agissait d'un facteur de mauvais pronostic en termes de contrôle tumoral après traitement par radiothérapie [Lee et al. 1998].

L'hypoxie intra-tumorale est une autre caractéristique fréquente des tumeurs de la sphère ORL, synonyme de radio-chimiorésistance. In vitro, l'hypoxie diminue la radiosensibilité tumorale pour la plupart des types cellulaires. De plus, elle favorise le développement de populations p53 mutées plus résistantes aux traitements cytotoxiques [Graeber et al. 1996].

b. Facteurs de croissance et récepteurs

Certains facteurs de croissance micro-environnementaux, tels que les facteurs de croissance angiogéniques (croissance de l'endothélium vasculaire) ou épithéliaux, ont été étudiés.

i. Néangiogénèse : VEGF(R)

L'hyperexpression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) pourrait être liée à un risque accru d'extension loco-régionale et à distance, en favorisant la néangiogénèse (création de nouveaux vaisseaux sanguins) et particulièrement la prolifération, la migration et la différenciation des cellules endothéliales, ainsi que la perméabilité micro-vasculaire.

En effet, l'importance de l'angiogénèse dans le développement et la survie des cellules tumorales a été mise en évidence par les travaux princeps de *Folkman et al.* [Folkman et al.

1971]. *Denhart et al.* ont démontré que l'ARN messager (ARNm) du VEGF et l'ARNm de son récepteur, le VEGFR, sont surexprimés dans la grande majorité des cancers des VADS [Denhart et al. 1997]. L'étude de *Maeda et al.*, ayant porté sur 45 patients présentant un cancer de l'oropharynx, a montré que les patients, dont la tumeur exprimait le VEGF, avaient un pronostic significativement moins bon que ceux dont la tumeur ne l'exprimaient pas (taux de survie à cinq ans de 48,8 % pour les patients VEGF+ versus 76,5 % pour les VEGF-) [Maeda et al. 1998].

ii. Prolifération cellulaire : EGF(R)

Le récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor) ou EGFR est une glycoprotéine transmembranaire surexprimée dans 80 à 100 % des carcinomes épidermoïdes des VADS. L'EGFR est à l'origine d'une cascade de signalisation intracellulaire. L'activation de l'EGFR stimule la prolifération cellulaire, agit sur la différenciation cellulaire, inhibe l'apoptose, augmente la mobilité cellulaire, stimule l'angiogénèse et donc induit un phénotype métastatique [Huang et al. 1999].

Plusieurs études ont montré une corrélation entre la surexpression de l'EGFR et une diminution de la survie [Magné et al. 2001]. Dans une étude récente portant sur 130 patients ayant un cancer des VADS, le nombre de copies du gène EGFR était corrélé à un mauvais pronostic [Temam et al. 2006].

4. Facteurs moléculaires

En cancérologie, de plus en plus de marqueurs et de « cascades » moléculaires sont identifiés afin de caractériser au mieux chaque lésion tumorale (pathogénicité, pronostic) et de proposer un traitement le plus individualisé possible. La recherche en génétique a permis de découvrir et de décrire des gènes appelés oncogènes dont la régulation positive (proto-oncogènes) ou négative (anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs) favorise l'apparition de cancers.

a. Cycline D1

A propos des carcinomes épidermoïdes des VADS, le gène (chromosome 11q13) de la cycline D1, protéine contrôlant la progression vers la phase G1 du cycle cellulaire, est le principal proto-oncogène activé (dans 30 à 50% des cas).

Sur un plan pronostique, *Vicente et al.* ont par exemple mis en évidence qu'en cas de surexpression de la cycline D1, les patients atteints d'un cancer de la cavité orale présentaient un risque relatif d'apparition d'extension ganglionnaire 2,6 fois plus élevé que

dans les autres cas. Cette surexpression de la cycline D1 était notamment corrélée aux stades tumoraux avancés (T3 et T4) [Vicente et al. 2002].

Plusieurs études ont par ailleurs recherché un intérêt prédictif de la survie de l'expression de cycline D1. Ainsi, *Pignataro et al.* ont démontré un impact pronostique de la cycline D1, en terme de survie globale et sans récurrence, pour une série de 149 tumeurs laryngées [Pignataro et al. 1998]. L'étude d'*Akervall et al.* a confirmé ces résultats pour des cancers des VADS toutes localisations confondues [Akervall et al. 1997].

b. p53

Concernant les inhibitions de gènes suppresseurs de tumeur, la protéine p53 (impliquée dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose) est la plus couramment mise en cause dans les cancers des VADS (> 50% des cas), soit par mutation directe de son gène (localisé sur le bras court du chromosome 17, 17p13), soit par séquestration par d'autres agents (mdm2 ou papillomavirus par exemple).

Certaines études ont suggéré la présence de mutation de p53 en cas de tumeur agressive. Par exemple, *Golusinski et al.* ont notamment montré un lien significatif entre un taux élevé de mutations de la protéine p53 et l'extension tumorale (T) et ganglionnaire (N) [Golusinski et al. 1997].

Pour différentes localisations tumorales, son expression semblerait être prédictive de la survie des patients. Une étude récente de *Shah et al.* a en effet retrouvé l'expression de p53 comme facteur indépendant de survie globale et de survie sans récurrence dans une série de 135 tumeurs de la cavité buccale [Shah et al. 2009]. Ces résultats confirmaient l'intérêt pronostique de ce marqueur en terme de survie sans événement pour des tumeurs laryngées [Vielba et al. 2003]. De la même manière pour l'oropharynx, l'hyperexpression de p53 était prédictive d'une moins bonne survie sans récurrence dans une cohorte de 274 cas [Al-Swab et al. 2010]. Enfin, il a été récemment démontré un impact pronostique à 5 ans de l'expression de la protéine p53 au niveau tumoral, à propos de tumeurs hypopharyngées stade IV [Ernoux-Neufcoeur et al. 2011].

c. BCL2

Bcl-2 est une protéine cytoplasmique anti-apoptotique. Paradoxalement, l'expression de Bcl-2 est prédictive d'une bonne réponse à la radiothérapie [Wilson et al. 1996], ainsi qu'à la chimiothérapie [Pena et al. 1999]. L'expression de Bcl-2 dans les néoplasies épithéliales pourrait constituer un mécanisme adaptatif et réversible, pour compenser certaines mutations pro-apoptotiques, expliquant ainsi cette ambivalence.

d. STAT

Le groupe de protéines STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) est impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire tumorale, de l'invasion, de l'angiogénèse et du processus métastatique. La protéine STAT1, ayant une action pro-apoptotique, serait associée le plus souvent aux tumeurs bien différenciées, sans envahissement ganglionnaire et aurait un intérêt prédictif d'une bonne réponse à la chimiothérapie [Laimer et al. 2007].

e. ERCC1

ERCC1 (Excision Repair Cross Complementation group 1) a été identifié comme un élément impliqué dans la réparation des lésions de l'ADN, induites par le cisplatine. Un faible taux d'expression d'ERCC1 dans le tissu tumoral serait en rapport avec des carcinomes de type peu différenciés et corrélé à une meilleure réponse à la chimiothérapie [Handra-Luca et al. 2007].

5. Etat général

Les facteurs liés à l'état du patient sont importants à prendre en compte dans l'évaluation pronostique, notamment en vue de proposer un traitement le plus adapté possible. L'examen clinique relève l'âge éventuellement avancé du patient et détecte une altération de son état général (asthénie, anorexie, amaigrissement), mesurable par différents scores et échelles.

Ces scores et échelles se basent sur des éléments cliniques et/ou biologiques. Le Performance Status ECOG de l'OMS et l'index de Karnofsky font partie des plus utilisés :

ECOG performance status :

0 : activité normale ; capable de travailler sans restriction

1 : activités physiques limitées mais capable d'assurer un travail léger ou sédentaire

2 : ambulatoire et autonome mais incapable de travailler ; debout plus de 50% des heures d'éveil

3 : partiellement autonome ; confiné au lit ou au fauteuil plus de 50% des heures d'éveil

4 : très altéré, non autonome ; en permanence au lit ou au fauteuil

5 : décédé

Karnofsky performance status :

100% : aucun symptôme ; aucune limitation d'activité

90% : symptômes mineurs ; activité normale

80% : activité normale avec efforts ; symptômes modérés

70% : incapable d'une activité normale ; autonome

60% : assistance occasionnelle requise

50% : requière une assistance régulière

40% : altéré ; nécessite une assistante importante

30% : très altéré ; hospitalisation indiquée

20% : hospitalisation nécessaire ; nécessite des soins importants

10% : moribond

0% : décédé

Certaines situations cliniques méritent ainsi une vigilance accrue car reconnues comme ayant un pronostic péjoratif, en particulier : les sujets immunodéprimés, aux défenses immunitaires amoindries ; les patients jeunes (de moins de 40 ans) et sans facteur de risque alcoolo-tabagique, présentant un carcinome épidermoïde de la cavité buccale ; les sujets porteurs de lésions tumorales à temps de doublement cellulaire court (lésions cliniquement rapidement évolutives) ; ou cas d'évolution tumorale précoce, dans les six mois suivant la fin du traitement initial.

6. Thérapeutique

En cas de traitement chirurgical, l'efficacité thérapeutique optimale sera obtenue si la lésion tumorale est bien limitée, permettant la réalisation d'une exérèse large et l'obtention de marges chirurgicales saines. Plus l'équipe s'avère être expérimentée, meilleure sera la qualité de l'exérèse.

En cas de traitement par radiothérapie ou chimiothérapie, l'efficacité thérapeutique sera liée à la radiosensibilité ou à la chimiosensibilité de la lésion tumorale, en fonction par exemple de sa capacité à réparer les lésions de l'ADN, de son activité cellulaire ou d'un environnement hypoxique.

B-TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS ET CARCINOMES DES VADS

I-RECOMMANDATIONS

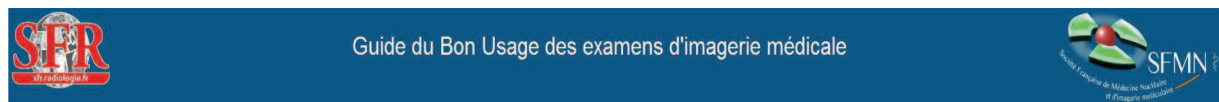
Des indications de la TEP-FDG en cancérologie ont été initialement émises dans les SOR (Standards, Options, Recommandations) [Bourguet et al. 2002], œuvre collective rédigée sous l'égide de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), en s'appuyant sur une analyse critique des données de la littérature scientifique, au moment de leur édition en 2002-2003. Leur objectif était l'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins prodigués aux patients atteints de cancer, en apportant aux différents praticiens une aide à la décision.



**Recommandations pour la pratique clinique :
Standards, Options et Recommandations 2003 pour
l'utilisation de la tomographie par émission de positons au
[¹⁸F]-FDG (TEP-FDG) en cancérologie**

<http://www.fnclcc.fr/fr/sor>

Puis, en collaboration avec l'HAS (Haute Autorité de Santé) anciennement ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), la SFMN (Société Française de Médecine Nucléaire) et la SFR (Société Française de Radiologie) ont rédigé en 2005 un premier guide du bon usage des examens d'imagerie, mis à jour en 2013 à partir de différentes revues de la littérature et méta-analyses concernant la TEP-FDG.



<http://www.gbu.radiologie.fr>

Enfin, la SFORL (Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie) a proposé en 2012 des recommandations sur la prise en charge pré-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS.



**Bilan préthérapeutique
des carcinomes épidermoïdes des VADS**

<http://www.orphrance.org>

1. Diagnostic de tumeur primitive

a. Historique

Les études fondamentales montrant une fixation élevée du FDG par les tumeurs malignes des VADS pouvaient ouvrir la voie à une indication de la TEP-FDG dans le diagnostic de tumeurs primitives des VADS, de façon analogue à ce qui est reconnu dans le nodule pulmonaire isolé. En fait, la demande de cet examen est restée limitée pour cette indication de diagnostic de tumeur primitive car les cancers des VADS se révèlent généralement par des signes cliniques ou fonctionnels voire à la palpation. Elles sont donc accessibles à la biopsie lors d'une pan-endoscopie, sans risque invasif.

Selon les premières données de la littérature, la sensibilité de l'examen TEP-FDG dans le diagnostic de la maladie primitive variait de 87 [Nowak et al. 1999] à 100 % [Uematsu et al. 1998], alors que l'imagerie conventionnelle (TDM et/ou IRM) rapportait des résultats allant de 58 [Stokkel et al. 1999] à 100% [Laubenbacher et al. 1995]. *Di Martino et al.* ont mis en évidence sur une population de 39 patients une très bonne spécificité de l'examen (92%), comparativement à celle du scanner [Di martino et al. 2000].

Lapela et al. ont montré que l'analyse visuelle était le critère le plus efficace pour le diagnostic de malignité des foyers fixant le FDG et qu'il n'était pas possible de trouver un seuil de SUVmax permettant d'améliorer l'exactitude par rapport à cette analyse visuelle. En effet, il semble exister une large plage de SUVmax correspondant aux tumeurs malignes ; les structures inflammatoires ou infectées ayant une distribution de SUVmax largement superposée à celles des cancers, même lorsque la différence entre les valeurs moyennes est significative [Lapela et al. 2000]. La valeur seuil de SUVmax utilisée pour différencier un tissu malin d'un tissu bénin est en effet très variable, allant de 2 à 5,7 [Haberkorn et al. 1993, Lapela et al. 1995].

i. SOR 2003

Option : un examen TEP-FDG peut être demandé pour réaliser le diagnostic différentiel des tumeurs bénignes et malignes des VADS, en cas de biopsie non contributive mais avec forte suspicion clinique, notamment en présence de lésions tumorales à composante nécrotique majeure. La fixation du FDG peut ainsi guider le geste biopsique dans les zones les plus hypermétaboliques et/ou les plus accessibles (niveau de preuve B2).

ii. GBU 2005

La TEP-FDG est un examen indiqué seulement dans des cas particuliers (niveau de preuve B). De manière générale, le diagnostic est établi par les examens endoscopiques et l'examen histologique des biopsies.

b. Actualisation

Peu de données dans la littérature ont traité entre 2005 et 2010 de l'impact diagnostique de la TEP-FDG dans cette indication. Aucune nouvelle recommandation n'a donc été proposée.

2. Adénopathie cervicale sans porte d'entrée

a. Historique

Les adénopathies métastatiques épidermoïdes isolées constituent un tableau clinique fréquent. Le diagnostic histologique se fait grâce à une cytoponction de l'adénopathie sous guidage échographique. La tumeur primitive d'une adénopathie de siège cervical, en dehors du ganglion sus-claviculaire gauche (ganglion de Troisier), se situe a priori dans la sphère tête et cou, le plus souvent dans l'anneau de Waldeyer qui est exploré classiquement par la panendoscopie et par l'imagerie. Cependant, cette recherche reste infructueuse dans un certain nombre de cas (cancer de site primitif inconnu) et le traitement est alors spécifiquement dirigé sur les aires ganglionnaires (en général chirurgie puis radiothérapie) et plus ou moins associé à une amygdalectomie de principe (homolatérale à l'adénopathie) ainsi qu'à une irradiation de principe de l'anneau de Waldeyer.

Plusieurs études rétrospectives et prospectives avaient comparé au moment de son émergence la TEP-FDG aux méthodes conventionnelles d'imagerie dans la recherche du site primitif d'un carcinome épidermoïde ganglionnaire cervical isolé. Les données de la littérature sur le sujet étaient très hétérogènes : en effet les chiffres de sensibilité et spécificité variaient respectivement de 8 à 52% et de 0 à 46% pour la TEP et l'imagerie conventionnelle [Greven et al. 1999, AAssar et al. 1999]. Lorsque l'examen TEP-FDG était négatif, la tumeur n'était généralement pas retrouvée.

i. SOR 2003

Option : la TEP-FDG peut être indiquée dans la recherche de tumeur primitive en cas d'adénopathie métastatique cervicale sans cancer primitif connu (niveau de preuve C).

ii. GBU 2005

La TEP-FDG peut être pratiquée dans la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases sans primitif connu. Elle retrouve la tumeur primitive dans 10 à 50% des cas. Elle peut révéler des disséminations tumorales non suspectées par les autres méthodes et donc orienter la stratégie thérapeutique.

b. Actualisation

Outre l'étude comparative de *Roh et al.* confirmant une meilleure sensibilité de la TEP-TDM au FDG par rapport au scanner (87,5% vs 43,7% ; $p < 0.001$) pour la mise en évidence des tumeurs primitives dans un contexte de CUP cervical [Roh et al. 2009], 3 reviews ont précisé l'apport diagnostique de l'examen dans cette indication.

Ainsi, la TEP-FDG a permis de détecter 24,5% de tumeurs en regroupant 16 études publiées entre 1994 et 2003, incluant au total 302 patients [Rusthoven et al. 2004]. Dans leur analyse, l'équipe de *Sève et al.* ont répertorié un taux de détection de tumeur primitive dans 41% des cas grâce à la TEP-FDG. La review la plus récente confirmait un intérêt diagnostique de la TEP-TDM dans environ 28% des cas (51/180 sujets de 8 cohortes) [Al-Ibraheem et al. 2009] (tableaux 9-10-11).

TABLE 2
FDG-PET Detection of Primary Tumors and Previously Unrecognized Metastases

Study	No. of patients	Primary tumors detected	PET detection of new metastases		
			Regional	Distant	Unspecified
Regelink et al., 2002 ¹⁴	50	4 ^b	0	6	0
Stoeckli et al., 2003 ⁹	18	5	NR	NR	NR
Jungehulsing et al., 2000 ¹⁵	26	7	5	2	0
Johansen et al., 2002 ¹⁶	42	10	NR	NR	NR
Hanasono et al., 1999 ¹⁷	20	3 ^b	NR	NR	NR
Fogarty et al., 2003 ¹⁸	21	1	8	3	0
Aassar et al., 1999 ¹⁹	16 ^a	3 ^b	NR	NR	NR
Lassen et al., 1999 ²⁰	11	5	NR	NR	NR
Greven et al., 1999 ¹³	13	1	NR	NR	NR
Safa et al., 1999 ²¹	14	3	NR	NR	NR
Rege et al., 1994 ²³	4	2	NR	NR	NR
Braams et al., 1997 ²⁴	13	4	NR	NR	NR
Jungehulsing et al., 1999 ²³	1	1	NR	NR	NR
Stokkel et al., 1999 ²⁶	10	5	4	1	0
Kresnik et al., 2001 ²⁷	15	11 ^c	NR	NR	NR
Bohuslavizki et al., 1999 ²⁸	28	9	NR	NR	NR
Total	302	74 (24.5%) ^d	17/107 (15.9%) ^d	12/107 (11.2%) ^d	0/107 (0%) ^d

FDG-PET: fluorodeoxyglucose positron emission tomography; NR: data not reported.

^a One patient had two primary tumors identified by PET.

^b Represents cases that were detected by PET and not detected by magnetic resonance imaging/computed tomography.

^c In 4 of 15 patients, computed tomography findings were suggestive but were interpreted as being equivocal on initial examination.

^d Detection rate in parentheses.

Tableau 9. Résultats de la review de Rusthoven et al. (Cancer 2004).

TABLE 3: Studies evaluating performance of 18F-FDG PET or PET/CT for the detection of carcinoma of unknown primary in patients with negative workup.

Author year	Number of patients	All positive	True positive	False positive	Percent detected by PET
Padovani et al. [46], 2009	13	9	7	2	54%
Silva et al. [47], 2007	25	9	3	6	12%
Fakhry et al. [48], 2006	20	10	7	3	35%
Wong and Saunders [49], 2003	17	8	5	3	29%
Fogarty et al. [50], 2003	21	6	1	5	5%
Johansen et al. [51], 2002	42	20	10	10	24%
Kresnik et al. [52], 2001	15	12	11	1	73%
Jungehulsing et al. [53], 2000	27	7	7	0	26%
Total	180	81	51	30	28%

Tableau 10. Résultats de la review d'Al-Ibraheem et al. (Journal of Oncology 2009).

TABLE 1
2-Deoxy-2-[F-18]Fluoro-D-Glucose Positron Emission Tomography Detection of Primary Tumors and Previously Unrecognized Metastases*

Study	No. of patients/ total no. in series	Type	No. of patients (%)		
			Single known site of metastases	Primary tumors detected by PET	PET detection of new metastases
Bohuslavizki et al., 2000 ⁷	9/53 ¹	Retrospective	9 (100)	5 (55.6)	1 (11.1)
Gutzeit et al., 2005 ⁸	27/45 ²	Retrospective	27 (100)	9 (33.3)	NR ⁵
Kole et al., 1998 ⁹	10/29	NS	9 (90)	4 (40)	NR ⁵
Kolesnikov-Gauthier et al., 2005 ¹⁰	25/25	Prospective	17 (68)	6 (24)	6 (24)
Lassen et al., 1999 ¹¹	14/20	Prospective	14 (100)	8 (57.1)	NR ⁵
Lonieux and Reffad, 2000 ^{1,2}	22/24	Retrospective	22 (100)	12 (54.6)	NR ⁵
Mantaka et al., 2003 ¹³	19/25	Prospective	19 (100)	12 (63.2)	12 (63.2)
Nanni et al., 2005 ¹⁴	17/21	NS	17 (100)	9 (52.9)	3 (17.6)
Pelosi et al., 2006 ¹⁵	47/68	Retrospective	44 (93.6)	18 (38.3)	NR ⁵
Scott et al., 2005 ¹⁶	31/31	Retrospective	NS	8 (25.8)	15 (48.4)
Total	221/341		178 (94)	91 (41)	37 (37)

PET indicates positron emission tomography; NS, data not specified; NR, data not reported.

* Patients with isolated neck metastases and noncarcinoma histologies were excluded.

¹ Patients with undifferentiated carcinoma involving cervical lymph nodes also were excluded.

² All patients with cervical metastases were excluded, because the histologic subtypes were not stated.

⁵ Data are reported for the overall population but not for the subset of patients that belonged to the general population with carcinoma of unknown primary site.

Tableau 11. Résultats de la review de Sève et al. (Cancer 2007).

c. Recommandations

i. GBU 2013

La TEP/TDM au FDG est indiquée dans la recherche de la tumeur primitive en cas de métastases ganglionnaires cervicales sans primitif connu. Elle doit être de préférence effectuée avant la réalisation des biopsies pharyngées. Elle peut révéler une lésion tumorale primitive et des disséminations tumorales non suspectées par les autres méthodes d'exploration, et ainsi orienter la stratégie thérapeutique (grade B).

ii. SFORL 2012

Il est recommandé de réaliser une TDM cervico-thoracique avec injection et une TEP-FDG/TDM lors du bilan diagnostique d'une adénopathie cervicale de primitif inconnu. L'imagerie doit au mieux être réalisée avant le bilan endoscopique et les biopsies (Grade B).

3. Bilan d'extension

a. Historique

Sur le T, les chiffres de sensibilité des premières séries variaient de 71 à 91% pour la TEP-FDG versus 59 à 82 % pour le scanner et 36 à 80% pour l'imagerie par résonance magnétique [Bailet et al. 1992, Braams et al. 1997, Adams et al. 1998]. Cependant, même si elle permet de déterminer un volume tumoral plus proche du volume réel [Daisne et al. 2004],

elle a peu d'intérêt dans le bilan tumoral local initial en raison d'une résolution anatomique inférieure à celle de la TDM et de l'IRM.

Sur le N, *Hannah et al.* ont rapporté des valeurs de sensibilité comparables pour la TDM et la TEP-FDG dans la détection des métastases ganglionnaires ; la TEP étant néanmoins plus spécifique (100 % contre 81 %) [Hannah et al. 2002].

Sur le M, la série de 21 patients de *Montravers et al.* a permis de déceler 8 foyers de métastases à distance sans qu'aucun faux positif ne soit révélé [Montravers et al. 1999]. Il n'est pas possible de différencier, à l'aide du FDG, métastase à distance et second cancer, mais cet examen permet de guider la biopsie. La découverte de métastases à distance a généralement des conséquences importantes sur la prise en charge du patient.

Les seconds cancers sont une particularité des VADS car ils sont responsables de la moitié des décès lorsque la tumeur primitive a été traitée de façon curative. Leur incidence a été estimée entre 6 et 36% [Schwartz et al. 1994, Jovanovic et al. 1994]. La recherche effectuée systématiquement par *Stokkel et al.* chez 68 patients lors de l'examen TEP initial a été positive dans 18% des cas versus 7% par imagerie conventionnelle; ces seconds cancers étant confirmés par histologie [Stokkel et al. 1999]. Les tumeurs primitives synchrones œsophagiennes et pulmonaires étaient les plus retrouvées. Une étude rétrospective réalisée sur une série comportant 59 patients atteints de cancers épidermoïdes des VADS non traités a permis de diagnostiquer 15 cas de cancers pulmonaires synchrones avec une sensibilité de 100% contre 70% pour l'association des moyens conventionnels incluant la TDM et la bronchoscopie [Wax et al. 2002].

b. Recommandations

i. SOR 2003

Standard : la TEP-FDG est indiquée dans le bilan d'extension des cancers des VADS non traités (niveau de preuve B2).

Recommandation : la TEP-FDG dans cette situation permet, en un seul examen au niveau du corps entier, une évaluation de l'extension locorégionale et métastatique précise (accord d'experts).

ii. GBU 2005

La TEP-FDG est un examen indiqué (niveau de preuve B) dans le bilan d'extension des cancers des VADS (recherche de métastase et de seconde localisation).

c. Actualisation

Sur le N, les résultats de la méta-analyse de *Kyzas et al.* ainsi que de la review de *Al-Ibraheem et al.* ont confirmé les bonnes sensibilité et spécificité de l'examen supérieures à celles de la TDM et ou de l'IRM avec une excellente efficacité diagnostique (*tableaux 12-13*) [Kyzas et al. 2008, Al-Ibraheem et al. 2009]. Cette différence n'est cependant pas toujours significative et la sensibilité de la TEP-FDG chutait à 50% chez les patients N0 clinique. L'évaluation de l'extension ganglionnaire cervicale reste réalisée en même temps que l'évaluation tumorale locale par la TDM (sensibilité moyenne de 81% et spécificité moyenne de 76%) ou par l'IRM (sensibilité moyenne de 81% et spécificité moyenne de 63%) [De Bondt et al. 2007].

Table 3. Comparison of the diagnostic accuracy of positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose with other diagnostic methods*

Diagnostic methods compared	No. of studies (references)	Independent estimates (95% CI)		Likelihood ratio (95% CI)	
		Sensitivity	Specificity	LR+	LR-
CT	16 (20,21,23,24,26,28,31,32,36,40,43-47,49,50)	0.74 (0.61 to 0.83)	0.76 (0.68 to 0.83)	3.12 (2.32 to 4.21)	0.35 (0.23 to 0.51)
¹⁸ F-FDG PET		0.82 (0.72 to 0.89)	0.86 (0.78 to 0.91)	5.64 (3.61 to 8.83)	0.22 (0.14 to 0.34)
MRI	9 (20,21,24,31,40,43,44,47,48,51)	0.78 (0.54 to 0.92)	0.80 (0.67 to 0.88)	3.86 (2.01 to 7.38)	0.27 (0.10 to 0.70)
¹⁸ F-FDG PET		0.78 (0.64 to 0.87)	0.85 (0.79 to 0.90)	5.07 (3.47 to 7.41)	0.27 (0.16 to 0.44)
CT + MRI	4 (19,27,34,47)	0.66 (0.44 to 0.82)	0.76 (0.53 to 0.90)	2.73 (1.43 to 5.19)	0.45 (0.28 to 0.72)
¹⁸ F-FDG PET		0.73 (0.58 to 0.84)	0.89 (0.84 to 0.93)	6.85 (4.50 to 10.42)	0.30 (0.18 to 0.49)
USFNA	4 (20,21,25,39)	0.42 (0.01 to 0.97)	0.96 (0.76 to 0.99)	10.87 (0.51 to 230.6)	0.61 (0.12 to 3.19)
¹⁸ F-FDG PET		0.45 (0.27 to 0.64)	0.88 (0.76 to 0.95)	3.79 (1.49 to 9.60)	0.63 (0.42 to 0.92)

* CI = confidence interval; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio; CT = computed tomography; ¹⁸F-FDG PET = positron emission tomography using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose; MRI = magnetic resonance imaging; USFNA = ultrasound-guided fine-needle aspiration.

Tableau 12. Résultats de la review de Kyzas et al. (Journal of the National Cancer Institute 2008).

TABLE 1: Studies comparing accuracy of FDG PET and PET/CT with CT and MRI for detection of lymph nodes metastases.

Author year	Number of patients	Tumor Subtypes	Results	Notes
Beak et al. [2], 2009	15	Periorbital	PET/CT accuracy (98%) > CT 84%	- CT: 16 slice. - PET modified Tx in 39%.
Roh et al. [3], 2007	167	HNSCC	PET or PET/CT accuracy (92%-93%) > CT/MR 85%-86%	- PET/CT significantly better for detection of primary tumor
Gordin et al. [4], 2007	35	Nasopharyngeal	PET/CT accuracy 91% > PET 80% > CT 60%	- Retrospective - PET/CT modified TX in 57%
Kim et al. [5], 2007	32	Oropharyngeal	PET sensitivity 21% higher than CT/MR ($P < .05$)	- PET/CT significantly better for detection of primary tumor
Dammann et al. [6], 2005	79	Oral cavity and oropharynx	PET accuracy 96% > MRI 94% > CT 92%	- Nonhybrid PET/CT used
Ng et al. [7], 2005	124	Oral cavity SCC	PET accuracy 98.4% > CT/MR 87.1%	- Prospective

Tableau 13. Résultats de la review d'Al-Ibraheem et al. (Journal of Oncology 2009).

Sur le M et le S, *Wong et al.* ont trouvé que la TEP détecte des localisations secondaires ou primitives synchrones chez plus de 15% des patients et que sa valeur diagnostique augmente lorsqu'elle est couplée à la TDM (*tableau 14*) [Wong et al. 2008]. Ces

résultats ont été confirmés dans la review faite par *Al Ibraheem et al.* en 2009 sur 722 patients de 7 études conjointes [Al-Ibraheem et al. 2009] (*tableau 15*). Dans ce contexte, la TEP-FDG entraînerait une modification de la stratégie thérapeutique dans 5 à 15% des cas. Il est toutefois à noter que dans ces séries, la majorité des patients présentaient des stades de maladie avancés T3, T4 et/ou N2, N3.

TABLE I. FDG-PET Detection of Distant Metastases and Second Primary Carcinomas

References	N	PET finding	Distant met	2nd primary	True positive	False positive
Yen et al. [2]	118	24	14	NR	14/24	10/24
Goerres et al. [3]	34	8	3	4	7/8	1/8
Schmid et al. [4]	48	6	2	2	4/6	2/6
Schwartz et al. [5]	21	7	4	3	7/7	0/7
Teknos et al. [6]	12	3	3	0	3/3	0/3
Total	233	48, 21%	26	9	35/48, 73%	13/48, 27%

Tableau 14. Résultats de la review de Wong et al. (*Journal of Surgical Oncology* 2008).

TABLE 2: Studies evaluating the performance of FDG PET for the detection of distant metastases and synchronous 2nd tumor in HNC.

Author year	Number of patients	Positive PET	True positive (distant mets + 2nd primary)	False positive	Notes
Ng et al. [34], 2009	111	16	13/16	3/16	CT/MR detect 4/16
Chua et al. [35], 2009	68	6	5/6	1/6	CT + BS detect 4/6
Liu et al. [36], 2007	300	61	50/61	11/61	
Yen et al. [37], 2005	118	32	24/32	8/32	
Goerres et al. [12], 2003	34	8	7/8	1/8	PET modified Treatment in 15%
Sigg et al. [38], 2003	58	8	7/8	1/8	PET modified Treatment in 5%
Schwartz et al. [39], 2003	33	7	7/7	0/7	
Total	722	138	113/138	25/138	

Tableau 15. Résultats de la review d'Al-Ibraheem et al. (*Journal of Oncology* 2009).

i. GBU 2013

La TEP/TDM au FDG est indiquée dans la stadification des cancers pharyngo-laryngés, particulièrement de stade avancé (T3-4, N1-3), pour rechercher des métastases à distance ou, quelque soit le stade, une seconde localisation, qui modifieraient la prise en charge thérapeutique (grade B).

ii. SFORL 2012

La TEP-FDG/TDM est un examen performant pour le bilan d'extension ganglionnaire mais ne sera pas à réaliser en première intention (grade C).

La TEP-FDG/TDM est indiquée en cas de tumeurs à haut risque métastatique (en particulier \geq N2b, adénopathie secteurs IV et V) ou en cas d'images thoraciques douteuses sur la TDM (grade C).

4. Recherche de récurrence

a. Historique

Le taux de récurrence locorégionale des carcinomes des VADS est élevé (plus de 40%), survenant pour la plupart dans les deux premières années après traitement. La surveillance post thérapeutique recommandée consiste, selon les guidelines, en un examen clinique standard répété durant les 5 premières années.

Plusieurs études rétrospectives [Wong et al. 2002, Kunkel et al. 2003] et prospective [Terhaard et al. 2001] ont très tôt montré l'intérêt de la TEP au FDG pour la mise en évidence de récurrence suspectée des carcinomes épidermoïdes des VADS avec notamment une efficacité supérieure à l'examen clinique et aux méthodes d'imagerie conventionnelle (TDM, IRM), souvent prises à défaut par les remaniements post-chirurgicaux et la fibrose post-radique.

b. Recommandations

i. SOR 2003

Standard : la TEP-FDG est indiquée dans le diagnostic des récurrences d'un cancer des voies aérodigestives supérieures (niveau de preuve B2).

Recommandation : des études prospectives sont nécessaires pour déterminer la fréquence de réalisation de cet examen dans le suivi des patients (accord d'experts).

ii. GBU 2005

La TEP-FDG est indiquée (niveau de preuve B) et a une excellente fiabilité dans la mise en évidence des récurrences.

c. Actualisation

Les résultats de 2 reviews et d'1 méta-analyse ont confirmé les performances diagnostiques de la TEP-FDG pour le diagnostic de récurrence de carcinome des VADS.

Dans leur méta-analyse de 27 études et 1871 patients, *Isles et al.* ont retrouvé des chiffres de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positive et négative respectives de 94%, 82%, 75% et 95% pour le diagnostic de maladie résiduelle ou récidivante. En cas de

traitement par radio-chimiothérapie la sensibilité paraissait meilleure en cas de réalisation de l'examen 10 semaines après traitement [Isles et al. 2008] (*tableau 16*).

Table 3. Accuracy of PET in detecting persistent/recurrent disease in the neck after radiotherapy/chemoradiotherapy

Study	Number	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Accuracy (%)	QUADAS
Brkovich <i>et al.</i> ²⁵	21	75	64.7	33	91.7	66.7	11.5
Goguen <i>et al.</i> ²⁹	21	40	56.3	22.2	75	53.4	9
Greven <i>et al.</i> ³⁰							
At 1/12	22	75	92.9	85.7	86.7	86.4	11
At 4/12	18	100	93.8	66.7	100	94.4	11
Hanasono <i>et al.</i> ¹²	22	85.7	73.3	60	91.7	77.3	9.5
Kim <i>et al.</i> ²⁸	97	100	98.9	83.3	100	99	10
Kitagawa <i>et al.</i> ¹⁷	23	NA*	73.9	NA*	100	73.9	10
McCullum <i>et al.</i> ¹⁸	24	66.7	53	46.2	72.7	58.3	11
Porceddu <i>et al.</i> ³³	32	NA*	100	NA*	96.9	96.9	8
Rege <i>et al.</i> ²¹	15	100	100	100	100	100	11
Rogers <i>et al.</i> ⁴	12	45.5	100	100	14.3	50	11.5
Tan <i>et al.</i> ³⁰	72	25	82.8	15.4	89.8	76.4	9
Yao <i>et al.</i> ¹⁴	70	100	94	42.9	100	94.3	11
Yao <i>et al.</i> ³¹	24	100	84.2	62.5	100	75	8.5

Tableau 16. Résultats de la meta-analyse d'Isles et al. (Clinical Otolaryngology 2008).

Selon les études analysées par les reviews de *Wong et al.* et *Al Ibraheem et al.* les sensibilité et spécificité de l'examen variaient de 83 à 100% et 61 à 98% respectivement [Al-Ibraheem et al. 2009, Wong et al. 2008] (*tableaux 17-18*).

TABLE 4: Studies evaluating the performance of 18F-FDG PET and PET/CT for the detection of recurrent disease in head and neck cancers.

Authors year	Number of patients	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Notes
Abgral et al. [77], 2009	91	100%	85%	90%	FDG PET/CT
Wang et al. [78], 2009	44	100%	98%	98%	Prospective PET performance > CT
Cermik et al. [79], 2007	50	83%	93%		
Álvarez Pérez et al. [80], 2007	60	98%	90%		Prospective
Salaun et al. [81], 2007	30	100%	95%	97%	
Goerres et al. [82], 2004	26	91%	93%		Prospective
Kubota et al. [83], 2004	36	90%	78%	81%	Prospective Accuracy significantly higher than CT/MR

Tableau 17. Résultats de la review d'Al-Ibraheem et al. (Journal of Oncology 2009).

TABLE II. FDG-PET Detection of Recurrent Head and Neck Cancer

References	N	Prior Rx	Sensit. (%)	Spec. (%)	Comment
Farber et al. [11]	28	Any	86	93	
Li et al. [12]	43	RT	91	86	Better than CT/MRI
Lonneux et al. [13]	44	Any	96	61	Better than CT/MRI
Lowe et al. [14]	44	ChemoRT ± Surg	100	93	Prospective
Stokkel et al. [15]	48	RT	100	71	Larynx and HP
Lapela et al. [16]	56	Any	84–95	84–93	
Terhaard et al. [17]	75	RT	97	82	Prospective
Wong et al. [18]	143	Any	96	72	SUV prognostic

Tableau 18. Résultats de la review de Wong et al. (Journal of Surgical Oncology 2008).

Par ailleurs, 2 études menées par notre équipe ont montré l'intérêt de la TEP-FDG pour la mise en évidence de récurrence infra clinique chez ces patients. Une première étude rétrospective réalisée par *Salaün et al.*, concernant 30 patients traités pour carcinome épidermoïde des VADS et au suivi conventionnel négatif, bénéficiant d'une TEP-FDG dans le cadre d'une simple surveillance post-thérapeutique, ont retrouvé 8 cas de récurrence confirmée [Salaün et al. 2007]. De plus, une étude prospective a permis de mettre en évidence une récurrence occulte chez 33% d'une cohorte de 91 sujets asymptomatiques à 1 an de la fin du traitement (sensibilité = 100% ; spécificité = 85%) [Abgral et al. 2009].

i. GBU 2013

La TEP/TDM au FDG a une excellente fiabilité dans la mise en évidence des récurrences et présente une haute valeur prédictive négative (indication de grade B).

5. Intérêt pronostique et évaluation thérapeutique

a. Historique

L'imagerie conventionnelle évalue la réponse thérapeutique en décrivant morphologiquement la lésion tumorale (modification de la taille) alors que la TEP-FDG recherche une activité cellulaire tumorale résiduelle, permettant par exemple de mettre en évidence de manière précoce une bonne réponse thérapeutique.

Concernant le traitement par radiothérapie, une étude incluant 35 patients a montré la corrélation entre la valeur seuil de SUVmax < 4 et l'augmentation de la survie à 3 ans, après traitement par radiothérapie et avant intervention chirurgicale [Kunkel et al. 2003]. Une autre étude incluant 36 patients a mis en évidence une sensibilité plus élevée de la TEP-FDG par rapport à la TDM (100% versus 73%), ainsi qu'une meilleure exactitude diagnostique (97% versus 83%), dans l'évaluation des masses résiduelles 4 mois après la radiothérapie [Kao et al. 2002].

Concernant le traitement par chimiothérapie, une étude réalisée par *Perié et al.* a mis en évidence que la TEP-FDG présentait une exactitude et une spécificité (78% et 86%) supérieures à la pan-endoscopie (74% et 43%), ainsi qu'une exactitude supérieure à la TDM (69%) dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante (après deux cycles), évaluée sur l'histologie postopératoire [Périé et al. 2002]. L'étude de *Kitagawa et al.* a montré l'intérêt de la TEP-FDG pour l'évaluation de la réponse thérapeutique en fin de chimiothérapie, avec une sensibilité égale à 100% (identique à l'imagerie conventionnelle) et une spécificité concernant la réponse de la tumeur primitive égale à 90% (versus 41% pour l'IRM et 59% pour la TDM). L'examen TEP-FDG a modifié la stratégie thérapeutique pour 35% des patients (8/23) [Kitagawa et al. 2003].

L'intérêt pronostique de la quantification pré-thérapeutique par le SUVmax tumoral a été suggéré. Ainsi, il s'agirait d'un indicateur de survie, indépendamment de la taille et du stade de la tumeur mais son seuil d'intérêt n'est pas encore été clairement établi. En effet, sur une série de 73 patients publiée en 2002, *Halfpenny et al.* ont montré qu'un SUVmax = 10 était la valeur seuil la plus discriminante avant tout traitement pour prédire la survie [Halfpenny et al. 2002]. Au contraire, *Allal et al.* retrouvaient un cut-off optimal à 4 pour pronostiquer la récurrence tumorale en analyse multivariée [Allal et al. 2002].

i. SOR 2003

Option : la TEP-FDG peut être réalisée pour l'évaluation de la réponse thérapeutique (niveau de preuve B2), incluant la caractérisation des masses résiduelles.

Recommandation : la fixation du FDG par une tumeur des VADS dont la malignité est connue peut être quantifiée lors du bilan initial afin de disposer d'un facteur pronostique de la survie ou de la probabilité de récurrence après traitement.

b. Actualisation

L'évaluation de la réponse thérapeutique reste un enjeu majeur en cancérologie. Outre objectiver une éventuelle guérison, elle devrait permettre de sélectionner des groupes pronostiques voire d'adapter la thérapeutique le plus précocement possible. De plus, son rôle pour l'évaluation de nouvelles thérapies dans le cadre d'essais cliniques est fondamental. En effet, bien que l'objectif principal d'évaluation de l'efficacité d'une nouvelle thérapie soit l'amélioration de la survie globale, sa mise en évidence en particulier dans des études de phase II est difficile, longue et très coûteuse. La validation de méthodes de mesures substitutives à la survie globale, comme le taux de réponse, la durée avant progression ou la survie sans progression est donc indispensable. *Wahl et al.* ont ainsi récemment insisté sur cette problématique de l'utilisation de biomarqueurs dans l'évaluation thérapeutique en TEP comme « surrogate marker of survival » [Wahl et al. 2009]. Sur les

bases d'une littérature robuste, ce groupe de travail américain a proposé de nouveaux critères d'interprétation, appelés PERCIST (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors), avec des recommandations exhaustives pour la réalisation de l'examen et le choix de l'outil de comparaison. Ces recommandations ont été émises dans un but d'homogénéisation des pratiques et d'optimisation des critères de l'EORTC (l'European Organization for Research and Treatment of Cancer) publiés en 1999 [Young et al. 1999], avec introduction notamment d'un nouveau paramètre semi-quantitatif appelé SULpeak, prenant en compte la masse maigre du patient.

Bussink et al. ont par ailleurs réaffirmé dans leur revue de la littérature l'intérêt de la TEP pour la mise en évidence de maladie résiduelle. Néanmoins, ils ont également insisté sur l'émergence de nouveaux traceurs TEP vraisemblablement plus pertinents que le FDG dans cette indication et sur la perspective d'une évaluation précoce au traitement à l'aide de TEP intermédiaires suggérant un intérêt prédictif de la maladie réfractaire [Bussink et al. 2010].

Concernant l'intérêt pronostique de l'examen, outre cette perspective de l'évaluation intermédiaire au traitement soulevée notamment par notre équipe [Abgral et al. 2012], différents nouveaux paramètres semi-quantitatifs de la fixation tumorale en FDG lors du bilan initial sont en cours d'évaluation, tels que le SUVpeak ou le SUVmean [Higgins et al. 2012]. Par ailleurs, la cinétique de fixation tumorale du FDG (Δ SUVmax) mesurée par la technique dual-time point en TEP-TDM au FDG a été suggérée comme facteur prédictif de la survie sans récurrence [Sanghera et al. 2005] ce que nous avons confirmé dans une série prospective [Abgral et al. 2013]. De même, nous avons montré que l'utilisation de rapports de fixation par rapport au bruit de fond circulant ou hépatique pourrait avoir un intérêt pronostique [Querellou et al. 2012]. Enfin, de nombreuses études de faisabilité analysées par 2 reviews ont montré un impact pronostique de l'utilisation des volumes métaboliques tumoraux ou du TLG (Total Lesion Glycolysis = VTM x SUVmean) pour prédire la survie des patients, mais l'absence de consensus pour la délimitation de la tumeur n'en fait actuellement pas un outil de routine [Van de Wiele et al. 2013, Moon et al. 2013].

Aucune nouvelle recommandation n'a été néanmoins proposée.

II-PERSPECTIVES

1. Planification de traitement en radiothérapie

La réalisation du ciblage en radiothérapie externe se fait actuellement par une technique conformationnelle 3D en utilisant la tomodensitométrie (TDM) pour délinéer un volume de traitement macroscopique appelé GTV (Growth Target Volume) selon les normes ICRU (International Commission for Radiation Units). Dans ce contexte, la TEP-FDG pourrait devenir un outil complémentaire pour le radiothérapeute en utilisant le volume tumoral biologique BTV (Biological Target Volume). Cet examen semble ainsi contribuer à réduire la variabilité inter-observateur pour la détermination du volume cible, dont la taille tend à diminuer tout en gardant une efficacité de traitement et limitant l'irradiation des tissus sains. La TEP-FDG permet d'identifier des formations tumorales et surtout lympho-nodulaires non visualisées en TDM avec un impact thérapeutique et pronostique. Elle peut enfin détecter certaines zones du BTV particulièrement actives, qui pourraient bénéficier d'un complément d'irradiation (boost thérapeutique), et tendre à l'obtention d'un planning individualisé, notamment depuis l'émergence de nouvelle technique d'irradiation par modulation d'intensité (IMRT).

a. Staging initial

La TEP- FDG lors du bilan d'extension initial peut modifier la stratégie thérapeutique par la découverte de localisations métastatiques non vues par l'imagerie conventionnelle et en conséquence avoir un impact en termes de pronostic.

Concernant l'optimisation du staging, l'équipe de *Wang et al.* a conclu, après avoir réalisé une étude prospective incluant 28 patients atteints d'un cancer des VADS, traités par IMRT après délimitation des GTV en s'aidant de la TEP-FDG, que celle-ci changeait significativement le staging tumoral dans 50% des cas, comparativement au scanner seul (12 patients présentant un T supérieur et 6 patients présentant un N supérieur). En outre, le suivi à 17 mois n'a pas permis de mettre en évidence de récurrence locorégionale pouvant indiquer une amélioration significative de la balistique en radiothérapie avec l'apport du TEP [Wang et al. 2006]. *Koshy et al.* soulignaient également ce point dans leur étude rétrospective incluant 36 patients, avec un changement de classification TNM dans 36% des cas et une modification des volumes et des doses de radiothérapie dans 14% des cas, suite à l'utilisation du TEP-TDM pour le therapy planning [Koshy et al. 2005].

Sur un plan pronostique, *Soto et al.* ont mis en évidence, à partir d'une étude rétrospective comprenant 61 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, une corrélation significative entre le TEP-BTV effectué avant traitement et les sites de récurrences loco-

régionales après traitement par IMRT [Soto et al. 2008]. De plus *Rothschild et al.* ont pour leur part montré, sur une série de 45 patients atteints d'un carcinome pharyngé localement avancé, que le traitement IMRT aidé d'une évaluation à l'aide du TEP-FDG bénéficiait d'un meilleur taux de survie sans récurrence (90% et 80% à respectivement 1 et 2 ans), comparativement au traitement IMRT sans évaluation TEP-TDM (72% et 56%) [Rothschild et al. 2007].

b. Aide à la délimitation

i. Reproductibilité inter-observateur

Différentes études ont mis en évidence la diminution de la variabilité inter-observateur, conjointement à l'utilisation de la TEP-FDG, lors de l'étape de délimitation du GTV, classiquement réalisée avec le scanner seul (TDM-GTV) [Schinagl et al. 2006].

Certaines équipes ont ainsi mis en avant des écarts de plus ou moins 25% des volumes entre les TEP-BTV et les TDM-GTV, avec une diminution de volume moyen en TEP et présence d'une grande disparité entre oncologues-radiothérapeutes (expérimentés) [Riegel et al. 2006]. Enfin, d'autres séries ont montré une diminution de 9,5% à 33% du GTV après fusion d'images TEP et tomographiques et une amélioration de la reproductibilité inter-observateur pour la délimitation du GTV (avec réduction de la déviation standard d'un facteur 4) [Ciernik et al. 2003, Caldwell et al. 2001].

ii. Modification des volumes cibles

La TEP-FDG a montré son intérêt pour la délimitation de la tumeur primitive, permettant notamment d'exclure du GTV les zones de nécrose dont la limite avec le tissu tumoral est très difficilement caractérisable en TDM [Daisne et al. 2003]. Plusieurs séries ont prouvé une diminution significative du GTV-T par utilisation de la TEP-TDM au FDG, laissant ainsi entrevoir la possibilité d'une escalade de dose tout en limitant l'irradiation des tissus sains adjacents.

Breen et al. rapportaient, dans leur étude comptant 10 patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS, la diminution significative des GTV réalisés avec la TEP-FDG par rapport au TDM [Breen et al. 2007]. *El-Bassiouni et al.* confirmaient ces résultats sur une population de 25 patients [El-Bassiouni et al. 2007].

Enfin, *Daisne et al.* concluaient après étude de patients atteints d'un cancer laryngé, que toutes les modalités d'imagerie surestimaient le volume tumoral réel (données confrontées à la pièce opératoire après laryngectomie mais la surestimation avec la TEP-FDG (29%) était significativement moins importante qu'en scanner (65%) ou IRM (89%) [Daisne et al. 2004].

A l'inverse, les performances diagnostiques supérieures de la TEP-TDM au FDG pour la mise en évidence d'un envahissement ganglionnaire occulte entraînait une augmentation du GTV-N et une optimisation de la balistique [Phillips et al. 2011].

c. Méthode de segmentation

L'utilisation de la TEP-FDG n'est cependant pas recommandée en routine clinique. La principale limite reste la non standardisation des méthodes de segmentation tumorale.

De nombreuses études de faisabilité ont été réalisées pour l'utilisation de la TEP-TDM en radiotherapy planning des cancers des VADS [Ahn et al. 2008]. Néanmoins, ces différentes séries ont évalué différentes techniques de segmentation [Lee et al. 2010]: la segmentation manuelle a été initialement utilisée mais accroît la variabilité inter-observateur ; des méthodes semi-automatiques basées sur un seuil absolu de SUV ou relatif en pourcentage de SUVmax ont également été étudiées pour diminuer ces dispersions mais restent probablement non optimales car sous l'influence des paramètres de l'image [Miller et al. 2002]; les méthodes à seuils adaptatifs telles que la méthode de Daisne prenant en compte le bruit de fond local à la tumeur ont été suggérées mais nécessitent une phase préalable de calibration de la machine [Daisne et al, 2003]. Une étude réalisée par notre équipe a ainsi montré la faisabilité d'un BTV en TEP-TDM par méthode de Daisne pour la délimitation de carcinomes des VADS, sous contrôle d'un opérateur expérimenté [Bontemps et al. 2012]. Une autre méthode à seuil adaptatif décrite par *Geets et al.* dérivant du concept des gradients basés sur la ligne de partage des eaux (ou GBM=Gradient Based Method) semble ouvrir des perspectives intéressantes [Geets et al, 2007]. En effet, une étude récente portant sur 10 cancers pulmonaires stade I-II opérés a comparé de façon rétrospective les TEP-BTV obtenus par différentes méthodes de segmentation et le TDM-GTV au gold standard histologique et a retrouvé la meilleure corrélation entre les volumes obtenus par la méthode GBM et la pièce opératoire [Wanet et al. 2011] (*figure 13*).

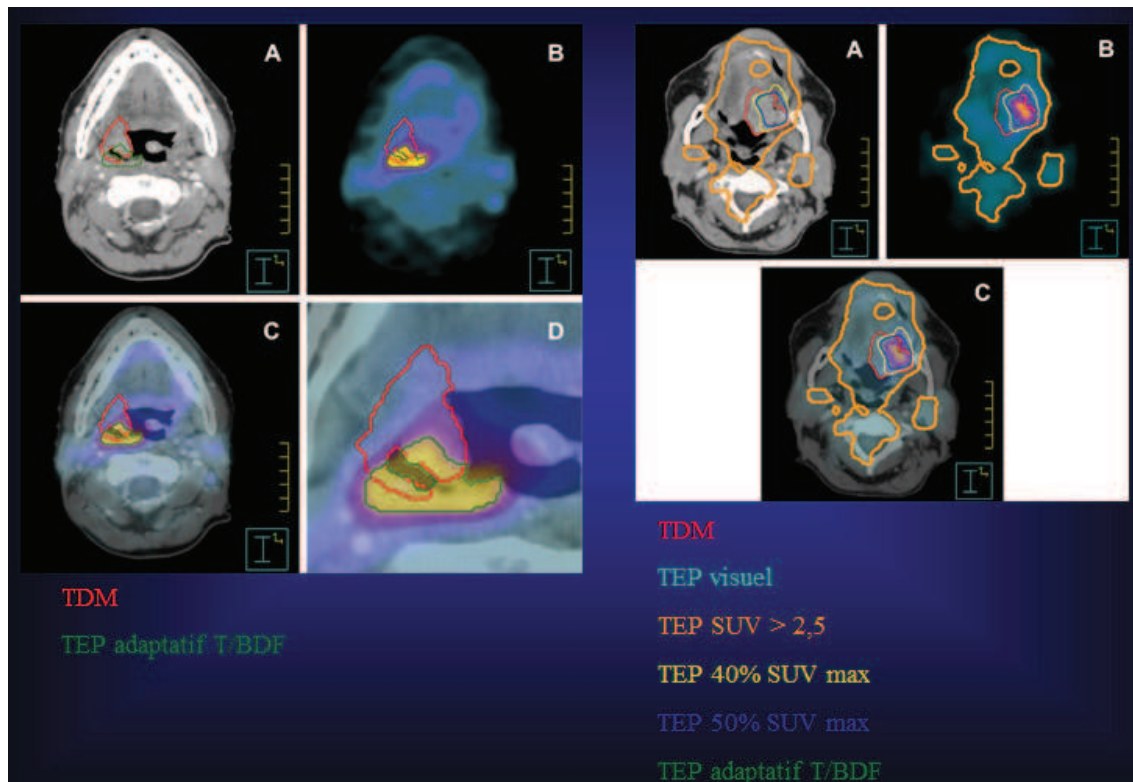


Figure 13. Différentes méthodes de segmentations (d'après Geets et al. 2006) – remerciements G. Bonardel.

2. Nouveaux traceurs

L'utilisation de nouveaux traceurs en TEP est actuellement en cours d'évaluation. L'objectif de ces travaux est de caractériser de façon plus spécifique que le FDG certains processus physiopathologiques propres aux cellules tumorales [Heuveling et al. 2011].

d. Imagerie de l'hypoxie

Plusieurs cibles moléculaires ont été envisagées, en premier lieu les composés nitro-imidazolés qui ont pour particularité de subir une réduction dans les tissus appauvris en oxygène, ce qui produit des métabolites séquestrés à l'intérieur des cellules [VERA 2011]. Le 18F-fluoromisonidazole (FMISO), traceur fluoré actuellement le plus étudié, et le 18F-fluoroazamycin-arabinoside (FAZA) font partie de cette classe de traceurs. Une autre cible, actuellement en cours d'exploration, est la modification du potentiel redox du complexe Cu-ATSM au sein de la cellule.

Plusieurs études précliniques et cliniques ont démontré leur intérêt dans un cadre diagnostique, pour l'orientation thérapeutique et sur un plan pronostique pour les tumeurs des VADS [Souvatzoglu et al. 2007, Rischin et al. 2006].

En effet, l'hypoxie intra-tumorale est responsable notamment, par différents mécanismes, d'une diminution de la chimio et radiosensibilité des tumeurs des VADS. Il est donc intéressant d'envisager la réalisation d'une cartographie de la distribution intra tumorale

de l'hypoxie, pour adapter le traitement par chimiothérapie mais aussi pour optimiser la radiothérapie en réalisant du *dose-painting* à partir de volumes cibles biologiques (BTV=biological target volume). Par exemple, il a été démontré la faisabilité de programmer un complément de dose en radiothérapie sur des BTV préalablement délimités en TEP-FMISO sur des zones hypoxiques, sans dépasser le seuil de tolérance de toxicité sur le tissu sain [Lee et al. 2008]. Chao et al. ont également montré la possibilité d'utiliser le ^{60}Cu -ATSM pour améliorer la balistique de ce type de tumeurs [Chao et al. 2001]. En dehors de cet intérêt thérapeutique, il a été aussi suggéré que le degré d'hypoxie pré-thérapeutique détecté par la TEP-FMISO (à l'aide de l'indicateur semi-quantitatif SUV) était corrélé au pronostic et notamment au taux de récurrence loco-régionale [Eschmann et al. 2005, Rajendran et al. 2006]. De même, *Minagawa et al.* ont montré la valeur pronostique de la TEP au ^{62}Cu -ATSM dans les cancers ORL localement avancés [Minagawa et al. 2011].

e. Imagerie de la prolifération tumorale

L'imagerie de la prolifération tumorale peut s'intégrer dans une partie du cycle cellulaire ou dans la fabrication de constituants intracellulaires.

i. Imagerie du cycle cellulaire

Concernant le ciblage du cycle cellulaire, le traceur en évaluation est la 3'-désoxy- 3'- ^{18}F fluorothymidine (FLT), analogue fluoré de la thymidine, substrat de l'enzyme cytoplasmique thymidine kinase 1 (TK1), dont l'activité est augmentée dans la plupart des cancers solides, notamment ceux des VADS. Il est le plus utilisé pour cibler la prolifération cellulaire, son taux de captation étant en rapport avec le nombre de cellules en phase S. Son utilisation présente ainsi un intérêt diagnostique indéniable à la fois dans le bilan pré-thérapeutique, permettant notamment de caractériser l'agressivité tumorale, mais également pour la mise en évidence de récurrence post-thérapeutique, une des principales contraintes inhérente à l'utilisation du FDG résultant des faux positifs liés à la fixation du traceur sur des tissus inflammatoires ou des formations lympho-nodulaires réactionnelles. Ce traceur se révèle en effet plus sensible que le FDG [Hoshikawa et al. 2010] malgré un index de fixation SUV inférieur sur les cibles tumorales [Cobben et al. 2004], s'expliquant par un meilleur rapport signal/bruit. Son intérêt pronostique a également été relevé [Linecker et al. 2008].

ii. Imagerie du métabolisme des acides aminés

L'augmentation du métabolisme des acides aminés est une autre caractéristique bien connue d'une tumeur, dans laquelle le transport des acides aminés ou le taux de synthèse des protéines sont augmentés. Divers analogues fluorés, comme la ^{18}F -fluoroéthyltyrosine

(FET), la 18F-fluorométhylthyrène (FMT), ou non fluoré en particulier la 11C-méthionine (C-MET) ont été développés comme ligands TEP pour la détection des tumeurs des VADS.

La FET semble être plus spécifique que le FDG dans le staging initial des carcinomes épidermoïdes des VADS alors que la FMT présente une exactitude diagnostique similaire au FDG pour le diagnostic différentiel tumeur bénigne/maligne des VADS [Pauleit et al. 2006, Miyakubo et al. 2007].

Cette classe de traceur présente moins d'expressivité au niveau du tissu inflammatoire que le FDG et suscite par conséquent un intérêt pour l'évaluation thérapeutique précoce. C'est le cas notamment de la C-MET mais l'inconvénient principal du 11C reste une difficulté d'utilisation du fait de sa demi-vie extrêmement faible (20min) [Nuutinen et al. 1999, Chesnay et al. 2003].

iii. Imagerie de la constitution membranaire

Les dérivés de la choline, phospholipide constituant de la membrane cellulaire ont beaucoup été étudiés, notamment dans le cas du cancer prostatique.

Une étude préliminaire récente a suggéré l'intérêt de la 11C-Choline par rapport au FDG dans la caractérisation des carcinomes du nasopharynx et notamment son extension locale (le FDG ayant une fixation physiologique intracérébrale importante) pouvant à terme envisager une meilleure délimitation des tumeurs avant traitement par radiothérapie [Wu et al. 2011].

f. Imagerie et thérapie ciblée

Les avancées récentes en biologie moléculaire et cellulaire ont permis la découverte de nouvelles thérapies, ciblant notamment des facteurs de croissance et leurs récepteurs, en utilisant des anticorps monoclonaux (mAb) ou des molécules inhibitrices de la tyrosine kinase (TKI), impliquée dans la transduction du signal cellulaire. Concernant les cancers de la tête et du cou, plusieurs cibles tumorales ont été identifiées, en particulier le facteur de croissance épidermique et son récepteur (EGFR) et le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) et de ses récepteurs.

La perspective en médecine nucléaire est de développer des analogues à ces traitements marqués par des isotopes, afin de réaliser une imagerie moléculaire de la tumeur et ainsi sélectionner les populations de patients pouvant bénéficier de ce type de thérapies particulièrement coûteuses. Ces nouveaux traceurs auraient de ce fait également une place importante dans l'évaluation thérapeutique.

Pour différentes raisons, notamment de masse moléculaire, de spécificité de liaison ou de demi-vie biologique des vecteurs, la confection de nouveaux traceurs est extrêmement difficile et de nouveaux marqueurs ont été utilisés, notamment le Zirconium 89 en immuno-

TEP. Les résultats des études précliniques ouvrent la voie à des études cliniques avec des mAbs et TKI radiomarqués pour identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement.

i. Imagerie des anticorps monoclonaux : immuno-TEP

Plusieurs études in vivo se sont intéressées au marquage de l'anticorps cetuximab, ciblant spécifiquement le récepteur de croissance EGFR [Aerts et al. 2009, Perk et al. 2005]. Les études sur petit animal ne s'intéressent actuellement pas au cancer des VADS.

ii. Imagerie des inhibiteurs de tyrosine kinase

Le traceur en cours d'évaluation est le ¹¹C-erlotinib, notamment sur des modèles de tumeurs pulmonaires xénotransplantées. [Memon 2009]

CHAPITRE 2. OBJECTIFS DE LA THESE

Le carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures est un véritable problème de santé publique, son pronostic restant sombre en raison d'un fort taux de récurrence malgré de nombreuses possibilités thérapeutiques et l'existence de facteurs pronostiques clinico-pathologiques reconnus. Il paraît donc indispensable de trouver des facteurs pronostiques préthérapeutiques permettant de cibler une population à risque de récurrence, de rechercher des moyens de dépistage précoce des patients réfractaires au traitement, et d'optimiser la stratégie de surveillance pour idéalement diagnostiquer la récurrence à un stade préclinique.

Afin de répondre en partie à ces problématiques, l'objectif de cette thèse a été spécifiquement d'étudier :

- les performances de la TEP-TDM au FDG en surveillance post-thérapeutique systématique pour le diagnostic de la récurrence occulte des carcinomes épidermoïdes des VADS 1 an après fin de traitement des patients ;
- l'intérêt d'une évaluation thérapeutique intermédiaire à 2 cures d'une chimiothérapie néoadjuvante par TPF précédant une radio-chimiothérapie concomitante de carcinomes épidermoïdes des VADS localement avancés par TEP-TDM au FDG pour le ciblage précoce des patients réfractaires ;
- la valeur pronostique de la TEP-TDM au FDG pré-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS pour la sélection des populations à risque de récurrence par l'utilisation de paramètres volumétriques et cinétiques.

Ces différents travaux ont conduit à la réalisation de 4 articles publiés dans des revues anglophones indexées.

Cette thèse a par ailleurs ouvert des perspectives de recherche conduisant :

- à la mise en place d'une étude complémentaire étudiant l'intérêt de la réalisation systématique d'une TEP-TDM au FDG plus précoce lors du suivi post-thérapeutique (6 mois après traitement) chez des patients cliniquement asymptomatiques ;
- à la proposition d'un projet d'étude multicentrique visant à évaluer l'intérêt pronostique de l'imagerie de l'hypoxie tumorale par TEP-TDM au Cu-ATSM en évaluation pré-thérapeutique et intermédiaire d'une radiochimiothérapie concomitante des carcinomes épidermoïdes des VADS stade III-IVB et la comparer à celle de la TEP-TDM au FDG.

CHAPITRE 3. ETUDES

La place de la TEP-TDM au FDG a été validée pour le diagnostic de récurrence suspectée des carcinomes épidermoïdes des VADS. Néanmoins, son intérêt n'ayant pas été étudié dans la surveillance systématique des carcinomes de VADS pour la mise en évidence de lésions récidivantes à un stade asymptomatique, notre équipe s'est rapidement intéressée à cette thématique qui faisait l'objet d'une recommandation sur accord d'experts dans les SOR [Bourguet et al. 2002].

A- PERFORMANCE DE LA TEP-TDM AU FDG DANS LA SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE POUR LE DIAGNOSTIC DE LA RECURRENCE OCCULTE DES CARCINOMES DES VADS

1. Rationnel

Un retard dans la détection de récurrences des carcinomes épidermoïdes des VADS est de mauvais pronostic pour la suite de la prise en charge clinique des patients. Ainsi, les sujets pour qui l'on diagnostique précocement une récurrence et qui bénéficient d'une chirurgie de rattrapage ont une probabilité de survie sans rechute de 70% à 2 ans. Au contraire, elle est de 22% à 2 ans pour les sujets dont la reprise évolutive tumorale a été révélée à un stade tardif [Goodwin et al. 2000].

Dans ce contexte, la surveillance post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS est un véritable problème diagnostique.

Les remaniements post-chirurgicaux et la fibrose post-radique peuvent en outre compliquer la détection précoce de maladie résiduelle durant le suivi conventionnel par l'examen clinique ou l'imagerie par tomодensitométrie (TDM) ou par résonance magnétique (IRM) [Leel et al. 2000].

La surveillance post-thérapeutique recommandée consiste en un examen clinique standard répété durant les 5 premières années, incluant inspection et palpation des différentes régions ORL, complété par la réalisation d'une nasofibroscopie des VADS [Haas et al. 2001].

Plusieurs études rétrospectives [Hanasono et al. 1999, Fischbein et al. 1998, Wong et al. 2002, Kunkel et al. 2003] et prospectives [Kitagawa et al. 2003, Stokkel et al. 1999, Terhaard et al. 2001] ont montré l'intérêt de la TEP au FDG pour la mise en évidence de récurrence des carcinomes épidermoïdes des VADS avec notamment une efficacité supérieure à l'examen clinique et aux méthodes d'imagerie conventionnelle (TDM, IRM). Cependant, ces études n'ont porté que sur des populations de patients suspects de récurrence.

Notre équipe a réalisé une première étude rétrospective concernant 30 patients traités pour carcinome épidermoïde des VADS et au suivi conventionnel négatif, bénéficiant d'une TEP au FDG dans le cadre d'une simple surveillance post-thérapeutique ; cette série a retrouvé 8 cas (27%) de récurrence occulte confirmée [Salaün et al. 2007].

2. Objectifs

L'objectif de cette étude prospective a été de déterminer le bénéfice et la précision diagnostique de la TEP-TDM au FDG dans la recherche de récurrence occulte de carcinome épidermoïde des VADS chez des patients au suivi conventionnel normal, 12 mois après la fin du traitement réalisé.

3. Matériels et méthodes

a. Patients

i. Critères d'inclusion

Les patients ont été prospectivement inclus dans cette étude de Septembre 2005 à Janvier 2008 selon les critères suivants :

- Carcinome épidermoïde des VADS histologiquement prouvé.
- Absence de signes de récurrence loco-régionale ou à distance.
- Délai de 12 mois après traitement.
- Surveillance conventionnelle post-thérapeutique selon les recommandations de la SFORL 2006 [Barry et al. 2006] : examens cliniques standards itératifs tous les 2 mois la 1^{ère} année après traitement et radiographie pulmonaire biannuelle.

ii. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Age < 18 ans.
- Suspicion de récurrence.
- Antécédent de cancer des VADS traité.
- Patient initialement métastatique (AJCC IVC).
- Grossesse déclarée.

b. Imagerie

i. Protocole d'acquisition

Les examens ont été réalisés sur un appareillage hybride TEP-TDM Gemini GXLi (Philips Healthcare, Pays-Bas). Tous les patients étaient à jeun d'au moins 4 heures avant l'examen et leur glycémie réalisée avant injection du radiopharmaceutique devait être inférieure à 7mmol/L. Après une injection intraveineuse d'environ 370 MBq (5 MBq/kg) de FDG, les patients restaient au repos et au calme, alités pendant environ 1 heure. Afin de réduire au maximum les fixations physiologiques musculaires, il leur était indiqué de ne pas parler, marcher ou avoir toute autre activité durant cet intervalle de temps. Aucun anxiolytique myorelaxant ne leur a été administré avant l'examen. Au cours des acquisitions TEP et TDM, il était demandé aux patients de respirer normalement.

Les données acquises en 3D comprenaient à la fois les images d'émission, issues de la détection des photons d'annihilation, et les images de transmission nécessaires à la correction d'atténuation. Les images de transmission réalisées ont été obtenues à partir des données scannographiques X. Les images d'émission ont été ensuite corrigées du bruit de fond, des événements aléatoires puis reconstruites avec et sans correction d'atténuation en utilisant la méthode itérative LOR (=Line Of Response) RAMLA (Row-Action Maximum Likelihood Algorithm).

Le scanner X Gemini est un détecteur spiralé 6 barrettes assurant un champ de vision transversal de 600 mm. Les paramètres du faisceau de rayon X du scanner (tension de 120 kV, intensité de 100 mAs) ainsi que la collimation (6x5 mm), qui sont comparables aux autres études TEP-TDM, permettent la différenciation entre les tissus, avec une bonne résolution spatiale, tout en veillant à ce que le patient ne reçoive pas une dose élevée de rayonnement.

ii. Interprétation des images

Toutes les images TEP-TDM ont été interprétées par 2 médecins nucléaires n'ayant pas de connaissances préalables sur le stade évolutif de la maladie des patients. En cas de discordance dans le résultat de l'examen, les praticiens revoyaient les images afin de s'accorder sur les conclusions émises.

Les comptes-rendus d'examen TEP-TDM au FDG orientaient leurs conclusions en une analyse de trois régions distinctes : site de la tumeur primitive, région cervicale et organes à distance. La zone initiale incluait les tissus épithéliaux des voies aéro-digestives supérieures allant des cavités orale et nasale à l'extrémité supérieure de la trachée. La région cervicale comprenait les aires ganglionnaires ainsi que les tissus mous environnants, la trachée, les cartilages laryngés, l'os hyoïde et les vertèbres cervicales. Le cerveau, le squelette, les poumons, le médiastin et l'abdomen représentaient les sites à distance.

iii. Analyse des données

Les hyperfixations locorégionales suspectes en TEP-TDM au FDG étaient confrontées à des données anatomopathologiques (biopsies étagées lors d'une laryngoscopie) tandis que les anomalies de fixation en regard des organes à distance étaient confirmées par des examens morphologiques complémentaires (radiographies standards, TDM, IRM).

Les examens vrais positifs pour la maladie ont été définis par une confirmation de récurrence dans les semaines suivant l'examen TEP-TDM. Le Gold Standard était l'histopathologie en priorité ou l'évolutivité en imagerie conventionnelle lorsque les prélèvements biopsiques étaient non contributifs ou impossibles. Chaque patient présentant un examen négatif bénéficiait d'un suivi clinique conventionnel durant 6 mois et l'absence de preuve de récurrence à cette date permettait de considérer la TEP-TDM au FDG comme vraie négative de la maladie cancéreuse. Les sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) de l'examen TEP-TDM au FDG pour cet échantillon de patients asymptomatiques ont été déterminées ainsi que l'exactitude diagnostique de la méthode.

4. Résultats

a. Population

Quatre-vingt-onze patients, 13 femmes (14%) et 78 hommes (86%), avec un âge moyen de $57,4 \pm 9,4$ ans ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques de la population étudiée ainsi que leur statut tumoral sont résumés dans le *tableau 19*.

b. TEP-TDM

L'analyse des TEP-TDM corps entier au FDG réalisés $11,6 \pm 4,4$ mois après traitement chez ces 91 patients a retrouvé 52 examens négatifs et 39 positifs (*tableau 19*).

Caractéristiques	TEP-TDM	
	Négative n = 52	Positive n = 39
Age (moyenne ± sd)	58.2 ± 10.2	57.2 ± 9.1
Sexe		
Homme	45	33
Femme	7	6
Localisation primitive		
Cavité orale	11	14
Oropharynx	15	11
Hypopharynx	7	5
Larynx	18	9
Nasopharynx	1	0
Stade AJCC		
I	4	1
II	11	7
III	10	9
IV	27	22
Traitement		
Durée après traitement (mois)	12.3 ± 4.1	10.7 ± 4.7
Chirurgie seule	7	6
Chirurgie + radiothérapie complémentaire	28	15
Radiothérapie exclusive	4	0
Radio-chimiothérapie concomitante	10	14
Chimiothérapie néo-adjuvante	3	4

Tableau 19. Caractéristiques des patients et récapitulatif des examens TEP positifs et négatifs.

c. Suivi évolutif

Sur les 39 examens TEP considérés comme positifs, 30 véritables récidives ont été confirmées (vrais positifs). Pour 14 patients, il s'agissait d'une récidive locale isolée (*figure 14*) (respectivement 6 au niveau de la cavité buccale, 6 oropharyngées, 1 hypopharyngée et 1 laryngée). Chez 2 patients, une récidive ganglionnaire cervicale a été mise en évidence et confirmée par l'histologie. Dans 2 situations, une récidive locale était associée à un envahissement ganglionnaire cervical. Pour le reste (12 patients), une dissémination métastatique à distance a pu être révélée par l'examen TEP et confirmée en imagerie (progression en TDM) ou par biopsies dirigées positives (*figure 15*). Parmi eux, 2 patients

présentaient une récurrence locale (cavité buccale pour l'un et larynx pour l'autre) concomitante à une atteinte métastatique pulmonaire à distance confirmée par tomographie par émission de positons tandis qu'un autre sujet avait une récurrence à la fois locale, ganglionnaire cervicale et métastatique pulmonaire (primitif laryngé).

Pour 17 de ces patients récidivants, une chirurgie de rattrapage a pu être réalisée. Dix autres ont bénéficié d'une chimiothérapie ou d'un traitement palliatif. Deux patients ont refusé toute nouvelle stratégie thérapeutique et 1 sujet a été perdu de vue.

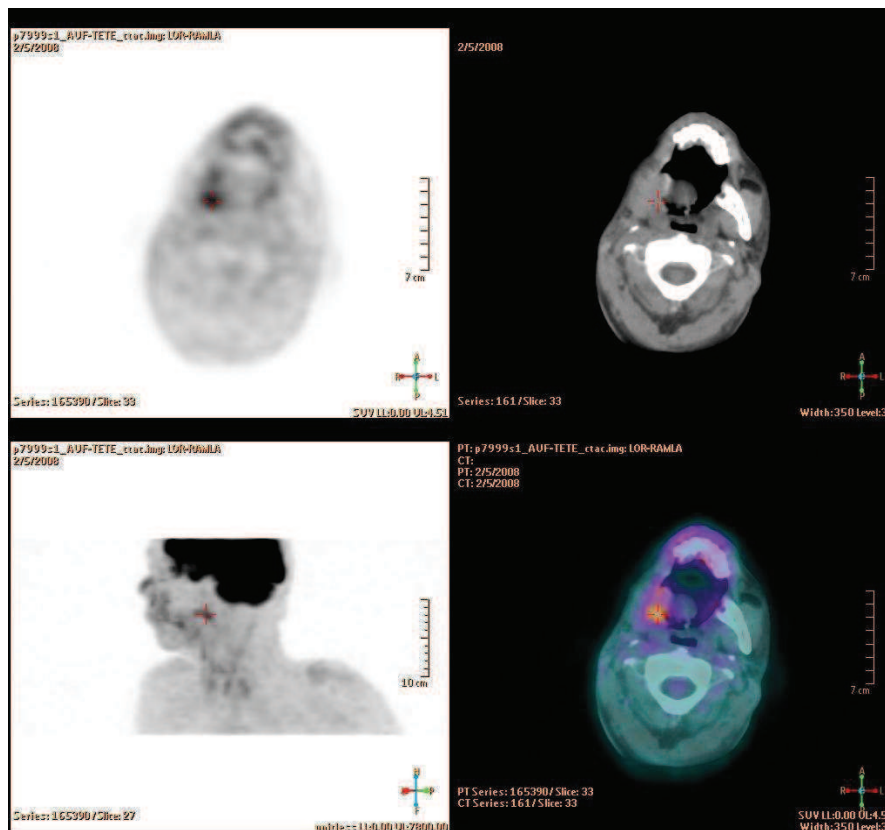


Figure 14. Examen TEP-TDM au FDG réalisé chez un homme de 69 ans, 12 mois après traitement par chirurgie d'un CE de la cavité orale classé stade IV (T4 N0 M0) Images en coupes transverses et MIP mettant en évidence une hyperfixation sur le site de mandibulectomie, correspondant à une récurrence locale confirmée par analyse anatomopathologique des biopsies dirigées. (**Vrai Positif**).

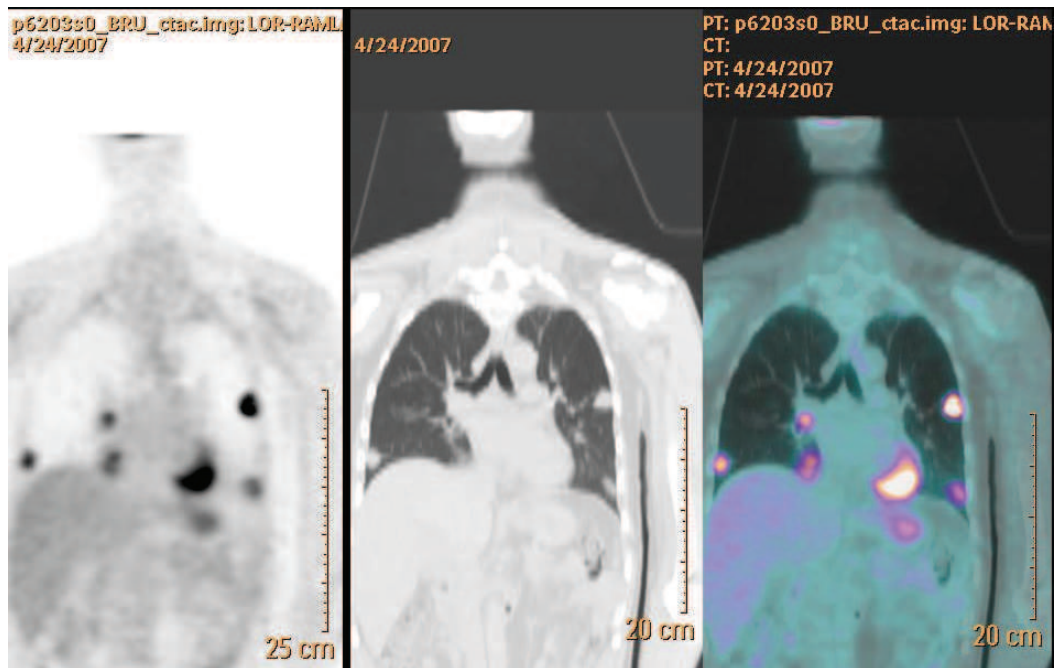


Figure 15. Examen TEP-TDM au FDG réalisé chez un homme de 52 ans, 12 mois après traitement par radiochimiothérapie concomitante d'un CE de l'oropharynx classé stade IV (T4 N0 M0). Images en coupes coronales révélant une dissémination métastatique pulmonaire (**Vrai Positif**).

Pour 9 des 39 examens interprétés comme positifs, aucune récurrence n'a été confirmée (faux positifs). Pour 4 malades, l'analyse des images TEP a retrouvé des hyperfixations pathologiques au niveau des VADS qui n'ont pu être confirmées malgré de nombreux prélèvements biopsiques sur la région concernée. Chez deux patients, l'analyse de l'examen suspectait une récurrence ganglionnaire cervicale qui n'a pu être affirmée (absence de critères échographiques ou scannographiques de malignité et histologie négative) (*figure 16*). Enfin, les trois derniers examens concernaient des hyperfixations pathologiques à distance, s'avérant être pour un cas une adénite axillaire infectieuse (maladie des griffes du chat) (*figure 17*) ; pour un autre, un abcès pulmonaire ; et le dernier, un foyer d'hépatite médicamenteuse.

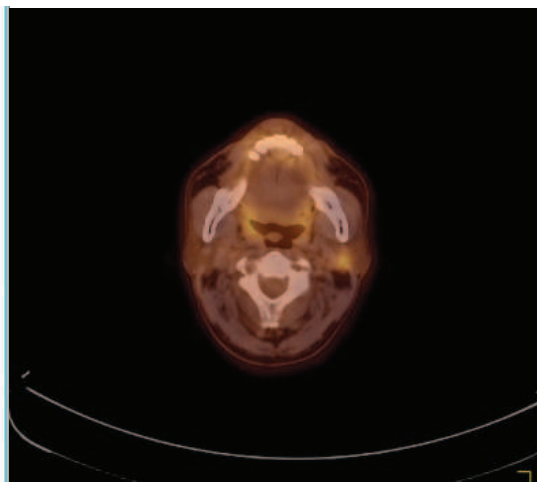


Figure 16. Examen TEP-TDM au FDG réalisé chez un homme de 55 ans, 12 mois après traitement par chirurgie seule d'un CE de la cavité orale stade I (T1 N0 M0). Images en coupes transverses mettant en évidence une hyperfixation cervicale gauche en regard d'un ganglion sous digastrique (aire IIA) dont l'exploration échographique n'a pas révélé de critères de malignité et dont l'évolution clinique et morphologique n'a pas apporté de signes évocateurs d'une récurrence. (**Faux Positif**).



Figure 17. Examen TEP-TDM au FDG réalisé chez une femme de 45 ans, 12 mois après traitement par chirurgie complétée d'une radiochimiothérapie d'un CE de la cavité orale stade III (T1 N2 M0). Images en coupe coronale révélant un hypermétabolisme ganglionnaire correspondant, après analyse histologique, à un foyer de granulomatose infectieuse à *Bartonella Henselae* (maladie des griffes du chat). (**Faux Positif**).

Aucun des 52 sujets présentant un examen interprété négatif n'a révélé de récurrence prouvée lors du suivi conventionnel, dans un délai minimum de surveillance de 6 mois (vrais négatifs). L'ensemble de ces résultats est résumé dans le *tableau 20*.

Patient No.	Localisation primitive	Stade AJCC	Hyperfixations TEP/TDM	Confirmation	
				Histologie	Imagerie
1	Hypopharynx	IV	Locale A distance (poumon)	Nég -	- Pos
2	Larynx	IV	A distance (poumon, os, foie)	-	Pos
3	Cavité buccale	IV	Locale Régionale (adénopathie)	Pos Pos	- -
4	Oropharynx	III	A distance (poumon)	-	Pos
5	Oropharynx	III	Locale	Pos	-
6	Oropharynx	IV	Régionale (adénopathie)	Pos	-
7	Oropharynx	IV	Locale	Pos	-
8	Larynx	II	Régionale (adénopathie)	-	Nég
9	Larynx	IV	Régionale (adénopathie)	Pos	-
10	Larynx	IV	Locale	Pos	-
11	Cavité buccale	II	Locale	Pos	-
12	Larynx	III	Locale A distance (poumon)	Pos -	- Pos
13	Oropharynx	IV	Locale	Pos	-
14	Hypopharynx	IV	Locale	Nég	-
15	Oropharynx	IV	A distance (poumon)	-	Nég
16	Oropharynx	IV	A distance (poumon)	Pos	-
17	Cavité buccale	IV	A distance (os)	-	Pos
18	Oropharynx	III	Locale	Pos	-
19	Hypopharynx	II	Locale	Pos	-
20	Larynx	IV	Locale A distance (poumon)	Nég -	- Pos
21	Hypopharynx	IV	A distance (foie)	Nég	-
22	Cavité buccale	II	A distance (poumon)	-	Pos
23	Hypopharynx	IV	Locale Régionale (adénopathie)	Pos Pos	- -
24	Cavité buccale	II	Distant (poumon, os, foie)	-	Pos
25	Oropharynx	IV	Locale	Pos	-
26	Cavité buccale	II	Locale	Pos	-
27	Larynx	IV	Locale	Nég	-
28	Larynx	III	Locale	Nég	-
29	Cavité buccale	IV	Locale	Pos	-
30	Oropharynx	II	Locale	Pos	-
31	Cavité buccale	III	Locale A distance (poumon)	Pos -	- Pos
32	Oropharynx	IV	Locale	Nég	-
33	Cavité buccale	I	Régionale (adénopathie)	-	Nég
34	Cavité buccale	IV	Locale	Pos	-
35	Larynx	IV	Locale Régionale A distance (poumon)	Pos Pos -	- - Pos
36	Cavité buccale	III	A distance (adénopathie)	Nég	-
37	Cavité buccale	III	Locale	Pos	-
38	Cavité buccale	IV	A distance (poumon)	Pos	-
39	Cavité buccale	III	Locale	Pos	-

Pos = Positive, Nég = Négative

Patient 1 et 20: vrai positif pour une localisation et faux positif pour une autre

Patient 37: vrai positif pour une localisation et faux négatif pour une autre (adénopathie)

Tableau 20. Analyse des examens TEP-TDM positifs.

Comme le montre le *tableau 21*, la sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM au FDG dans cette étude pour le diagnostic de récurrence occulte de carcinome épidermoïde des VADS ont été respectivement évaluées à 100% (30/30) et 85% (52/61). La valeur prédictive positive se chiffrait à 77% (30/39). La valeur prédictive négative était de 100% (50/50). L'exactitude diagnostique de l'examen s'élevait à 90% (82/91).

Confirmation	Résultats TEP-TDM		
	Positive	Négative	Total
Récurrence	30	0	30
Absence de récurrence	9	52	61
Total	39	52	91

Tableau 21. Valeur diagnostique de l'examen.

5. Discussion

Il a été démontré dans la littérature qu'un retard dans la détection de récurrence des carcinomes épidermoïdes des VADS est de mauvais pronostic pour la suite de la prise en charge clinique des patients. Ainsi, les patients pour qui l'on diagnostique précocement une récurrence et qui bénéficient d'une chirurgie de rattrapage ont une probabilité de survie sans rechute de 70% à 2 ans. Au contraire, elle est de 22% à 2 ans pour les sujets dont la reprise évolutive tumorale a été révélée à un stade tardif [Goodwin et al. 2000].

Un diagnostic précoce et une identification précise des récurrences de carcinomes épidermoïdes des VADS sont donc extrêmement importants pour envisager une réussite du traitement.

Un examen physique séquentiel est généralement admis pour le suivi post-thérapeutique chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS. La SFORL suggère ainsi des recommandations générales pour le calendrier de surveillance des patients : un examen clinique tous les 1 à 3 mois pendant 1 an, tous les 2 à 4 mois la deuxième année, tous les 4 à 6 mois pendant les 3 années suivantes et, enfin, tous les 6 à 12 mois par la suite [Barry et al. 2006]. Toutefois, l'examen physique peut être mis à défaut par des séquelles post-thérapeutiques telles que le tissu de granulation, la fibrose, l'œdème et la nécrose. Or, la TEP au FDG est capable d'identifier du tissu tumoral viable par rapport à de la nécrose ou des séquelles tissulaires, en raison du métabolisme glucidique tumoral plus important [Wahl et al. 1996].

Notre étude a montré que la TEP-TDM au FDG est un outil diagnostique utile dans la détection de récurrence post-thérapeutique infra-clinique chez les patients traités pour carcinome épidermoïde des VADS. En plus de sa capacité à détecter la présence d'une

rechute tumorale loco-régionale chez ces patients, la TEP-TDM au FDG fournit un complément d'information sur l'évolution à distance. Trente des 91 patients étudiés ont révélé une récurrence prouvée que la répétition des examens physiques n'avait pas pu mettre en évidence. Ce niveau élevé de rechute tumorale est en accord avec les taux habituels de récurrences chiffrés à plus de 30% au cours des 3 premières années [Leel et al. 2000, Ritoe et al. 2004] et cela même chez des patients asymptomatiques [Lowe et al. 2000]. Notre étude suggère donc une détection plus précoce par la TEP-TDM de la récurrence qui aurait été probablement authentifiée plus tardivement lors du suivi habituel.

Pour 9 patients, les examens TEP-TDM ont été considérés comme positifs alors qu'aucune récurrence n'a pu être prouvée. Ces sujets présentaient entre autres une inflammation locale ou une ostéoradionécrose mandibulaire, pouvant être à l'origine de résultats faussement positifs. Ceci est en accord avec de nombreuses études qui ont prouvé la nécessité d'observer un délai minimum de réalisation des examens d'imagerie après la fin d'un traitement par radiothérapie afin de réduire au maximum les remaniements tissulaires post-thérapeutiques [Bombardieri et al. 2002, Kubota et al. 2004]. Par ailleurs, les résultats faux positifs en TEP au FDG peuvent se produire en raison de pathologies infectieuses ou inflammatoires ; fixations physiologiques de structures telles que les amygdales palatines, les glandes salivaires (les cancers des glandes salivaires ne sont généralement pas avides de FDG) ainsi que les muscles de la sphère ORL ; ganglions lymphatiques inflammatoires réactionnels ; fibrose inflammatoire ou tissu de granulation au niveau du site chirurgical. La fixation du FDG peut de plus être asymétrique au niveau des muscles notamment masticateurs ou laryngés et peut être majorée par une certaine anxiété du patient avant l'examen. Cependant, les images fusionnées en TEP-TDM au FDG permettent de corréliser directement l'information métabolique et les structures anatomiques, réduisant ainsi le nombre de résultats faux positifs. Des artéfacts de correction de l'atténuation, provenant d'une surcorrection des données d'émission TEP par les logiciels de reconstruction utilisant les données de transmission du TDM peuvent de plus induire en erreur lors de l'interprétation des images. Cela se produit en général dans les zones qui ont une forte atténuation sur les images tomographiques correspondantes (par exemple en regard des implants métalliques). Ils peuvent cependant être repérés lors de la lecture comparative des images TEP non corrigées de l'atténuation [Kapoor et al. 2005].

Lorsque la TEP-TDM au FDG est négative, la probabilité qu'il existe une récurrence tumorale maligne dans un délai de 6 mois est faible mais il ne faut pas sous-estimer les éventuelles causes de faux négatifs, comme par exemple l'existence d'une lésion cancéreuse évolutive dans une structure ayant de manière physiologique un métabolisme glucidique élevé (cas de carcinomes de la langue) ou si la tumeur est inférieure à la taille de la résolution des TEP-TDM ou enfin si la tumeur n'est pas avide de FDG. Une surveillance

attentive et un suivi rapproché sont ainsi certainement encore utiles chez ces patients à haut risque de récurrence [Kapoor et al. 2005].

Une valeur prédictive négative de 100% donne par ailleurs une certaine confiance au clinicien de la faible probabilité de faux négatifs.

En outre, avec une sensibilité de 100%, si une lésion maligne est présente alors l'interprétation de l'examen TEP-TDM au FDG sera positive. Néanmoins, avec une spécificité de 85%, des explorations inutiles sont effectuées pour moins de 15% des cas. Peu d'études ont évalué d'autres modalités d'imagerie comme l'IRM ou la TDM chez de tels patients traités et asymptomatiques. Toutefois, dans une récente méta-analyse de 27 études (parmi les 1871 identifiées dans la littérature) évaluant la TEP pour la détection de maladie résiduelle ou récurrente des carcinomes épidermoïdes chez des patients indifféremment traités par radiothérapie ou radiochimiothérapie, il a été mis en évidence une sensibilité et une spécificité globales de la TEP de 94% et 82% tandis qu'elles étaient plus faibles pour la TDM (respectivement 67% et 78%), comme pour l'IRM (respectivement 81% et 46%) [Isles et al. 2008]. Par ailleurs, une autre étude récente a comparé la TEP au FDG, la TDM et l'IRM pour le diagnostic de maladie résiduelle locale et de récurrence mais seulement dans le cas des carcinomes du nasopharynx. De par les 21 articles examinés, la sensibilité globale estimée pour la TEP (95%) était sensiblement plus élevée que pour la TDM (76%) ($p < 0,001$) et l'IRM (78%) ($p < 0,001$). La spécificité globale estimée pour la TEP (90%) était également plus élevée que pour la TDM (59%) ($p < 0,001$) et l'IRM (76%) ($p < 0,001$) [Liu et al. 2007]. En outre, dans une étude prospective comparant la TEP au FDG, la TDM et l'IRM, lors de l'évaluation initiale de 134 patients présentant un carcinome épidermoïde de la cavité orale et N0 cliniquement, *Ng et al.* ont trouvé une sensibilité de la TEP au FDG pour le diagnostic de métastase ganglionnaire cervicale deux fois plus élevée que celles de la TDM et l'IRM (respectivement 41,2% contre 21,6%, $p = 0,021$) [Ng et al. 2006]. Ces données confirment la supériorité possible de la TEP dans la détection de récurrences infra-cliniques chez des patients asymptomatiques.

Plusieurs études ont par ailleurs montré une précision équivalente pour la détection des récurrences locorégionales et métastatiques à distance des carcinomes épidermoïdes. Dans ces séries, les sensibilités sont comprises entre 92% et 100%, les spécificités entre 64% et 100%, les VPP entre 64% à 100%, les VPN de 92% à 100%, et enfin les précisions diagnostiques entre 88 et 91% [Hanasono et al. 1999, Fischbein et al. 1998, Wong et al. 2002, Kunkel et al. 2003, Kitagawa et al. 2003, Stokkel et al. 1999, Terhaard et al. 2001]. Les spécificités les plus basses s'expliquent par l'existence d'examen faux positifs dans les territoires irradiés, ceux-ci étant réalisés dans un délai très précoce après le traitement. Les processus inflammatoires induits par la radiothérapie peuvent en effet conduire à une augmentation transitoire de la captation du FDG [Mitsuhashi et al. 1998]. Dans notre étude, la

spécificité est élevée parce que nous avons réalisé, tel que l'ont proposé *Greven et al.* la TEP-FDG au moins 3 mois après la fin du traitement [Greven et al. 1994]. De plus, dans la plupart de ces études, les patients inclus présentaient une suspicion de récurrence. Enfin, *Lowe et al.* ainsi que *Ryan et al.* ont également montré, à partir d'une sous population de patients asymptomatiques incluse dans leurs séries respectives, que la TEP-FDG présente un intérêt dans le diagnostic de récurrence infra-clinique [Lowe et al. 2000, Ryan et al. 2005]. Nos résultats ont confirmé ces données et la conclusion de notre étude préliminaire rétrospective [Salaün et al. 2007].

En conclusion, les résultats de notre étude confirment la grande efficacité de la TEP-TDM au FDG dans la recherche de récurrences infra-cliniques de carcinome épidermoïde des VADS 12 mois après la fin du traitement. Ils suggèrent également que l'examen serait plus précis que le suivi clinique conventionnel dans l'évaluation post-thérapeutique des sujets asymptomatiques.

Une TEP-TDM au FDG pourrait être ainsi proposée systématiquement à 12 mois de suivi habituel des patients. Un rapport coût-efficacité ainsi qu'une évaluation de l'impact sur la survie des patients restent cependant à évaluer. Enfin, l'intérêt de réaliser l'examen à 6 mois de fin de traitement est une perspective sur laquelle notre équipe travaille actuellement.

6. Article

Ces données ont été publiés dans « **Journal of Nuclear Medicine** » (IF 5.8) [J Nucl Med 2009;50:24-9.] (**Annexe 1**).

Après nous être intéressés à la mise en évidence de la récurrence à un stade précoce préclinique lors de la surveillance systématique des carcinomes des VADS, nous nous sommes posé la question de savoir si nous pouvions cibler cette population à risque de façon encore plus anticipée. Une des possibilités alors envisagée a été d'évaluer l'impact prédictif de la TEP-FDG sur la survie sans récurrence en évaluation thérapeutique intermédiaire pour sélectionner les patients réfractaires précoces, comme cela avait déjà pu être suggéré dans le cadre des hémopathies.

B- INTERET DE L'EVALUATION THERAPEUTIQUE INTERMEDIAIRE DES CARCINOMES EPIDERMOÏDES DES VADS PAR TEP-TDM AU FDG : CIBLAGE DES PATIENTS REFRACTAIRES PRECOCES

1. Rationnel

Une radiochimiothérapie concomitante précédée d'une chimiothérapie d'induction est une stratégie thérapeutique habituellement proposée aux patients porteurs d'un carcinome épidermoïde (CE) des voies aéro-digestives supérieures (VADS) localement avancé et inopérable. Dans ce contexte, il a été récemment montré qu'une triple association docetaxel, cisplatine, 5-fluorouracile (TPF) en induction semblait conduire à un meilleur contrôle de la maladie qu'en cas de schéma PF mais avec néanmoins un risque accru de toxicité aiguë [Vermoken et al. 2007, Posner et al. 2007].

Dans le but de prolonger la survie sans progression mais également de réduire la toxicité à long terme liée au traitement, une des approches actuelles en oncologie est de proposer un traitement adapté au risque patient. Ainsi, l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique est une question clé pour entrevoir des avantages à une escalade de traitement dans une population non répondeuse ou pour éviter une toxicité et des coûts inutiles en cas d'inefficacité évidente.

La tomographie par émission de positons (TEP-TDM) au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG) est une technique d'imagerie médicale basée sur l'étude du métabolisme glucidique des cellules tumorales [Paul et al. 1986]. Son utilisation est devenue une pratique courante en oncologie [Bourguet et al. 2003], tendant notamment à devenir un excellent outil d'évaluation thérapeutique précoce. En effet, il a été montré que des changements dans le métabolisme tumoral surviennent très tôt au décours du traitement par chimiothérapie et précèdent la réduction de taille de la tumeur [Ott et al. 2003, Schelling et al. 2000, Wieder et al. 2004]. Plusieurs études ont ainsi prouvé l'utilité d'une TEP-TDM au FDG intermédiaire au traitement pour la prédiction de la réponse thérapeutique chez les patients porteurs de cancer solide

[Avril et al. 2005, Aukema et al. 2010, Byström et al. 2009, Lee et al. 2009, Prior et al. 2009, Schwartz et al. 2005, Sunaga et al. 2008, Lordick et al. 2007] ou de lymphome [Hutchings et al. 2005, Hutchings et al. 2006, Mikhaeel et al. 2005, Kostakoglu et al. 2006].

Par ailleurs, aucune série n'a évalué l'intérêt de la TEP-TDM au FDG pour la prédiction non invasive de la réponse à la chimiothérapie d'induction par TPF dans les CE des VADS. Cette étude a donc voulu valider l'hypothèse que des changements de la fixation du FDG au niveau de la tumeur au cours de la chimiothérapie d'induction pouvaient être un marqueur de substitution (« surrogate marker ») précoce à la survie pour prédire l'efficacité du traitement.

2. Objectif

L'objectif de cette étude prospective a donc été d'évaluer l'intérêt pronostique d'une évaluation thérapeutique précoce par TEP-TDM au FDG après 2 des 3 cycles de chimiothérapie d'induction par TPF des CE des VADS localement avancées stade III-IVB selon l'AJCC (American Joint Committee of Cancer staging) [Edge et al. 2010] en corrélant la réponse métabolique avec la survie sans événement en vue de sélectionner une population de patients réfractaires précoces au traitement.

3. Matériels et méthodes

a. Patients

Il s'agit d'une étude mono-centrique réalisée par le service de médecine nucléaire du CHRU de Brest incluant des patients traités par le service d'oncologie-radiothérapie du CHIC de Quimper.

i. Critères d'inclusion

Les patients ont été prospectivement inclus dans cette étude sur une période de 18 mois selon les critères suivants :

- Carcinome épidermoïde des VADS histologiquement prouvé.
- Stade localement avancé inopérable (AJCC III-IVB).
- Décision en réunion de concertation pluridisciplinaire d'un traitement par chimiothérapie d'induction par TPF puis radiochimiothérapie concomitante.
- Fonction biologique adéquate à la chimiothérapie : polynucléaires neutrophiles $> 2.10^3/ml$; plaquettes $> 100.10^3/ml$; Hb $> 10g/dl$; clairance créatinine $> 60ml/min$; bilirubine totale normale ; ALAT et ASAT $< 2,5N$; phosphatases alcalines $< 5N$.
- Performance status ECOG 0-1.

ii. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Age < 18 ans.
- Antécédent de cancer des VADS traité.
- Contre indication à la radiochimiothérapie.
- Grossesse déclarée.
- Patient initialement métastatique (AJCC IVC).

b. Traitement

Les patients ont été traités selon le schéma suivant au CHIC de Quimper.

i. Chimiothérapie d'induction

La chimiothérapie d'induction comportait 3 cycles de TPF incluant une perfusion IV de docétaxel (75 mg.m^{-2}) administrée en 1 h puis de cisplatine (75 mg.m^{-2}) à J1 suivie d'une perfusion IV continue de 5-FU (750 mg.m^{-2} par jour) de J1 à J5.

Ce protocole de traitement (défini comme 1 cycle) a été administré toutes les 3 semaines.

ii. Radiochimiothérapie

Les patients ne présentant pas une progression évidente de la maladie lors de l'inspection clinique conventionnelle de fin de traitement d'induction et qui avaient une fonction biologique adéquate ont bénéficié d'une radiochimiothérapie (RCT) dans un délai de 4 à 7 semaines après la fin du troisième cycle de TPF.

Un scanner de planification de la radiothérapie a été effectué pour chacun des patients en position de traitement à l'aide d'une têtère et d'un masque thermoplastique de contention s'étendant jusqu'à la base des épaules. Ils ont été traités par un accélérateur Clinac 2100C / d Linac (Varian, Palo Alto, USA) par technique de radiothérapie conformationnelle en 3 dimensions. La dose totale prescrite de 66-72Gy a été délivrée à la tumeur primitive avec un fractionnement standard ($2\text{Gy}-1.8\text{Gy}/\text{fraction}$, 1 fraction par jour, 5 fractions / semaine).

Une deuxième TDM de planification a été réalisée 3 semaines après le début du traitement pour évaluer les changements anatomiques et compenser la perte de poids.

Au cours des 1^{ère}, 4^{ème} et 7^{ème} semaines de radiothérapie, les patients ont reçu une chimiothérapie par perfusion IV continue de cisplatine (20 mg.m^{-2}) de J1 à J5.

c. Imagerie

L'évaluation de la réponse au traitement par TEP-TDM au FDG a été réalisée dans le service de médecine nucléaire du CHRU de Brest.

i. Protocole d'acquisition

Les examens ont été réalisés sur une machine TEP-TDM Gemini GXL (Philips, Eindhoven, Pays-Bas). Les patients étaient à jeun 4 heures avant l'acquisition TEP et la glycémie devait être inférieure à 7 mmol/L avant l'injection intraveineuse d'environ 370 MBq (5 MBq/kg) de FDG. Les patients restaient ensuite au repos et au calme, allités pendant environ 1 heure. Afin de réduire au maximum les fixations physiologiques musculaires, il leur était indiqué de ne pas parler, marcher ou avoir toute autre activité durant cet intervalle de temps. Aucune prémédication ne leur a été administrée avant l'examen.

Les patients positionnés en décubitus dorsal, le cou maintenu dans une têtère semi-rigide, respiraient normalement pendant les acquisitions TEP et scanner. Les données TEP corps entier (de la base du crâne à la racine des cuisses) ont été acquises en mode 3D, corrigées de l'atténuation à l'aide des données TDM et reconstruites avec l'algorithme itératif LOR (line of response) RAMLA (row action maximum likelihood iterative algorithm). Le tomодensitomètre Gemini était composé d'un détecteur spiralé 6 barrettes avec un champ de vision transversal de 600 mm. Les paramètres du faisceau de rayon X du scanner (tension de 120 kV, intensité de 100 mAs) ainsi que la collimation (6x5 mm), comparables aux autres données de la littérature pour les études TEP-TDM, permettaient la différenciation entre les tissus, avec une bonne résolution spatiale, tout en veillant à ce que le patient ne reçoive pas une dose élevée de rayonnement.

Tous les patients ont bénéficié de 2 TEP-TDM au FDG : un examen pré-thérapeutique de référence réalisé dans le mois précédant le début de la chimiothérapie d'induction ; un examen d'évaluation thérapeutique intermédiaire, prévu environ 14 jours après la fin du 2^{ème} cycle de TPF.

ii. Critères d'interprétation

Tous les examens ont été interprétés par le même médecin nucléaire. La fixation du FDG dans la tumeur a été quantifiée en utilisant le SUVmax (Standardized Uptake Value maximal), défini comme la concentration maximale de FDG dans la tumeur divisée par la dose injectée et corrigée par le poids du patient. Pour établir le SUVmax tumoral, une région d'intérêt a été délinée manuellement sur l'image TEP.

La réponse métabolique tumorale a été évaluée selon les critères de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) publiées en 1999 pour l'évaluation thérapeutique des cancers solides [Young et al. 1999]. Sur la base de ces

critères, le pourcentage de variation de SUVmax (ΔSUVmax) a été utilisé pour classer la réponse métabolique précoce en réponse complète (normalisation de la TEP), réponse partielle ($\Delta\text{SUVmax} < -25\%$), maladie stable ($-25\% \leq \Delta\text{SUVmax} < +25\%$), ou maladie progressive ($\Delta\text{SUVmax} \geq +25\%$). Une réponse tumorale métabolique significative était donc définie par une diminution d'au moins 25% du SUVmax tumoral après 2 cycles de chimiothérapie d'induction.

d. Evaluation clinique

Pour étudier l'intérêt pronostique du TEP-TDM au FDG d'évaluation intermédiaire, la survie sans évènement (SSE) a été choisie comme end-point. La SSE a été définie comme le délai entre la date de diagnostic et la date de première preuve de progression, de récurrence ou de décès lié à la maladie. Les patients sans signe de progression ou de récurrence ont été censurés à la date de dernières nouvelles ou à la date de leur décès si celui-ci n'était pas en rapport avec le cancer.

Le suivi post-thérapeutique a été réalisé selon les recommandations de la SFORL 2006 et comprenait des examens cliniques standards itératifs incluant l'inspection et la palpation des différentes régions anatomiques tête et cou et l'examen des structures internes à l'aide d'un miroir de Clar et d'un endoscope flexible tous les 2 mois la 1^{ère} année après traitement, puis tous les 3 mois la 2^{ème} année ; les examens d'imagerie n'étant recommandés qu'en cas de signe d'appel clinique [Barry et al. 2006].

e. Statistiques

Les patients présentant une réponse métabolique complète (RC) ou une réponse partielle (RP) selon les critères EORTC ont été considérés comme répondeurs (sous-groupe SG1) et les patients ayant une maladie métabolique stable (MS) ou une maladie progressive (MP) comme non-répondeurs (sous-groupe SG0). Ces 2 différents sous-groupes SG1 et SG0 ont été utilisés pour réaliser l'analyse pronostique. Les probabilités de SSE de SG1 et SG0 ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées statistiquement entre elles par le test du log-rank. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme seuil de significativité statistique.

4. Résultats

a. Population

Quinze patients consécutifs (14H/1F) d'âge moyen $57,5 \pm 6,2$ ans ont été inclus dans l'étude du 1er Octobre 2009 au 31 Mars 2011. Les caractéristiques des patients, dont l'âge, le

sexe, le site de la tumeur primitive, le stade AJCC et l'extension TNM sont présentés dans le *tableau 22*.

Seul 1 des 15 patients n'a pas reçu le troisième cycle de TPF et la radiochimiothérapie curative en raison d'une maladie de progression clinique évidente. Tous les autres patients ont été traités selon le modèle de l'étude, indépendamment des résultats de la TEP-TDM au FDG.

Caractéristiques	Nombre de patients (n = 15)
Age (moyenne ± sd)	58 ± 6
Sexe (H/F)	14/1
Localisation primitive	
Cavité orale	2 (13%)
Oropharynx	6 (40%)
Hypopharynx	2 (13%)
Larynx	5 (33%)
Classification TNM	
T1	2 (13%)
T2	4 (27%)
T3	4 (27%)
T4	5 (33%)
N0	1 (7%)
N1	4 (27%)
N2	5 (33%)
N3	5 (33%)
M0	15 (100%)
M1	0 (0%)
Stade AJCC	
III	4 (27%)
IVA	6 (40%)
IVB	5 (33%)

Tableau 22. Caractéristiques des patients.

b. TEP-TDM

L'évaluation précoce de la réponse thérapeutique par TEP-TDM au FDG a été réalisée 15,8 ± 4,9 jours après la fin du deuxième cycle de TPF.

Le SUVmax tumoral lors de la TEP-TDM pré-thérapeutique était en moyenne de 10,9 ± 4,3 (médiane 10,2 ; min=4,5 max=17,4). Le SUVmax tumoral lors de l'examen intermédiaire au traitement était de 4,2 ± 5,1 (médiane 2,1 ; min=1 max=14,1).

Selon les critères de l'EORTC, 4 patients (27%) présentaient une réponse métabolique complète (*figure 18*) après 2 cycles de chimiothérapie d'induction, 6 patients (40%) une réponse partielle (*figure 19*), 4 patients (27%) une stabilité de la maladie (*figure 20*), et 1 patient (7%) une maladie progressive (*figure 21*).

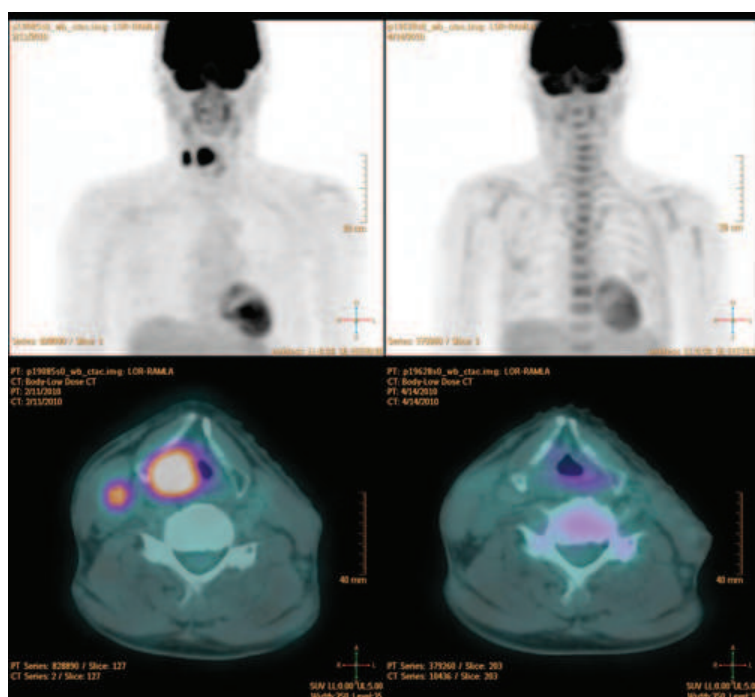


Figure 18. Examens MIP et TEP-TDM au FDG avant (à gauche) et après 2 cycles de TPF (à droite) montrant une réponse métabolique complète chez un patient traité pour carcinome laryngé stage IVA (T4 N1 M0).

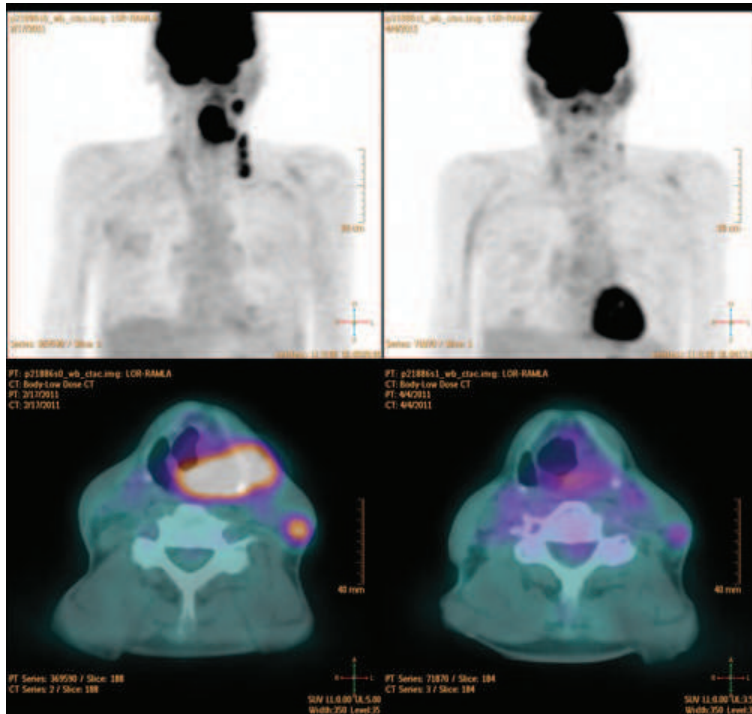


Figure 19. Examens MIP et TEP-TDM au FDG avant (à gauche) et après 2 cycles de TPF (à droite) montrant une réponse métabolique partielle ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = -60\%$) chez un patient traité pour carcinome oropharyngé stage IVA (T4 N2 M0).

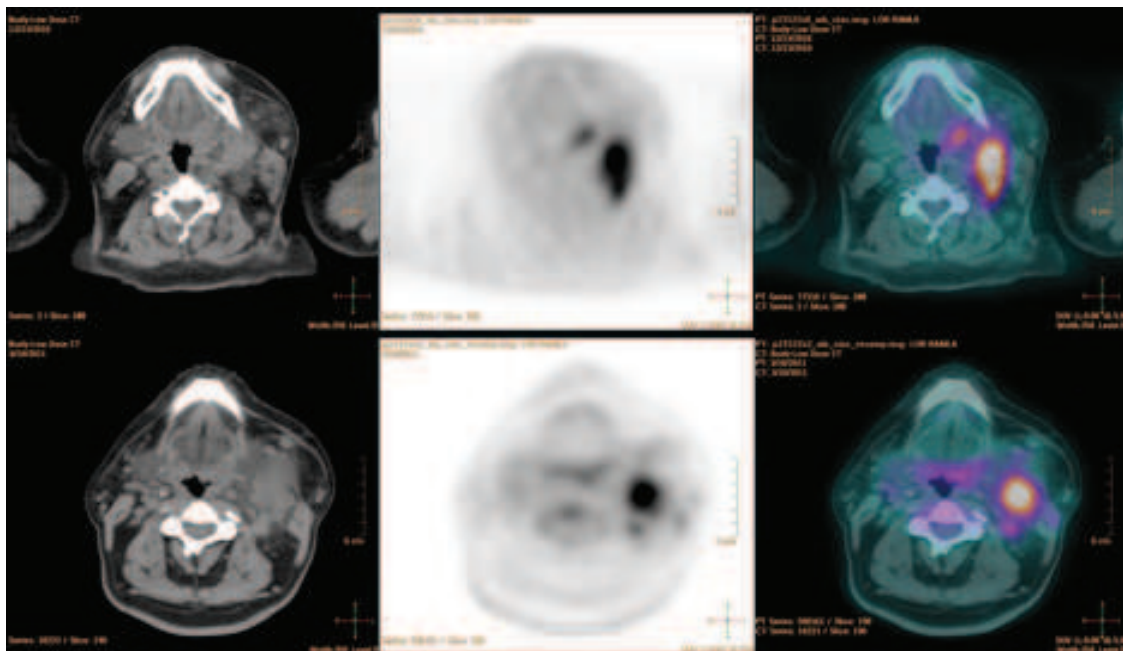


Figure 20. Examens TDM, TEP et TEP-TDM au FDG avant (en haut) et après 2 cycles de TPF (en bas) montrant une stabilité métabolique de la maladie ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = -22\%$) chez un patient traité pour carcinome oropharyngé stage IVB (T1 N3 M0).

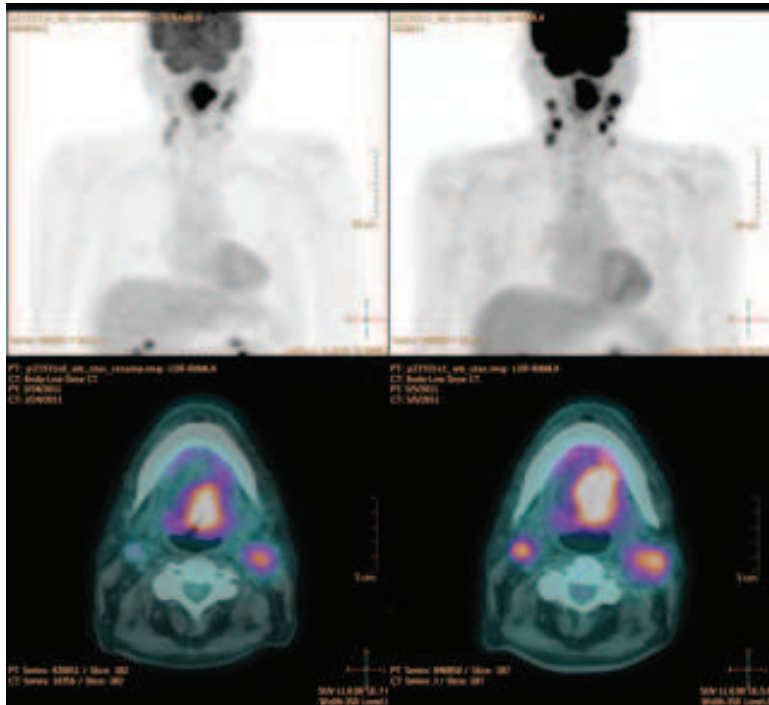


Figure 21. Examens MIP et TEP-TDM au FDG avant (à gauche) et après 2 cycles de TPF (à droite) montrant une progression métabolique de la maladie ($\Delta\text{SUVmax} = +35\%$) chez un patient traité pour carcinome épidermoïde de la cavité orale stage IVA (T4 N2 M0).

Le ΔSUVmax moyen entre l'examen de référence et celui après les 2 cycles de chimiothérapie était de $-35,9 \pm 51,9\%$ (médiane -55% ; min= -91% max= $+35\%$) (figure 22).

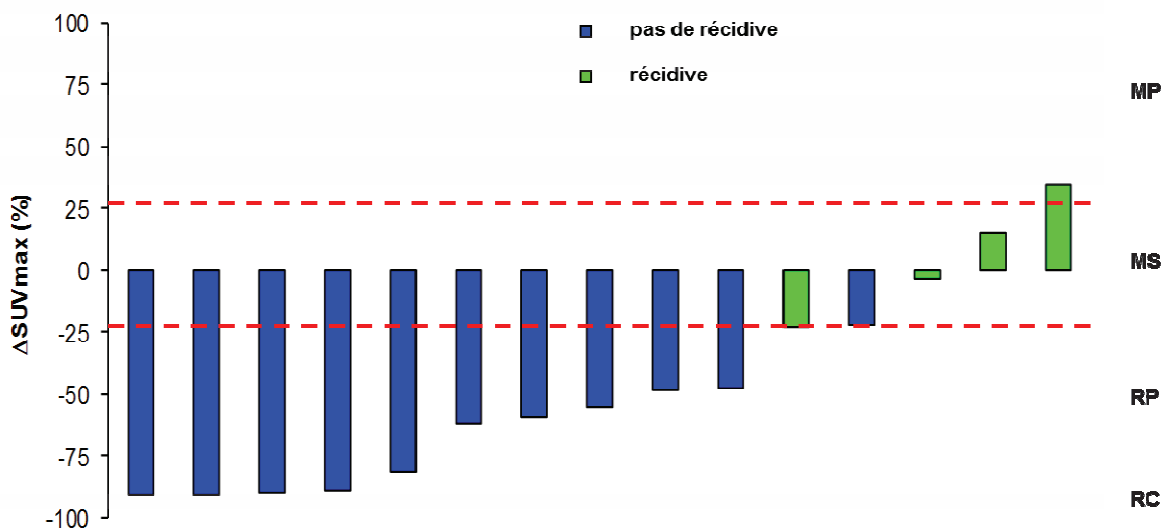


Figure 22. Variation de SUVmax tumoral (%) et réponse métabolique en TEP-TDM au FDG selon les critères EORTC (MP = maladie progressive ; MS = maladie stable ; RP = réponse partielle ; RC = réponse complète) en fonction du suivi du patient.

c. Suivi évolutif

Le suivi moyen des patients a été de $14,3 \pm 6,6$ mois (aucun perdu de vue). Deux patients (13%), appartenant au sous-groupe répondeur métabolique SG1 sont morts de causes non liées à leur cancer. Quatre patients (27%) du sous-groupe non répondeur métabolique SG0 ont présenté une récurrence dans un délai moyen de $9,0 \pm 1,6$ mois. Trois d'entre eux ont eu une récurrence locale (1 dans la cavité buccale, 1 dans l'oropharynx et 1 dans la région laryngée) dont 2 ont présenté une extension ganglionnaire cervicale associée confirmée par biopsie ; 1 autre patient a présenté une métastase pulmonaire. Parmi les 10 patients répondeurs métaboliques (SG1), aucun n'a rechuté.

La survie sans événement (SSE) médiane était de 18,9 mois (min=3,8 max=25,3) pour les patients TEP répondeurs et 10,2 mois (min=7,5 max=12,7) pour les patients TEP non répondeurs. Les taux de SSE à 1 an étaient respectivement de 100% et 20% dans les sous-groupes SG1 et SG0. La différence de SSE entre ces 2 sous-groupes était statistiquement significative ($p = 0.0014$) (figure 23).

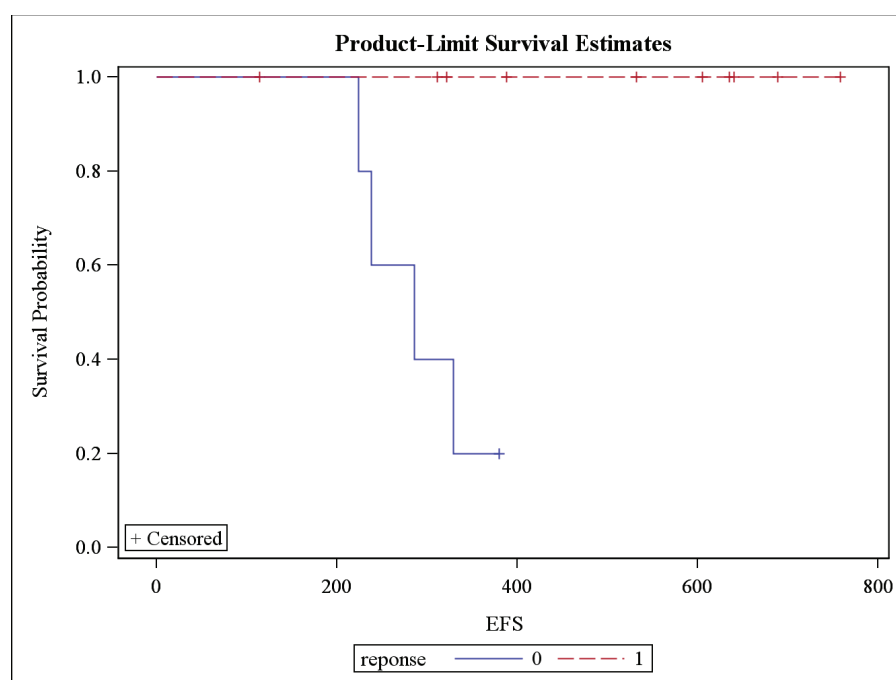


Figure 23. Survie sans événement (en jours) pour les sous-groupes pronostiques SG0 (TEP non répondeurs) et SG1 (TEP répondeurs) ($p=0.0014$).

5. Discussion

Cette étude a montré que la réalisation d'une TEP-TDM au FDG d'évaluation thérapeutique intermédiaire permettait une prédiction précoce de la réponse à une radiochimiothérapie concomitante précédée d'une chimiothérapie d'induction par TPF dans le

cadre des carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aéro-digestives supérieures (VADS) localement avancés de stade III-IVB. Elle suggère la possibilité de sélectionner précocement un sous-groupe de patients réfractaires au traitement et à risque de récurrence néoplasique.

Au cours de la dernière décennie, l'intérêt d'utiliser la TEP-TDM au FDG comme moyen d'évaluation thérapeutique a été largement confirmé. En effet, l'évaluation précoce de la réponse au traitement est un véritable challenge pour adapter la thérapie au risque patient. Ainsi, la réalisation d'examens TEP-TDM intermédiaires au traitement est apparue comme étant un outil pronostique puissant pour prédire la réponse thérapeutique ; un examen négatif permettant de prédire une excellente réponse au traitement et donc une survie sans événement (SSE) favorable. Dans le but de prolonger cette SSE mais également de réduire la toxicité liée au traitement, l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique est un élément clé pour considérer l'intérêt d'une escalade de traitement dans une population de non répondeurs ou pour éviter les effets secondaires et les coûts inutiles des traitements inefficaces.

Concernant les CE des VADS, les stratégies thérapeutiques les plus appropriées sont principalement dépendantes du stade et de la localisation initiale de la lésion. Habituellement, les patients porteurs d'une maladie localement avancée chirurgicalement non résectable bénéficient d'une radiochimiothérapie concomitante à visée curative éventuellement précédée d'une chimiothérapie d'induction. Initialement, cette stratégie comportait 2 drogues anti-tumorales (PF) : le cisplatine et le 5-fluorouracile. Plus récemment, 2 essais randomisés ont montré que l'addition du docétaxel (T) à cette chimiothérapie d'induction habituelle améliorerait la survie des patients présentant un CE des VADS non résectable [Vermoken et al. 2007, Posner et al. 2007]. Néanmoins, un risque important de toxicité et une morbidité accrue de cette tri-thérapie systémique par TPF ont été mis en évidence [Ko et al. 2012] et pose la question du rapport coût-bénéfice de cette stratégie [Parthan et al. 2009, Liberato et al. 2011]. Administrer un traitement adapté en fonction d'un ensemble de marqueurs prédictifs de réponse serait une situation idéale, mais ce n'est pas toujours le cas. Une alternative est de trouver un moyen de prédire le plus tôt possible la réponse tumorale avec des moyens de substitution (ou « surrogate markers ») à la survie comme par exemple l'évolution précoce du métabolisme tumoral.

Dans nos résultats, 4 patients (27%) ont été considérés en réponse métabolique complète lors du TEP-TDM d'évaluation intermédiaire et aucun d'entre eux n'a présenté de récurrence au cours du suivi. Ces données encourageantes confirmaient l'intérêt d'une évaluation thérapeutique plus précoce par TEP-TDM discutée par *Malone et al.* dans leur série réalisant l'examen 6 semaines après la fin du traitement par radiochimiothérapie [Malone et al. 2009]. Parmi les 10 patients répondeurs (en RC ou RP métabolique), aucun n'a rechuté. En excluant les 2 patients décédés d'une cause non liée à leur cancer, la SSE médiane de ce groupe était de 20,2 mois ce qui est particulièrement élevé en considérant des

CE des VADS de stades avancés, lésions présentant habituellement un taux important de récurrence les 2 premières années après traitement [Leemans et al. 1994]. Ces données confirment les avantages d'une stratégie thérapeutique potentiellement invasive comme le TPF pour ces patients.

En revanche, 4 des 5 patients de notre sous-groupe non répondeur métabolique SG0 ont présenté une récurrence dans un délai moyen de $9,0 \pm 1,6$ mois. Dans ce contexte, l'identification précoce de ces patients non répondeurs aurait permis d'éviter un traitement inefficace et de ce fait des effets secondaires et des coûts inutiles. De plus, ces patients ont potentiellement perdu la possibilité de mise en place d'une autre stratégie thérapeutique éventuellement plus efficace (escalade thérapeutique). Ainsi, 3 de nos 4 patients qui présentaient une maladie métaboliquement stable à l'examen TEP-TDM d'évaluation intermédiaire ont présenté une récurrence néoplasique au cours du suivi, ce qui suggère une probable inutilité de la réalisation de leur troisième cycle de chimiothérapie d'induction et une opportunité de changement thérapeutique rapide.

Les résultats de notre étude sont en accord avec les précédentes séries rapportant une information précoce sur les changements dans le métabolisme glucidique de la cellule tumorale après le début de la chimiothérapie [Weber et al. 2003, Smith et al. 2000], potentiellement prédictive de la réussite au traitement. Dans notre série, le SUVmax tumoral des lésions du sous-groupe répondeur SG1 a ainsi diminué en moyenne de $72 \pm 18\%$ entre la TEP-TDM d'évaluation intermédiaire et l'examen baseline, comme cela a déjà été mis en évidence pour d'autres cancers solides [Schwartz et al. 2005]. La réponse au traitement des cancers solides est actuellement évaluée en mesurant la variation de la taille de la tumeur en imagerie morphologique [Therasse et al. 2000]; néanmoins cette méthode s'avèrerait imprécise et vraisemblablement insuffisante dès le début de la chimiothérapie. De plus, il a été prouvé que la densité des cellules tumorales viables était en corrélation avec le taux de fixation du FDG. Par ailleurs, il a été montré que la sensibilité cellulaire à la chimiothérapie précédait la diminution de la taille tumorale [Ott et al. 2003, Schelling et al. 2000, Wieder et al. 2004]. Cette information fonctionnelle fournie par la TEP-TDM au FDG paraît donc être un avantage sur l'imagerie morphologique qui ne peut différencier masse résiduelle viable et tissu tumoral nécrosé. Par conséquent, les modifications précoces dans le métabolisme cellulaire de la tumeur évaluées par la TEP-TDM au FDG devraient être plus efficaces pour prédire la réponse au traitement que son évolution en taille [Bonardel et al. 2009].

Récemment, plusieurs études ont prouvé l'utilité de la TEP-TDM au FDG pour la prédiction précoce de la réponse thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer solide [Avril et al. 2005, Aukema et al. 2010, Byström et al. 2009, Lee et al. 2009, Prior et al. 2009, Schwartz et al. 2005, Sunaga et al. 2008, Lordick et al. 2007]. Au contraire, peu d'études ont suggéré un intérêt limité de cette technique pour l'évaluation de la réponse au traitement néo-

adjuvant des tumeurs, comme par exemple dans la cohorte de *Klaeser et al.* en situation préopératoire dans les cancers de l'œsophage [Klaeser et al. 2009]. L'utilisation de la survie sans évènement comme end-point a également été souvent choisie dans ces séries, s'avérant parfois suffisante pour prédire les résultats, en particulier dans le cas des lymphomes [Hutchings et al. 2005, Hutchings et al. 2006, Mikhaeel et al. 2005, Kostakoglu et al. 2006]. A notre connaissance, il s'agit de la première étude évaluant l'intérêt d'une TEP-TDM intermédiaire pour prédire la réponse à la radio-chimiothérapie précédée d'une chimiothérapie d'induction par TPF chez les patients atteints d'un CE des VADS de stade avancé. Néanmoins, des modifications précoces dans le métabolisme du FDG pendant la chimiothérapie cytotoxique sur lignée cellulaire épidermoïde d'une tumeur humaine ont été démontrées par *Bjurberg et al.*, envisageant de nouvelles perspectives d'évaluation thérapeutique et contribuant à discuter la faisabilité de nouvelles études évaluant les examens TEP séquentiels au décours du traitement de CE des VADS [Bjurberg et al. 2009]. Une seule étude a évalué l'intérêt de la réalisation de la TEP-TDM au FDG au décours de la radiochimiothérapie des cancers de la tête et du cou, mais aucune chimiothérapie d'induction n'avait été préconisée. Ainsi, *Hentschel et al.* ont montré que les résultats d'examens intermédiaires effectués après 10 et 20 Gy de traitement étaient un outil prédictif du contrôle locorégional et de la survie globale de 43 patients inclus dans un essai prospectif. Ils suggéraient ainsi la possibilité d'un ajustement de dose chez les patients identifiés tôt pour avoir un mauvais pronostic [Hentschel et al. 2011].

Dans notre étude, les critères EORTC ont été utilisés pour évaluer la réponse au traitement et donc le changement du métabolisme intrinsèque de la tumeur, en comparant la fixation du FDG lors de l'examen de référence et à $15,8 \pm 4,9$ jours après la fin du second cycle de chimiothérapie. Ces critères sont considérés comme un standard pour l'évaluation thérapeutique en TEP et ont déjà été utilisés dans le cadre de l'évaluation précoce de différents traitements systémiques dans le cadre des cancers solides [Aukema et al. 2010, Byström et al. 2009, Lee et al. 2009, Prior et al. 2009]. Aux vues de nos résultats, il serait par ailleurs intéressant d'étudier sur une nouvelle cohorte de patients l'intérêt d'une évaluation intermédiaire encore plus précoce, à savoir après le 1er cycle de TPF. Cette stratégie d'évaluation thérapeutique très précoce par TEP-TDM au FDG a en effet été déjà abordée notamment pour les lymphomes [Kostakoglu et al. 2006] et plus récemment pour les cancers du sein [Humbert et al. 2012, Berriolo-Riedinger et al. 2007]. Dans ce cas, une diminution de 15% du SUVmax tumoral est suffisante pour affirmer la réponse métabolique selon les critères EORTC [Young et al. 1999]. De plus, il serait judicieux de comparer différents critères d'évaluation thérapeutique, notamment ceux récemment décrits par *Wahl et al.* [Wahl et al. 2009]. En effet, leurs recommandations appelées PERCIST (Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors) ont introduit un nouveau concept de semi-quantification :

le SUL (lean body mass SUV). Ainsi, le SUL_{peak} pourrait être plus reproductible que le SUV_{max} puisqu'il considère la moyenne maximale de SUV dans un volume d'intérêt (VOI) sphérique de 1cm³ apposé sur la tumeur. Mais l'inconvénient est qu'il est nécessaire de calculer la masse maigre du patient pour établir le SUL et de bénéficier d'un logiciel de contourage sur console d'interprétation avec un workflow capable de calculer le peak dans la VOI. En outre, ces critères ont été validés uniquement pour évaluation de fin de traitement. Il apparaît donc essentiel d'établir rapidement des recommandations consensuelles pour l'évaluation thérapeutique précoce des cancers solides afin d'homogénéiser les pratiques. Par exemple, l'idée de mettre en place des ateliers de travail réunissant des experts de premier plan pour proposer un consensus sur le choix des critères d'interprétation pour la pratique courante pourrait être intéressante, comme cela est souvent réalisé pour le lymphome [Meignan et al. 2009, Meignan et al. 2010, Meignan et al. 2011].

Une des principales limites de cette étude est le nombre relativement restreint de patients. Cependant, aucun patient n'a été perdu de vue et seulement un sujet (7%) n'a pas bénéficié de la stratégie thérapeutique complète incluant la réalisation du 3^{ème} cycle de TPF et la radiochimiothérapie concomitante en raison d'une progression locorégionale cliniquement évidente. Ceci était néanmoins en accord avec le résultat de la TEP-TDM intermédiaire puisqu'il s'agissait de la seule maladie en progression métabolique constatée. A contrario, une des valeurs de cette étude est que 93% des sujets ont subi la même stratégie de traitement suivant la conception de l'étude, ce qui renforce la puissance statistique des résultats. Enfin, cette étude souffre d'un recul insuffisant (14,3 ± 6,6 mois de suivi moyen) pour comparer la réponse métabolique à la survie globale des patients.

En conclusion, l'efficacité du traitement par chimiothérapie d'induction par TPF suivie d'une radiochimiothérapie chez les patients atteints d'un CE des VADS localement avancé et inopérable peut être évaluée précocement par TEP-TDM au FDG. Des examens séquentiels effectués avant traitement et après 2 des 3 cycles de cette triple association anti-tumorale permettent de prédire la survie sans événement et donc sélectionner les patients réfractaires précoces. Cette utilisation des résultats de la TEP-TDM au FDG comme moyen de substitution pour prédire la réponse thérapeutique ouvre la perspective d'une meilleure prise en charge du patient en individualisant la stratégie de traitement (escalade thérapeutique pour les non-répondeurs) et évitant les effets secondaires d'un traitement inefficace. Le choix du seuil de diminution de SUV_{max} tumoral à 25% comme critère d'évaluation thérapeutique précoce pour identifier les non-répondeurs et le délai de réalisation de la TEP-TDM au FDG après 2 cycles de chimiothérapie d'induction nécessitent d'être réévalués dans des séries prospectives à cohortes plus larges.

6. Article

Ces données ont fait l'objet d'une communication orale au « **Society of Nuclear Medicine Annual Meeting 2012** » [J Nucl Med 2012;53(O449)], d'une présentation affichée au « **Colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française 2012** » [Med Nucl 2012;36(P120)] et ont été publiées dans « **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging** » (IF 5.1) [Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39:1839-47] (**Annexe 2**).

Une deuxième solution envisagée par notre équipe pour sélectionner précocément cette population de patients à risque de récurrence était de rechercher des facteurs pronostiques pré-thérapeutiques en TEP-TDM plus pertinents que le SUVmax, en nous intéressant notamment à des paramètres volumétriques métaboliques de la tumeur.

C- VALEUR PRONOSTIQUE TEP-TDM AU FDG PRE-THERAPEUTIQUE DES CE DES VADS POUR CIBLAGE PRECOCE DES POPULATIONS A RISQUE DE RECIDIVE : UTILISATION DE PARAMETRES VOLUMETRIQUES

1. Rationnel

Bien qu'il existe différents schémas thérapeutiques pour la prise en charge des carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aéro-digestives supérieures (VADS), il existe un taux élevé de récurrences loco-régionales [Ang et al. 2001].

Les facteurs pronostiques cliniques reconnus des CE des VADS sont la taille tumorale, le stade initial de la lésion, l'atteinte ganglionnaire et la localisation primitive. En effet, dans le cas de tumeurs oropharyngées, la survie globale (SG) à 5 ans est respectivement de 65% et 21% pour les lésions T2 et T4b. Par ailleurs, pour les carcinomes de la cavité buccale, la présence d'une atteinte ganglionnaire lymphatique réduit la SG à 5 ans de 80% à 50%, en particulier en cas de rupture capsulaire [Cojocariu et al. 2009]. Malgré l'évaluation pré-thérapeutique de ces différents paramètres clinico-pronostiques, il est difficile de prédire avec certitude l'évolution après la thérapeutique adoptée [Chiesa et al. 1999]. L'identification de nouveaux facteurs pré-thérapeutiques capables de prédire le pronostic des patients est donc un véritable challenge pour le clinicien. Or, le ciblage de cette population à pronostic défavorable pourrait permettre de proposer des stratégies thérapeutiques alternatives de traitement comme une intensification du traitement conventionnel ou l'essai d'agents biologiques innovants.

La tomographie par émission de positons (TEP-TDM) au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG) peut être indiquée lors du bilan initial des CE des VADS, notamment en cas de lésions à risque métastatique. Par ailleurs, l'intérêt pronostique de l'examen pré-thérapeutique a été suggéré ; en effet, la valeur du SUVmax tumoral est un indicateur de survie indépendamment de la taille et du stade de la tumeur mais son seuil d'intérêt n'a pas encore été clairement établi, variant de 4 à 10 selon les séries [Halfpenny et al. 2002, Allal et al. 2002]. Par exemple, notre équipe a montré qu'un SUVmax tumoral à 7 était le meilleur cut-off pour prédire à la fois la survie sans récurrence et la survie globale pour une série de 89 patients atteints d'un CE des VADS [Querellou et al. 2012].

Récemment, le volume tumoral métabolique (VTM), défini comme le volume d'activité intra-tumorale de FDG, a été proposé comme nouvel indice quantitatif en TEP. En effet, le VTM a été rapporté comme un indicateur d'aide diagnostique [Dibble et al. 2012] mais surtout comme un biomarqueur d'imagerie d'intérêt pronostique pour divers cancers solides [Moon et al. 2013, Van der Wiele et al. 2013]. Ainsi, il a été suggéré qu'un VTM élevé pouvait être un facteur de mauvais pronostic pour le cancer du poumon, de l'œsophage et épithélial de l'ovaire [Zhu et al. 2001, Hyun et al. 2010, Chung et al. 2012], pouvant même s'avérer être un meilleur prédicteur de survie que le SUVmax [Zhu et al. 2001, Hyun et al. 2010]. En outre, certaines études se sont intéressées à cette nouvelle approche dans le cas des CE des VADS [Chu et al. 2012, La et al. 2009, Choi et al. 2011, Moon et al. 2013, Kao et al. 2012, Lim et al. 2012, Chung et al. 2009, Seol et al. 2010] mais sans reproductibilité dans la méthode de segmentation du VTM. A notre connaissance, aucune série prospective n'a réalisé une comparaison pronostique de volumes tumoraux métaboliques réalisés selon différentes méthodes de segmentation, comme cela a pu être rapporté pour les cancers du poumon non à petites cellules [Kim et al. 2012].

2. Objectif

Le but de cette étude était donc de déterminer différents VTM mesurés en TEP-TDM au FDG par plusieurs méthodes de segmentation basées sur des seuils absolus ou relatifs de SUV, évaluer leur significativité pronostique pour prédire la SSR et la SG et les comparer aux facteurs pronostiques reconnus des CE des VADS.

3. Matériels et méthodes

a. Patients

i. Critères d'inclusion

Les patients adressés pour TEP-TDM au FDG pré-thérapeutique d'un carcinome épidermoïde des VADS histologiquement prouvé ont été prospectivement inclus dans cette étude sur une période de 2 ans.

ii. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Age < 18 ans.
- Antécédent de cancer des VADS ou de récurrence traités.
- Patient initialement métastatique (AJCC IVC).
- Grossesse déclarée.

b. Imagerie

i. Protocole d'acquisition

Les examens ont été réalisés sur une machine TEP-TDM Gemini GXL (Philips, Eindhoven, Pays-Bas). Les patients étaient à jeun 4 heures avant l'acquisition TEP et la glycémie devait être inférieure à 7 mmol/L avant l'injection intraveineuse d'environ 370 MBq (5 MBq/kg) de FDG. Les patients restaient ensuite au repos et au calme, allités pendant environ 1 heure. Afin de réduire au maximum les fixations physiologiques musculaires, il leur était indiqué de ne pas parler, marcher ou avoir toute autre activité durant cet intervalle de temps. Aucune prémédication ne leur a été administrée avant l'examen.

Les patients positionnés en décubitus dorsal, le cou maintenu dans une têtère semi-rigide, respiraient normalement pendant les acquisitions TEP et scanner. Les données TEP corps entier (de la base du crâne à la racine des cuisses) ont été acquises en mode 3D, corrigées de l'atténuation à l'aide des données TDM et reconstruites avec l'algorithme itératif LOR (Line Of Response) RAMLA (Row Action Maximum Likelihood iterative Algorithm). Le tomodynamomètre Gemini était composé d'un détecteur spiralé 6 barrettes avec un champ de vision transversal de 600 mm. Les paramètres du faisceau de rayon X du scanner (tension de 120 kV, intensité de 100 mAs) ainsi que la collimation (6x5 mm), comparables aux autres données de la littérature pour les études TEP-TDM, permettaient la différenciation entre les tissus, avec une bonne résolution spatiale, tout en veillant à ce que le patient ne reçoive pas une dose élevée de rayonnement.

ii. Paramètres étudiés

L'analyse des données TEP-TDM a été effectuée par un même médecin nucléaire expérimenté en cancérologie sans connaissance préalable de l'histoire clinique et/ou du résultat d'imageries préalables.

1. Fixation tumorale du FDG

L'analyse de la captation intra-tumorale du FDG s'est faite en utilisant le Standardized Uptake Value (SUV) calculé conformément à la formule suivante :

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration de radioactivité tissulaire [kBq/mL]}}{\text{[dose injectée (kBq) / poids du patient (g)]}}$$

Le SUV_{max} (SUV maximal) et le SUV_{peak}, correspondant à la moyenne la plus élevée de SUV dans un volume d'intérêt sphérique de 1cm³ apposée sur la tumeur, ont été mesurés pour chaque lésion primitive.

2. Volume tumoral métabolique

Le volume métabolique tumoral (VTM) défini en centimètre cube (cc) a été mesuré à l'aide d'un outil de contourage semi-automatique disponible dans le logiciel Via sur la console Syngo (Siemens, Erlangen, Allemagne).

Différents VTM ont été calculés de la façon suivante pour chaque tumeur en utilisant des méthodes de seuillage basées sur le SUV après délimitation manuelle d'un volume d'intérêt par le médecin nucléaire:

- par méthode de seuillage absolu en réalisant respectivement le contour 3D des voxels de valeur de SUV absolue supérieure ou égale à 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5 et 7.0.
- par méthode de seuillage relatif en réalisant respectivement le contour 3D des voxels de valeur de SUV relative supérieure ou égale à 30%, 40% et 50% du SUVmax.

La *figure 24* montre plusieurs VTM délimités selon plusieurs méthodes de segmentation basées sur le SUV.

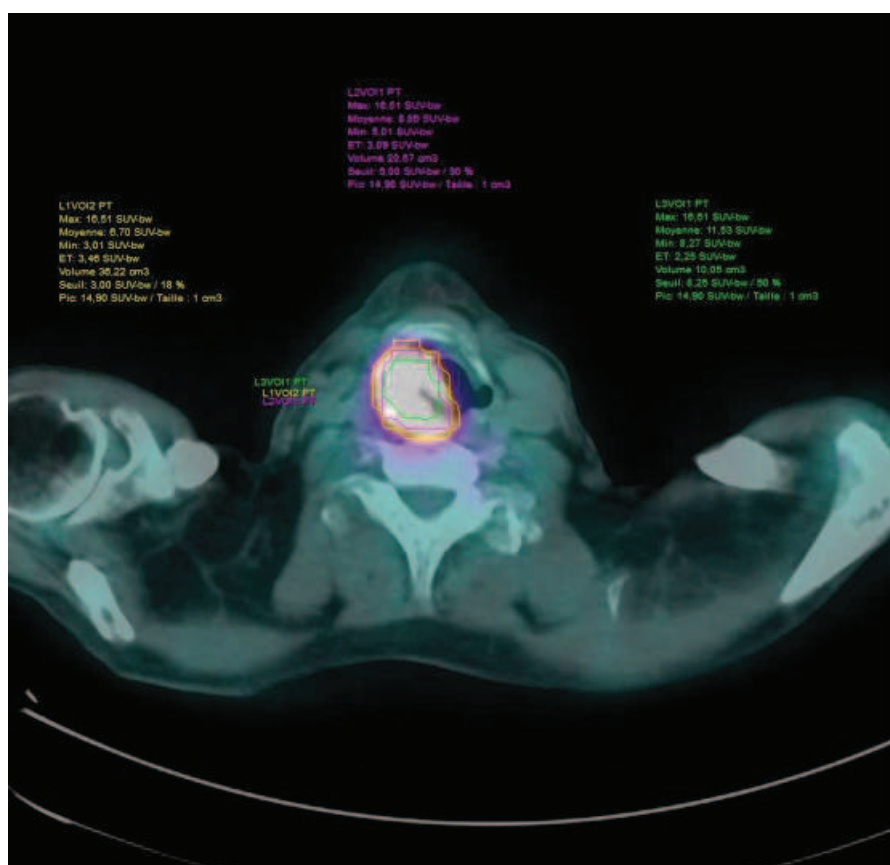


Figure 24. Exemples de VTM délimités à partir de différentes méthodes (vert : >30% du SUVmax; magenta : > SUV=5.0; bleu : > SUV=7.0).

c. Evaluation clinique

Les données clinico-pathologiques du patient incluant âge, sexe, localisation tumorale, grade de différenciation du cancer, traitement entrepris, extension de la maladie par stade AJCC (American Joint Committee on Cancer classification) et classification TNM de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ont été enregistrées. Le suivi du patient était au minimum de 12 mois pour calculer la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG). La surveillance post-thérapeutique a été réalisée selon les recommandations de la SFORL 2006 et comprenait : examens cliniques standards itératifs incluant l'inspection et la palpation des différentes régions anatomiques tête et cou et l'examen des structures internes à l'aide d'un miroir de Clar et d'un endoscope flexible tous les 2 mois la 1^{ère} année après traitement puis tous les 3 mois la 2^{ème} année; les examens d'imagerie n'étant recommandés qu'en cas de signe d'appel clinique [Barry et al. 2006].

La SSR était définie comme le délai entre la date de diagnostic du cancer et la date de récurrence, de progression avérée ou de décès lié à la maladie. Les patients n'ayant pas rechuté ont été censurés à la date de dernières nouvelles ou à la date de décès de cause indépendante du cancer. La SG correspondait au délai entre la date de diagnostic du cancer et la date de décès.

d. Statistiques

L'analyse de courbes ROC (Receiver-Operating Characteristic) a été utilisée pour tester les différences de significativité statistiques des multiples paramètres volumétriques obtenus par les différents seuils de délimitation basés sur le SUV utilisés. L'aire sous la courbe ou AUC (area under curve) et la performance du seuil volumique optimal pour prédire la récurrence ou le décès ont été analysées pour sélectionner la meilleure méthode.

La survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) ont été choisies comme endpoints pour l'évaluation pronostique.

Une analyse univariée a tout d'abord été réalisée pour tester la significativité des facteurs suivants : âge, sexe, stade AJCC, extension TNM, grade de différenciation tumorale, localisation tumorale, traitement, SUVmax, SUVpeak et VTM. Les seuils de SUVmax, SUVpeak et VTM utilisés pour diviser la population en sous-groupes pronostiques ont été définis par l'analyse ROC. Les probabilités de SSR et SG ont été estimées par méthode de Kaplan-Meier et comparées entre elles par le test du log-rank.

Une analyse multivariée a ensuite été effectuée par le modèle à risque proportionnel (régression de Cox) pour juger de l'effet pronostique potentiellement indépendant du VTM après ajustement des effets des autres variables étudiées.

Le seuil de significativité était fixé à $p = 0,05$. Les statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel XLStat life (Addinsoft, Paris, France).

4. Résultats

a. Population

Quatre-vingt patients consécutifs (70H/10F) d'âge moyen $62,4 \pm 9,0$ ans au diagnostic (médiane=61,3 ; min=46,4 max=80,9) ont été inclus dans l'étude de Février 2009 à Mars 2011. Les caractéristiques des patients, incluant l'âge, le sexe, la localisation de la tumeur primitive, le grade de différenciation histologique, le stade AJCC, l'extension TN et le traitement effectué sont présentées dans le *tableau 23*.

Caractéristiques	Nb de patients (n=80)
Age (moyenne ± sd)	62.4 ± 9.0 y
Sexe (H/F)	70/10
Localisation primitive	
Cavité orale	20 (25%)
Oropharynx	27 (34%)
Hypopharynx	10 (13%)
Larynx	23 (29%)
Grade histologique	
Bien différencié	47 (59%)
Moyennement différencié	14 (18%)
Peu différencié	1 (1%)
NR	18 (23%)
Stade AJCC	
I	11 (14%)
II	7 (9%)
III	18 (23%)
IV	44 (55%)
Classification TN	
T1	14 (18%)
T2	21 (26%)
T3	19 (24%)
T4	26 (33%)
N0	34 (43%)
N1	17 (21%)
N2	24 (30%)
N3	5 (6%)
Traitement	
Chirurgie seule	16 (20%)
Radiothérapie exclusive	5 (6%)
Chimiothérapie	7 (9%)
Radiochimiothérapie	31 (39%)
Traitement adjuvant + chirurgie	21 (25%)

Tableau 23. Caractéristiques des patients.

b. TEP-TDM

Les examens TEP-TDM au FDG ont été réalisés dans un délai moyen de $16,6 \pm 8,4$ jours avant le début du traitement.

i. SUV

Le SUVmax moyen était de $9,5 \pm 5,6$ (médiane=8,1; min=1,6 max=25,5). Le seuil optimal de SUVmax était de 7,3 pour prédire respectivement la SSR (AUC=0.714) et la SG (AUC=0.691).

Le SUVpeak moyen était de 7.7 ± 4.7 (médiane=6,5; min=1,3 max=22,8). Le seuil optimal de SUVpeak était de 6,4 pour prédire respectivement la SSR (AUC=0,714) et la SG (AUC=0,704).

ii. Volume tumoral métabolique

En combinant AUC et exactitude diagnostique pour prédire récurrence et décès dans la population, l'analyse ROC a révélé que le VTM réalisé avec un seuil de SUV absolu supérieur à 5 (VTM5.0) était le modèle le plus pertinent.

Ainsi, en utilisant un VTM5.0 $>4,86\text{cc}$ pour prédire la récurrence (AUC=0,73), la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la précision diagnostique étaient respectivement de 61,5%, 88,6%, 86,7%, 66,0% et 74,0%. De plus, en utilisant le même seuil pour prédire le décès (AUC=0,734), la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la précision diagnostique étaient respectivement de 66,7%, 81,8%, 73,3%, 76,6% et 75,3%.

Les résultats de l'analyse ROC sur la SSR et la SG des paramètres SUVmax, SUVpeak et VTM5.0 sont représentés respectivement dans les *figures 25 et 26*.

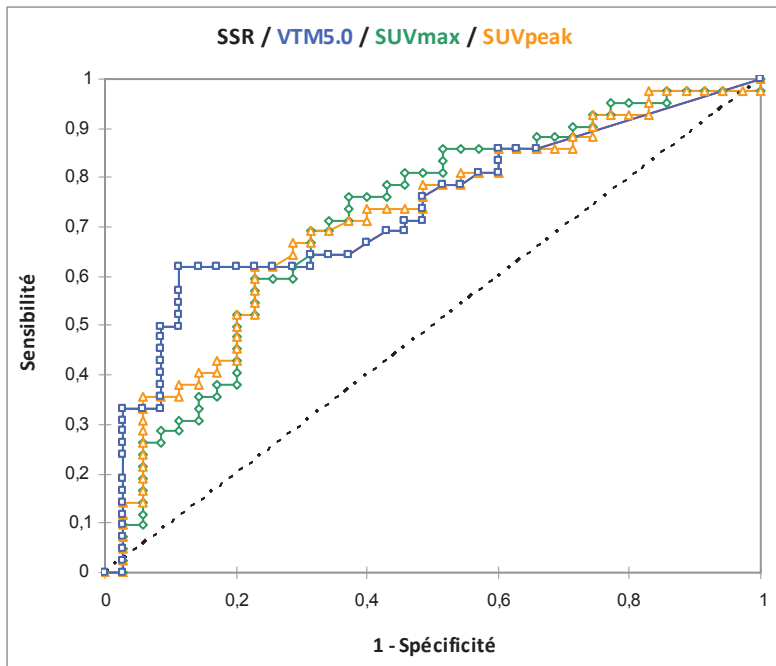


Figure 25. Courbes ROC utilisant le VTM5.0 (AUC=0,734), le SUVmax (AUC=0,714) et le SUVpeak (0,714) pour prédire la survie sans récidive.

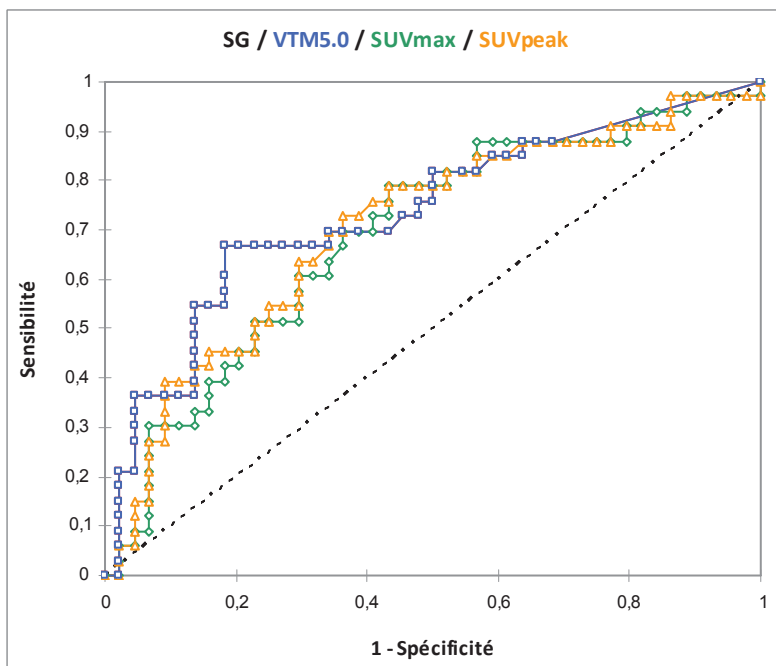


Figure 26. Courbes ROC utilisant le VTM5.0 (AUC=0,734), le SUVmax (AUC=0,691) et le SUVpeak (0,704) pour prédire la survie globale.

c. Suivi évolutif

Le suivi moyen des patients a été de $20,9 \pm 13,9$ mois. Trois sujets (4%) ont été perdus de vue. Quarante deux patients (53%) ont présenté une récurrence loco-régionale ou métastatique à distance dans un délai moyen de $8,9 \pm 4,7$ mois (médiane=7,5 ; min=1,5 max=24,5). Trente trois patients (41%) sont décédés des suites de leur pathologie dans un délai moyen de $11,9 \pm 5,9$ mois (médiane=11,9 ; min=1,5 max=24,0).

d. Analyse univariée

Le *tableau 24* montre les facteurs corrélés avec la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) en analyse univariée, incluant le VTM5.0.

Variable	SSR	SG
	p-value	
Age	0.002*	0.001*
Sexe	0.884	0.851
Localisation primitive	0.677	0.988
Différentiation tumorale	0.381	0.771
Stade AJCC	0.008*	0.073
Extension TN		
T1-2 vs. T3-4	0.001*	0.007*
N0-1 vs. N2-3	0.0004*	0.002*
Traitement	0.052	0.171
VTM5.0 (cc)		
≤ 4.9 vs > 4.9	$<0.0001^*$	$<0.0001^*$
SUVmax		
≤ 7.3 vs > 7.3	0.0001*	0.0004*
SUVpeak		
≤ 6.4 vs > 6.4	$<0.0001^*$	0.001*

Tableau 24. Analyse univariée pour la survie sans récurrence et la survie globale.

Il a été retrouvé une différence significative entre le groupe à VTM5.0 élevé (>4.9 cc) et le groupe à VTM5.0 faible (≤ 4.9 cc) pour la prédiction de la SSR ($p < 0.0001$). L'estimation de la SSR à 2 ans était de 67% (IC95% : 53-81%) pour un VTM5.0 $\leq 4,9$ cc et de 12% (IC95% : 0-24%) pour un VTM5.0 $>4,9$ cc (*figure 27*).

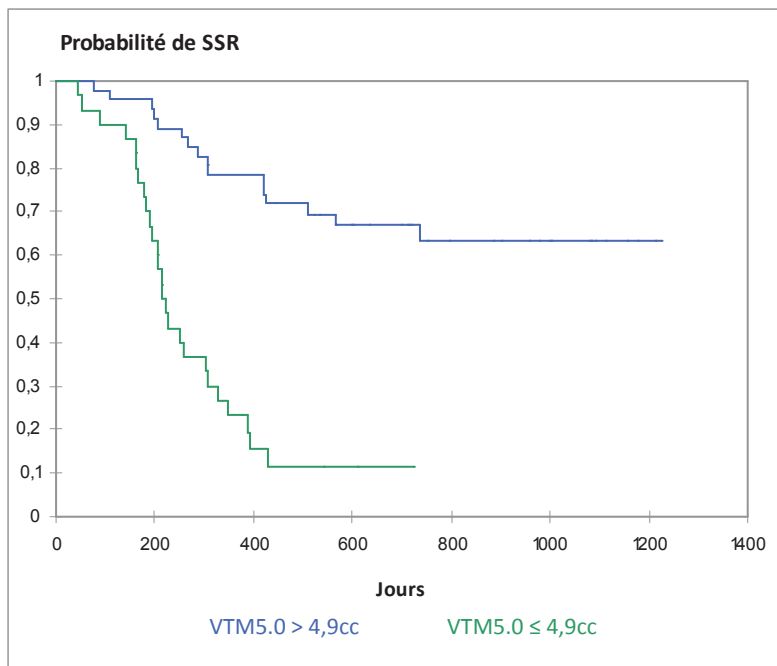


Figure 27. Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie sans récurrence avec un seuil de VTM5.0 de 4,9cc.

Il a été également montré une différence significative entre le groupe à VTM5.0 élevé (>4.9cc) et le groupe à VTM5.0 faible (≤4.9cc) pour la prédiction de la SG ($p < 0.0001$). L'estimation de la SG à 2 ans était de 73% (IC95% : 59-87%) pour un VTM5.0 ≤4,9cc et de 22% (IC95% : 6-38%) pour un VTM5.0 >4,9cc (*figure 28*).

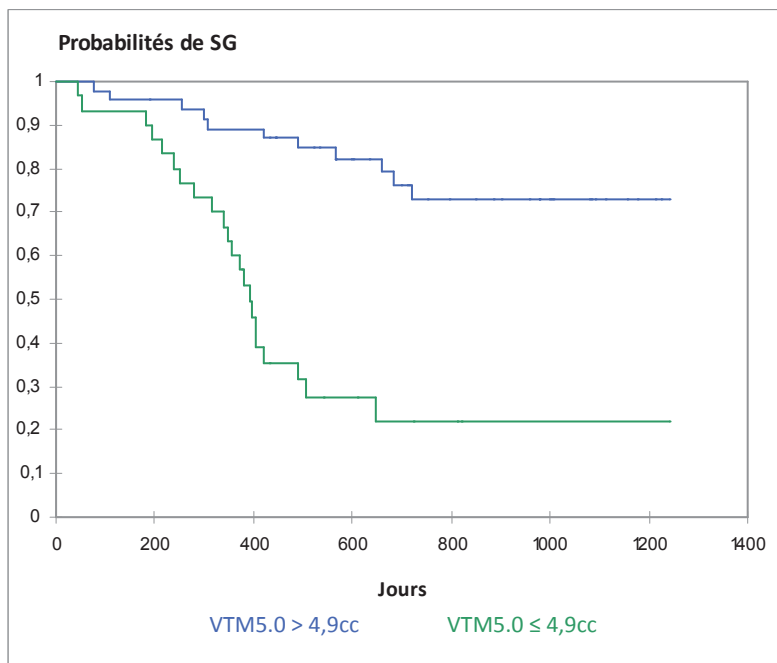


Figure 28. Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie globale avec un seuil de VTM5.0 de 4,9cc.

e. Analyse multivariée

Tous les facteurs pronostiques présentant une significativité dans l'analyse univariée ont été inclus dans le modèle multivarié de régression ajustée de Cox pour évaluer leur interjection et effet conjoint sur la SSR et la SG. Ces paramètres et l'importance des estimateurs obtenus sont présentés dans les *tableaux 25 et 26*.

Variable	SSR			p value
	HR	95% IC		
Age	0.468	0.241	0.906	0.024*
Stade AJCC	0.592	0.093	3.786	0.580
T	1.058	0.337	3.322	0.924
N	1.722	0.719	4.125	0.223
VTM 5.0	6.18	1.517	25.169	0.011*
SUVmax	2.263	0.520	9.859	0.277
SUVpeak	0.333	0.065	1.712	0.188

Tableau 25. Analyse multivariée pour la survie sans récurrence.

Hormis l'âge, le VTM5.0 était le seul facteur indépendamment corrélé à la SSR ($p=0,011$) alors que le SUVmax ($p=0,277$) et le SUVpeak ne l'étaient pas ($p=0,188$).

Variable	SG			p value
	HR	95% IC		
Age	0.367	0.163	0.824	0.015*
T	0.704	0.204	2.427	0.578
N	2.127	0.968	4.674	0.060
VTM 5.0	17.285	1.957	152.642	0.010*
SUVmax	1.022	0.265	3.946	0.975
SUVpeak	0.301	0.051	1.759	0.182

Tableau 26. Analyse multivariée pour la survie globale.

De la même manière, le VTM5.0 était un facteur pronostique indépendant pour la SG ($p=0,010$) alors que le SUVmax ($p=0,975$) et le SUVpeak ne l'étaient pas ($p=0,182$).

5. Discussion

Les carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aéro-digestives supérieures (VADS) présentent un taux élevé de récurrences loco-régionales [Ang et al. 2001]. De plus, les 2/3 de récurrences locales et de métastases ganglionnaires surviennent dans les 2 premières années après traitement [Leemans et al. 1994]. En outre, moins de 50% des patients survivent plus de 5 ans à partir du diagnostic [Cojocariu et al. 2009]. Dans ce contexte, il semble particulièrement important de cibler un sous-groupe de patients au mauvais pronostic le plus précocement possible, qui pourraient bénéficier d'un traitement plus agressif visant à améliorer leur survie. Un tel sous-groupe pourrait également bénéficier d'une surveillance étroite par TEP-TDM au FDG qui a montré ses performances diagnostiques des récurrences occultes de ce type de tumeurs [Salaün et al. 2007, Abgral et al. 2009].

Plusieurs études ont démontré qu'un SUVmax tumoral élevé était corrélé avec un mauvais contrôle local et un faible taux de survie chez les patients porteurs d'un CE des VADS et pouvait être considéré pour une attitude thérapeutique plus agressive [Halfpenny et al. 2002, Allal et al. 2002]. Au contraire, certaines études ont montré que le SUVmax ne pouvait être considéré comme un facteur significatif pour prédire les résultats cliniques en cas de cancer du pharynx [La et al. 2009, Chung et al. 2009]. Dans nos résultats, le SUVmax ainsi que le SUVpeak de la tumeur ne sont pas des indicateurs prédictifs indépendants de survie en analyse multivariée. De la même manière, *Choi et al.* ont montré qu'un SUVpeak plus élevé au niveau de la tumeur ($> 6,2$) n'était pas corrélé avec un plus fort taux de récurrence ($p=0,721$) et de décès ($p=0,238$) [Choi et al. 2011]. Par ailleurs, il est à noter que le SUVpeak (et notamment sa valeur normalisée par la masse maigre) est principalement utilisé comme indicateur de réponse au traitement, sa valeur pronostique ayant été peu évaluée [Vanderhoek et al. 2012]. Concernant le SUVmax, il n'a pas été retrouvé de véritable valeur seuil permettant de prédire la survie (entre 4 et 10 selon les séries) [Halfpenny et al. 2002, Allal et al. 2002]. Il semble alors assez pertinent d'essayer de trouver des indicateurs pronostiques plus performants que le SUVmax ou le SUVpeak en TEP. Ainsi, une étude menée par *Higgins et al.* a suggéré l'intérêt du SUV moyen (SUVmean) comme facteur prédictif de la survie sans événement [Higgins et al. 2012]. Par ailleurs, notre équipe a déjà évalué la possibilité de réaliser des rapports de SUV, tels que tumeur / foie ou tumeur / activité sanguine, s'avérant intéressant pour prédire la survie des patients porteurs de carcinomes des VADS [Querellou et al. 2012].

En raison d'une bonne corrélation entre le volume tumoral métabolique (VTM) et le volume de segmentation GTV (Growth Tumor Volume) en radiothérapie évalué par d'autres outils d'imagerie tels que le scanner, on peut s'attendre à ce que le VTM soit un nouveau facteur important à considérer dans la prise en charge des CE des VADS. De plus, *Schwartz*

et al. ont prouvé que la tomographie par émission de positons au FDG était la modalité la plus précise pour délimiter le volume tumoral dans une étude comparant tomodensitométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM) et TEP au gold standard chirurgical, pour la mesure du volume de tumeurs pharyngo-laryngées [Schwartz et al. 2005].

Nos résultats ont montré qu'un VTM > 4,9cc, en utilisant la méthode de segmentation basée sur un seuil absolu de SUV à 5 permettait de prédire de façon statistiquement significative en analyse multivariée une mauvaise SSR (HR=6,2 ; p=0,011) et SG (HR=17,3 ; p=0,010). En comparaison aux nombreuses études effectuées sur le GTV réalisé par TDM ou IRM, il n'y a que quelques séries qui ont évalué l'intérêt pronostique du VTM en TEP pour les carcinomes des VADS. Dans l'étude de *Lim et al.*, portant sur 176 patients traités par radiochimiothérapie concomitante pour CE oropharyngés, l'analyse univariée a montré une relation significative entre le VTM et l'échec du traitement local (p=0,005) et la survie globale (p<0,001) [Lim et al. 2012]. Par ailleurs, *Seol et al.* ont démontré qu'un VTM de 9,3 cc ou plus était significativement associé à un risque accru de rechute ou de décès chez 59 patients traités par chimio-radiothérapie [Seol et al. 2010]. De plus, une étude similaire a suggéré que le VTM > 40cc était un facteur prédictif de la survie sans événement dans une cohorte de 82 patients [Chung et al. 2009] atteints d'un CE des VADS. Dans ces deux précédentes études, les volumes métaboliques étaient définis sur l'examen TEP-TDM pré-thérapeutique en utilisant une valeur fixe de SUV > 2,5 (VTM2.5). Cette grande différence de VTM en utilisant la même méthode de segmentation s'explique par le fait que *Chung et al.* ont inclus dans leur série 63 patients atteints de cancer du nasopharynx, correspondant classiquement à des lésions indifférenciées de carcinome reconnues comme étant plus avides de FDG. En revanche, *La et al.* ont utilisé une valeur d'intensité seuil de 50% du SUV max tumoral pour montrer qu'un VTM > 17,4cc était à considérer comme un facteur défavorable pour la récurrence et le décès chez 85 patients traités pour un cancer du pharynx [La et al. 2009].

Au meilleur de nos connaissances, notre série est la seule ayant comparé l'intérêt pronostique de plusieurs VTM déterminés avec autant de seuils (absolus et relatifs) de SUV pour la méthode de segmentation. *Kao et al.* ont utilisé quatre méthodes de segmentation avant de suggérer que le VTM2.5 > 13,6cc présentait la meilleure valeur prédictive d'une mauvaise survie sans événement de cancers du pharynx traités par radiochimiothérapie [Kao et al. 2012]. De plus, *Moon et al.* n'ont pas démontré que le VTM basé sur un isocontour de voxels à SUV supérieurs à 2.5, 3.0, 3.5 ou 4.0 était corrélé avec la survie globale pour 69 patients atteints d'un carcinome épidermoïde amygdalien [Moon et al. 2013].

Cette étude présente cependant quelques limites. Premièrement, il n'a pas été mesuré la masse tumorale globale, comprenant la lésion primaire et les éventuelles métastases ganglionnaires, ce qui pourrait éventuellement refléter un pronostic plus précis des patients. Dans cette étude, seul le VTM du site primitif a été évalué car sa mesure est plus simple et

facilement applicable en pratique, bien que la séparation des ganglions métastatiques adjacents à la tumeur primaire soit possible, même s'ils ne sont pas contigus. Deuxièmement, il n'a pas été évalué de méthode de segmentation à seuil adaptatif fonction du rapport signal/bruit ou de méthode basée sur les gradients (GBM = gradient based method) dont l'apport diagnostique dans le staging des CE de la cavité buccale et de l'oropharynx a été démontré [Dibble et al. 2012]. En outre, parmi différentes méthodes de segmentation en TEP, la technique GBM était celle qui estimait au mieux le volume tumoral dans le cancer du poumon non à petites cellules avec comme gold standard la pièce opératoire [Wanet et al. 2011]. Toutefois, ce type de méthode est plus fastidieux et nécessite un étalonnage préliminaire de la machine TEP. Troisièmement, les limites comprennent l'hétérogénéité des localisations initiales tumorales, la forte proportion de stades avancés et la non-uniformité des schémas thérapeutiques. Quatrièmement, le statut HPV (human papilloma virus) des lésions de la cavité buccale et de l'oropharynx n'est pas informé. Les données récentes de la littérature suggèrent effectivement HPV/p16 comme un facteur pronostique de ces localisations de carcinomes épidermoïdes [Ang et al. 2010]. Cependant, *Tang et al.* ont déjà montré que le VTM prédisait indépendamment du statut HPV/p16 positif la survie sans progression (HR = 4,23, $p < 0,0001$) et la survie globale (HR = 3,21, $p = 0,0029$) chez des patients atteints de cancer oropharyngé [Tang et al. 2012]. Mais, au début de notre étude, l'identification du statut HPV/p16 n'était pas déterminée en routine dans notre institution. Malgré ces limites, cette étude a obtenu des résultats très significatifs démontrant un rôle pronostique indépendant du VTM chez les patients atteints de CE des VADS.

Récemment, *Chu et al.* ont introduit le nouveau concept de vitesse évolutive du VTM, à savoir l'augmentation du métabolisme tumoral au cours du temps chez des patients ayant bénéficié pour diverses raisons de 2 TEP-TDM au FDG pré-thérapeutiques. Ils ont démontré que cette évolutivité métabolique avait un impact prédictif de la progression de la maladie (HR 2,94 ; $p=0,001$) et de la survie globale (HR 1,85 ; $p=0,03$) [Chu et al. 2012]. Ce concept de variation de VTM devrait être exploré dans de nouvelles études mais la réalisation de 2 TEP est éthiquement inacceptable. Or, notre équipe a déjà suggéré dans une précédente étude que la cinétique de fixation tumorale du FDG ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$) mesurée par la technique dual-time point en TEP-TDM au FDG était un facteur prédictif de la survie sans récurrence indépendamment des facteurs pronostiques habituels [Abgral et al. 2013]. Cet indice de rétention du FDG a également été rapporté comme étant un indicateur de survie pour d'autres tumeurs solides, comme le cancer du poumon non à petites cellules ou le mésothéliome pleural malin [Satoh et al. 2012, Abe et al. 2012]. Donc, sur la base de ces données, le calcul d'une différence de VTM (ΔVTM) à partir de l'acquisition corps entier habituelle TEP-TDM à 1h et d'un pas TEP supplémentaire tardif à 2h pourrait être une nouvelle approche à explorer.

En conclusion, nos résultats ont montré que le VTM pré-thérapeutique mesuré en TEP-TDM au FDG pouvait être considéré comme un facteur pronostique indépendant des CE des VADS. Une valeur de VTM5.0 supérieure à 4,9cc apparaît être un indicateur de mauvaise SSR et SG pour le patient et pourrait être considérée pour la décision d'une stratégie thérapeutique plus agressive et/ou une surveillance plus étroite.

6. Article

Ces données ont fait l'objet d'une communication orale au « **Society of Nuclear Medicine Annual Meeting 2013** » [J Nucl Med 2013;54(O513)], d'une présentation affichée au « **Colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française 2013** » [Med Nucl 2013;37(P72)] et ont été acceptés pour publication dans « **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging** » (IF 5.1) [DOI: 10.1007/s00259-013-2618-1] (**Annexe 3**).

Une autre piste de recherche envisagée par notre équipe pour quantifier le métabolisme tumoral et évaluer son impact pronostique lors d'un examen TEP-TDM pré-thérapeutique était de s'intéresser à la cinétique de captation du FDG dans la tumeur.

D- VALEUR PRONOSTIQUE TEP-TDM AU FDG PRE-THERAPEUTIQUE DES CE DES VADS POUR CIBLAGE PRECOCE DES POPULATIONS A RISQUE DE RECIDIVE : UTILISATION DE PARAMETRES CINETIQUES.

1. Rationnel

Des techniques d'évaluation à partir d'une acquisition TEP dynamique (dTEP) précoce de 0 à 60 minutes après injection ou par acquisitions statiques en 2 temps tardifs (dite méthode en 2 points ou « DTP = dual-time point imaging » généralement à 1h et à 2 h) ont été décrites dans la littérature, paraissant chacune utile dans diverses indications en oncologie nucléaire.

Ainsi, ces techniques ont particulièrement été étudiées pour différencier affections tumorales bénigne/maligne notamment en cas de lésion pleuro-pulmonaire [Gupta et al. 1998, Yamamoto et al. 2009, Mavi et al. 2009] ou osseuse [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2002, Tian et al. 2009]. Il a également été suggéré que ces modes d'acquisitions pouvaient faire gagner l'examen en spécificité, permettant ainsi de mieux dissocier lésions inflammatoire et maligne [Zhuang et al. 2001, Nitzche et al. 2002]. Par exemple, *Hustinx et al.* ont clairement démontré une différence significative entre les Δ SUVmax mesurés par DTP en TEP des lésions carcinomateuses et inflammatoires des VADS [Hustinx et al. 1999]. En outre, le dTEP et la méthode DTP ont permis respectivement d'extraire des paramètres corrélés significativement avec le grade histologique de tumeurs sarcomateuses [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2001] et cérébrales [Kim et al. 2010]. Elles pourraient également permettre d'orienter le diagnostic histologique ; en effet, l'analyse de paramètres dynamiques issus d'une modélisation compartimentale de la captation du FDG au niveau de tumeurs cérébrales a permis de différencier lymphome du système nerveux et gliome de haut grade [Kimura et al. 2009]. Par ailleurs, la dTEP pourrait être un outil d'évaluation thérapeutique comme l'ont suggéré *Dunnwald et al.* et *Dimitrakopoulou-Strauss et al.* pour respectivement les cancers mammaires et les sarcomes [Dunnwald et al. 2011, Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2010].

Peu d'études se sont intéressées à l'impact pronostique que pourraient avoir ces différents paramètres cinétiques en cancérologie. Concernant le dTEP, une même équipe allemande a montré son intérêt prédictif de la survie sans progression après chimiothérapie des myélomes [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2009] et des sarcomes [Dimitrakopoulou-

Strauss et al. 2010]. La méthode DTP en TEP a, quant à elle, été suggérée comme outil pertinent pour l'évaluation pronostique des adénocarcinomes pulmonaires et pancréatiques que ce soit en utilisant le Δ SUVmax mais surtout sa valeur normalisée appelée index de rétention tumoral du FDG [Houseni et al. 2010, Lyschick et al. 2005].

Seule une étude de faisabilité menée sur une faible cohorte de patients (n=12) avait suggéré en 2004 l'intérêt de l'acquisition en deux temps pour prédire la survie des patients atteints de carcinomes des VADS [Sanghera et al. 2004]. Cependant, l'impact pronostique éventuel de paramètres cinétiques mesurés en dTEP n'a jamais été étudié pour les cancers de la tête et du cou.

Néanmoins, une autre perspective intéressante serait la recherche de corrélation entre ces paramètres cinétiques et la présence ou non de marqueurs histopathologiques de mauvais pronostic. *Basu et al.* ont montré une forte concordance entre un Δ SUVmax élevé mesuré en DTP TEP et l'existence d'une lésion mammaire triple-négative (absence d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone, absence d'expression du gène HER2/neu) [Basu et al. 2009].

2. Objectifs

L'objectif de cette étude est d'évaluer la valeur pronostique de paramètres cinétiques précoces (captation initiale par dTEP) ou tardifs par DTP (Δ SUVmax) en TEP-FDG, de les comparer avec la valeur du SUVmax tumoral usuelle et avec des facteurs pronostiques cliniques reconnus (âge, stade tumoral AJCC) en vue de cibler des sous-groupes de population à risque, justifiant un suivi particulièrement rapproché.

Le but a également été d'évaluer l'impact pronostique de marqueurs biologiques en cours d'évaluation (index Ki67, expression tumorale des oncogènes p53 et cycline D1).

3. Matériels et méthodes

a. Patients

i. Critères d'inclusion

Les patients adressés pour TEP-TDM au FDG pré-thérapeutique d'un carcinome épidermoïde des VADS histologiquement prouvé ont été prospectivement inclus dans cette étude sur une période de 18 mois.

ii. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Age < 18 ans.
- Antécédent de cancer des VADS ou de récurrence traités.
- Patient initialement métastatique (AJCC IVC).
- Grossesse déclarée.

b. Imagerie

i. Protocole d'acquisition et de reconstruction

Les patients, à jeun depuis au moins 6 heures, ont été installés en salle d'examen en décubitus dorsal, leur tête dans une têtère semi-rigide avec une perfusion de chlorure de sodium 0,9%. Les examens ont été réalisés sur une machine hybride TEP/TDM Gemini GXLi (Philips®) associant un tomodensitomètre Brilliance 6 barettes avec un TEP à cristaux type GSO (Zr) mesurant pour chacun 4x6x30 mm de dimension. La TEP comprenait un champ d'acquisition axial de 180 mm et transversal de 576 mm. Sa résolution spatiale (largeur à mi-hauteur) était de 5,5 mm tandis que la fenêtre de coïncidence utilisée était de 8 ns. La résolution énergétique à 511 keV était de 15%. La matrice de l'imageur était de 144x144 mm et donc la taille du pixel de 4 mm (576/144). Le TDM possédait un champ de vue de 600 mm en axial et une épaisseur de coupe de 4 mm. La taille du pixel de l'image scanner était d'environ 1,17 mm.

Le protocole de l'étude démarrait par une acquisition TDM sans injection de produit de contraste, d'une durée de 9 secondes, sous une tension du tube de 120 kV avec une charge de 100 mAs/coupe.

L'injection manuelle de 5MBq/Kg de FDG en bolus a été faite sous caméra immédiatement après le démarrage des acquisitions TEP dynamiques (dyn-TEP). Pendant les 60 minutes de l'acquisition dyn-TEP, tous les événements ont été détectés en mode 3D et enregistrés en temps réel dans un fichier list-mode, avec une trame temporelle d'une milliseconde. Les données list-mode ont été reconstruites par le logiciel list-mode sorter, commercialisé sur la console Philips®, préparant les sinogrammes dynamiques à partir des données brutes, en les groupant par harmoniques de 1, 2 et 3 minutes. Quarante-deux volumes ont été reconstruits en post-acquisition, soit 5 x 3 volumes d'1 minute, 15 volumes d'1 minute, 6 volumes de 2 minutes associés à 1 volume de 3 minutes et 5 volumes de 3 minutes.

Une seconde acquisition TEP standard corps entier (2 minutes / pas) à 60 minutes post-injection a ensuite été réalisée.

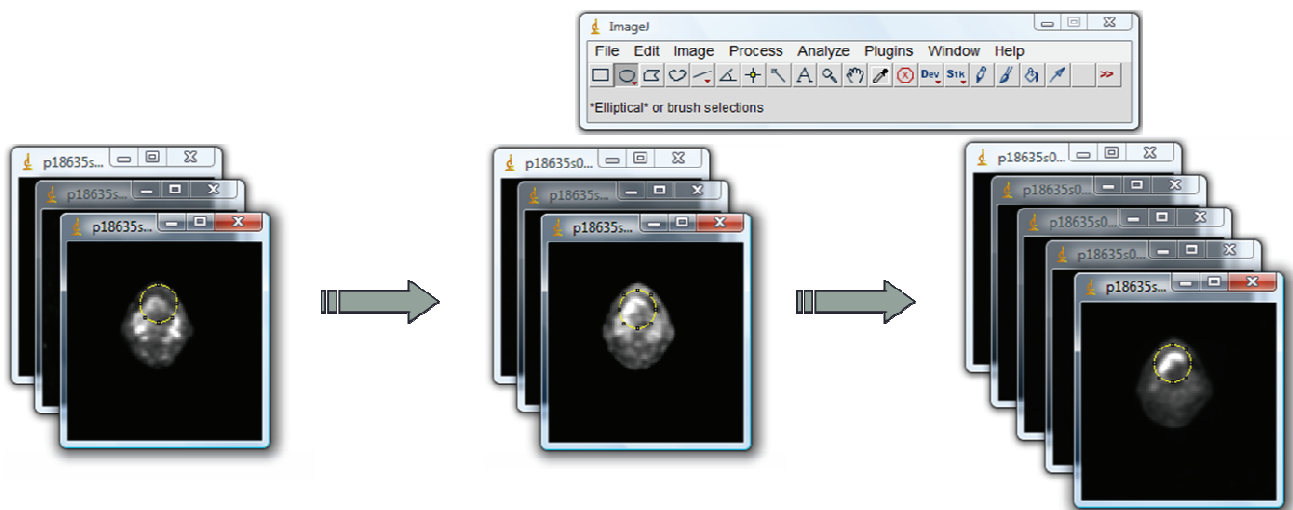
Un dernier pas d'acquisition tardive centré sur la région cervicale a été effectué 2h après l'injection du radiotracer.

Ces données TEP statiques ont été acquises en mode 3D, corrigées de l'atténuation à l'aide des données TDM et reconstruites avec l'algorithme itératif LOR (Line Of Response) RAMLA (Row Action Maximum Likelihood iterative Algorithm).

ii. Traitement des données

Pour quantifier la cinétique de l'activité du FDG dans les lésions tumorales des VADS, des courbes de semi-quantification temporelle (CST = Courbe SUVmax - Temps) ont été construites, représentant la variation temporelle du SUV maximal d'une région d'intérêt (ROI : Region Of Interest), à travers les différents volumes reconstruits.

Les ROI ont été tracées de façon manuelle sur la région cible à l'aide du logiciel ImageJ®, directement sur les images TEP. Au niveau tumoral, un volume d'intérêt (VOI : Volume Of Interest) de 3 coupes était réalisé sur la région de fixation maximale à une heure. La mesure prise en compte, pour la réalisation de la CST, était la maximale des trois pour chacune des 43 images, afin d'atténuer les variations liées au mouvement physiologique du patient. Les ROI originales étaient repositionnées visuellement, mais non redessinées en cas de mouvement du patient lors de l'acquisition.



Les ROI initiales ont été recalées sur les images statiques réalisées 1 et 2 heures après injection du FDG.

La valeur en SUV a été calculée à partir du nombre maximal de coups dans la ROI multiplié par un facteur de conversion (SUVscale) disponible dans le fichier Subheader sur la console Philips®.

L'évaluation quantitative de la cinétique du traceur a nécessité l'utilisation d'une modélisation par méthode compartimentale. Un modèle simplifié mais déjà utilisé dans la littérature [Messa et al. 1992] de l'analyse de Patlak [Patlak et al. 1985] a permis une estimation de la dynamique de fixation du FDG.

A l'aide du logiciel Excel©, les CST réalisées à partir des données dynamiques et statiques ont été fittées par minimisation de la différence au carré selon le modèle théorique bi-compartimental (sans sortie) de Patlak en courbes mono exponentielles dont l'équation est de type suivant :

$$C_t = C_0 \cdot (1 - e^{-kt})$$

C_t : concentration FDG à t

C_0 : concentration maximale FDG

k : coefficient de diffusion

t : temps

La fonction d'entrée dans la tumeur ne pouvant être calculée, l'obtention de C_0 s'est faite par une mesure tardive (120min) considérée comme à l'infini pour le modèle.

Par ailleurs, les données des 1ère et 2ème minutes du premier volume d'acquisition n'ont pas été utilisées afin de s'affranchir de l'effet bolus vasculaire.

La *figure 29* suivant montre un exemple de modélisation à partir d'une acquisition dynamique expérimentale.

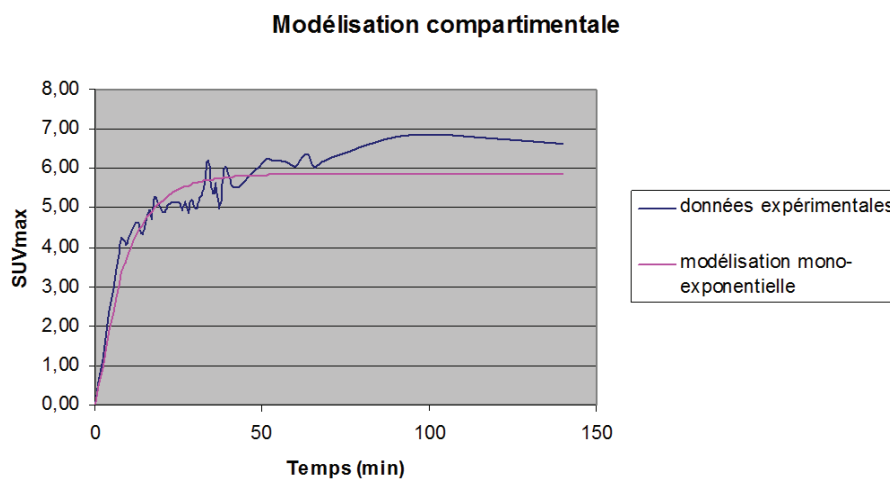


Figure 29. Exemple de modélisation compartimentale.

iii. Paramètres cinétiques étudiés

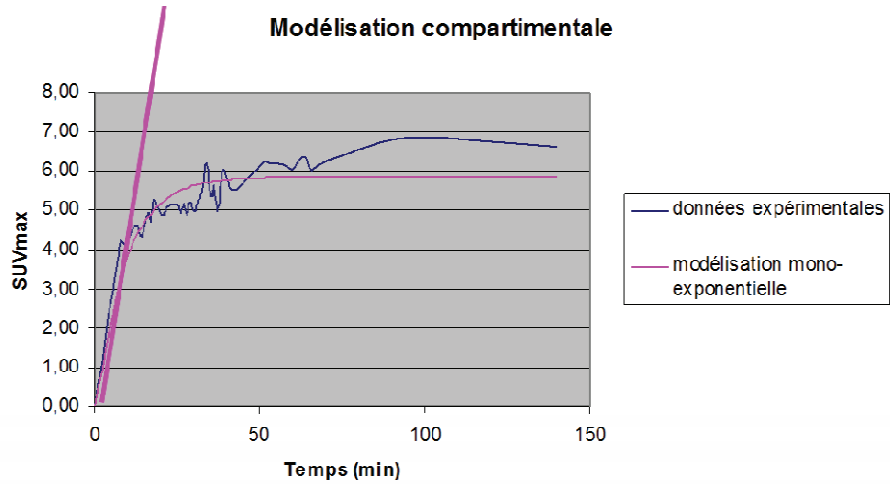
1. Pente à l'origine

Les pentes à l'origine de la courbe exponentielle ont été calculées en réalisant la dérivée à t_0 à partir de l'équation précédente pour évaluer la cinétique intra-tumorale précoce du FDG.

$$C_t = C_0 \cdot (1 - e^{-kt})$$

$$\partial(C)_t = k \cdot C_0 e^{-kt}$$

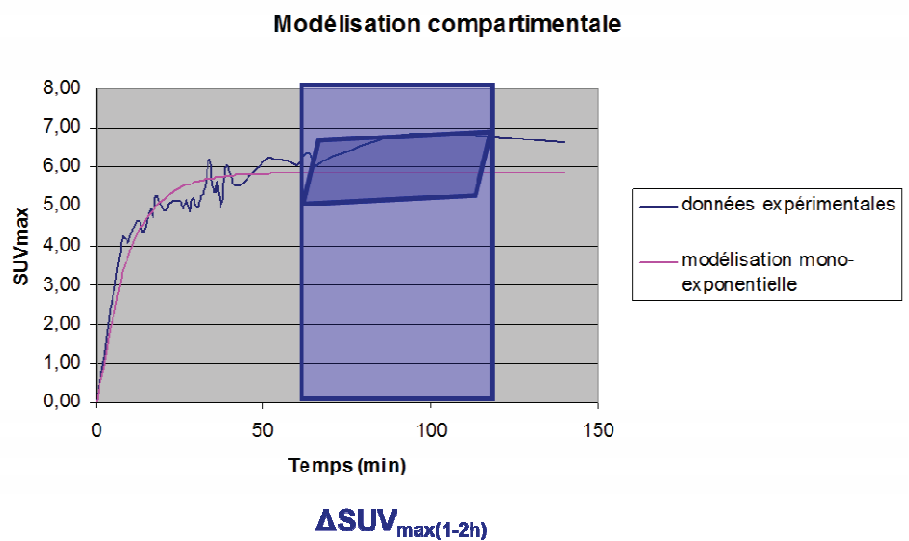
$$\partial(C)_{t=0} = k \cdot C_0$$



2. Delta SUVmax et index de rétention

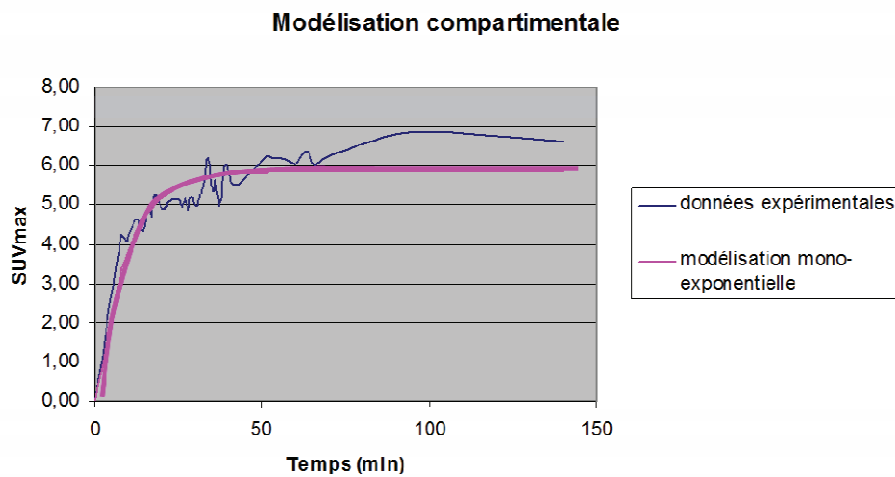
La différence de SUVmax entre 1 et 2 heures ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$), reflet de la cinétique tardive du FDG, a été calculée par la méthode des deux points (dual-time point imaging) à partir de l'acquisition corps entier standard et du pas d'acquisition tardif pour l'ensemble des lésions. L'index de rétention correspondait à la normalisation du $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ avec le SUV max à 1h.

$$RI = \frac{\Delta\text{SUV}_{\text{max}}}{\text{SUV}_{\text{max}}(60 \text{ min})}$$



3. Coefficient de diffusion

La valeur du coefficient de diffusion intra-tumorale k , révélatrice de la cinétique globale du traceur, a ainsi été répertoriée pour chaque courbe fittée.



COEFFICIENT DE DIFFUSION = k

c. Anato-pathologie

La quantification de l'expression de Ki67, p53 et de la cycline D1 a été évaluée au microscope optique par un senior en anato-pathologie, n'ayant pas connaissance de l'évolution clinique des patients.

Les *figures 30-31-32-33* illustrent des lames d'anato-pathologie, étudiant un carcinome épidermoïde bien différencié non kératinisant de l'un des patients inclus dans notre étude, en coloration HES (Hématoxyline-Eosine- Safran), puis avec une étude immuno-histo-chimique à l'aide d'anticorps anti-p53, anti-Ki67 et anti-Cycline D1.

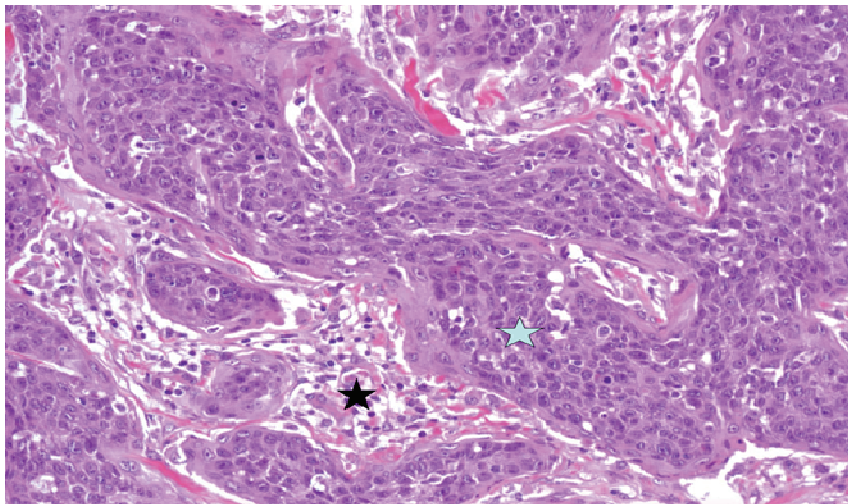


Figure 30. Carcinome épidermoïde bien différencié non kératinisant (HES ; x100). Etoile bleue : massif carcinomateux / Etoile noire : stroma tumoral avec vaisseaux et cellules inflammatoires.

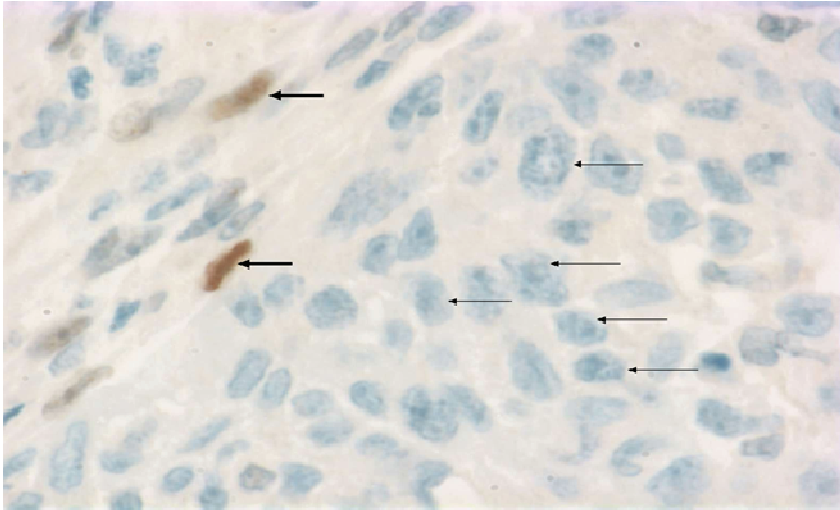


Figure 31. Etude immuno-histochimique (Anticorps anti p53 ; x1000). Absence de marquage des noyaux des cellules tumorales (0%) (flèche fine). Marquage brun de quelques noyaux des fibroblastes du stroma (flèche épaisse).

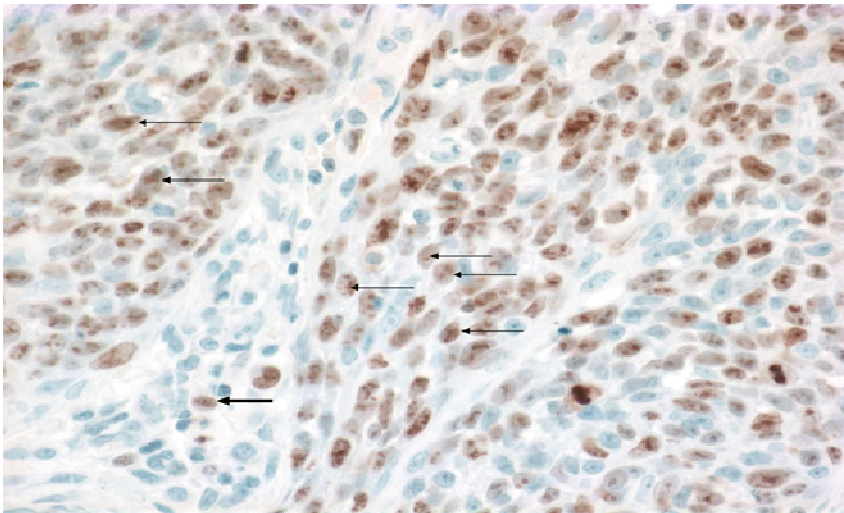


Figure 32. Etude immuno-histochimique (Anticorps anti Ki-67 ; x400). Marquage brun de 80% des noyaux de cellules tumorales (flèche fine). Marquage de quelques rares noyaux des fibroblastes du stroma (flèche épaisse).

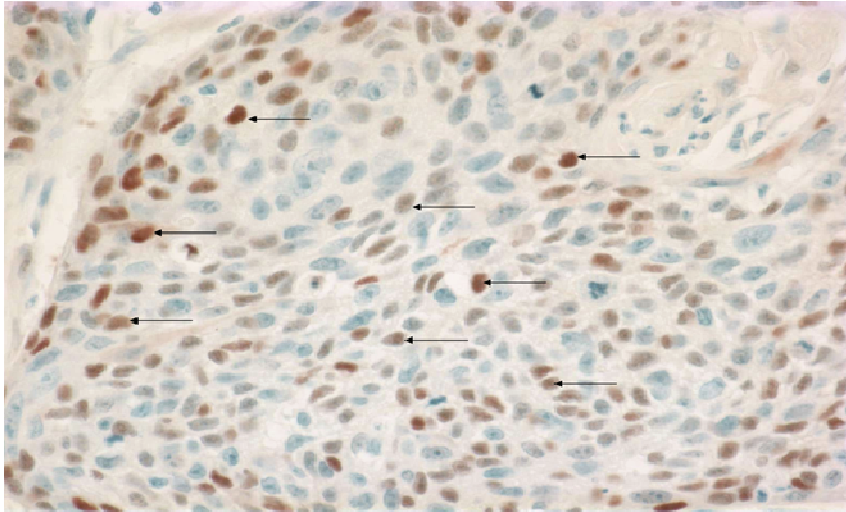


Figure 33. Etude immuno-histochimique (Anticorps anti Cycline D1 ; x400). Marquage brun de 60% des noyaux de cellules tumorales (flèche fine).

Une technique dite « indirecte », associant un anticorps primaire et un anticorps secondaire a été utilisée. L'anticorps primaire était spécifiquement dirigé contre l'antigène recherché. L'anticorps secondaire était biotinylé, c'est-à-dire couplé à la biotine qui présente une grande affinité pour la streptavidine. C'est grâce à cette affinité entre la biotine et la streptavidine que le complexe streptavidine-peroxydase se fixait sur l'anticorps secondaire et pouvait dégrader le substrat chromogène.

Des coupes de 3µm d'épaisseur ont été réalisées, à partir des blocs de biopsies ou de pièces opératoires fixées en formol et incluses en paraffine. La technique a été automatisée (automate Benchmark® de Ventana), avec les anticorps suivant :

- **Ki67** : anticorps monoclonal de souris – clone MIB1 – DAKO M7240 – dilution au 1/50ème - incubation 32 minutes – pré traitement CC1 court.
- **p53** : anticorps monoclonal de souris – clone DO 7 – DAKO M7001 – dilution au 1/50ème - incubation 32 minutes – pré traitement CC1 standard.
- **Cycline D1** : anticorps monoclonal de souris – clone SP4 – LAB VISION RM 9104 R7 – prédilué - incubation 32 minutes – pré traitement CC1 standard.

d. Evaluation clinique

Les données clinico-pathologiques du patient incluant âge, sexe, localisation tumorale, traitement entrepris, extension de la maladie par stade AJCC (American Joint Committee on Cancer classification) ont été enregistrées [Edge et al. 2010].

Le suivi des patients était au minimum de 12 mois pour calculer la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG). La surveillance post-thérapeutique a été réalisée selon les recommandations de la SFORL 2006 et comprenait des examens cliniques standards itératifs incluant l'inspection et la palpation des différentes régions anatomiques tête et cou et l'examen des structures internes à l'aide d'un miroir de Clar et d'un endoscope flexible tous les 2 mois la 1^{ère} année après traitement, puis tous les 3 mois la 2^{ème} année; les examens d'imagerie n'étant recommandés qu'en cas de signe d'appel clinique [Barry et al. 2006].

La SSR était définie comme le délai entre la date de diagnostic du cancer et la date de récurrence, de progression avérée ou de décès lié à la maladie. Les patients n'ayant pas rechuté ont été censurés à la date de dernières nouvelles ou à la date de décès de cause indépendante du cancer. La SG correspondait au délai entre la date de diagnostic du cancer et la date de décès.

e. Statistiques

La survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) ont été choisies comme endpoints pour l'évaluation pronostique.

Une analyse univariée a tout d'abord été réalisée pour tester la significativité pronostique des facteurs suivants : cliniques (âge, sexe, localisation tumorale et classification AJCC), anatomo-pathologiques (index de prolifération cellulaire Ki67 : $\leq 50\%$ vs $>50\%$), moléculaires (expression des oncogènes cycline D1 : $\leq 50\%$ vs $>50\%$; et p53 : $\leq 10\%$ vs $>10\%$) et d'imagerie (pente initiale=C0.k, coefficient de diffusion=k, SUVmax, Δ SUVmax, index de rétention=RI). Les probabilités de SSR et SG ont été estimées par méthode de Kaplan-Meier et comparées entre elles par le test du log-Rank.

Une analyse multivariée a ensuite été effectuée par le modèle à risque proportionnel (régression de Cox) pour juger de l'effet pronostique potentiellement indépendant du VTM après ajustement des effets des autres variables étudiées.

Le seuil de significativité était fixé à $p = 0,05$.

4. Résultats

a. Population

Soixante-six patients consécutifs (60H/6F) d'âge moyen $61,2 \pm 9,0$ ans au diagnostic (médiane=60,7 ; min=47,4 max=82,9) ont été inclus dans l'étude de Février 2009 à Octobre 2010. Les caractéristiques des patients, incluant l'âge, le sexe, la localisation de la tumeur primitive, le grade de différenciation histologique, le stade AJCC, l'extension TNM et le traitement effectué sont présentées dans le *tableau 27*.

Caractéristiques	Nb de patients (n=66)
Age (moyenne ± sd)	61.2 ± 9.0 y
Sexe (H/F)	60/6
Localisation primitive	
Cavité orale	17 (26%)
Oropharynx	24 (36%)
Hypopharynx	9 (14%)
Larynx	16 (24%)
Grade histologique	
Bien différencié	43 (64%)
Moyennement différencié	11 (17%)
Peu différencié	1 (2%)
NR	11 (17%)
Stade AJCC	
I	8 (12%)
II	9 (14%)
III	15 (22%)
IV	34 (52%)
Traitement	
Chirurgie seule	11 (17%)
Radiothérapie exclusive	1 (2%)
Radio-chimiothérapie	31 (47%)
Traitement adjuvant + chirurgie	19 (29%)
Perdus de vue	4 (6%)

Tableau 27. Caractéristiques des patients.

b. TEP-TDM

Les examens TEP-TDM au FDG ont été réalisés dans un délai moyen de 15,3 ± 9,2 jours avant le début du traitement.

i. SUVmax

Le SUVmax moyen au niveau de la tumeur primitive était de 7,2 ± 4,2 (médiane=6,8; min=1,9 max=21,0).

ii. Paramètres cinétiques

Les valeurs moyennes (\pm sd) et médianes (range) des différents paramètres cinétiques sont recensées dans le *tableau 28* suivant :

<i>Variable</i>	<i>Moyenne +/- SD</i>	<i>Médiane (Min;Max)</i>
C ₀ .k	0.47 +/- 0.24	0.44 (0.11;1.13)
k	0.09 +/- 0.08	0.05 (0.01;0.36)
SUVmax(1h)	7.2 +/- 4.2	6.8 (1.9;21)
Δ SUVmax(1-2h)	2 +/- 1.6	1.6 (-0.6;6.6)
RI	0.28 +/- 0.19	0.24 (-0.27;0.72)

Tableau 28. Résultats des différents paramètres cinétiques TEP.

Seul 1 des 66 patients (1,5%) a présenté un RI et un Δ SUVmax négatifs (SUVmax tumoral à 60min et 120min mesurés respectivement à 2,2 et 1,6).

c. Anatomicopathologie

Les résultats d'immuno-histochimie sur tumeur évaluant l'expression de l'indice de prolifération Ki67 et des oncogènes Cycline D1 et p53 sont présentés dans le *tableau 29*.

<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Ki67 (\leq 50% / $>$ 50%)	31 / 23	57 / 43
Cycline D1 (\leq 50% / $>$ 50%)	20 / 34	37 / 63
P53 (\leq 10% / $>$ 10%)	22 / 32	40 / 60

Tableau 29. Résultats des marquages immuno-histochimiques des tumeurs.

d. Suivi évolutif

Le suivi moyen des patients a été de $15,5 \pm 7,3$ mois. Quatre sujets (6%) ont été perdus de vue. Vingt-sept patients (41%) ont présenté une récurrence loco-régionale ou métastatique à distance dans un délai moyen de $8,2 \pm 3,8$ mois (médiane=7,0 ; min=0,9 max=8,2). Dix-huit patients (27%) sont décédés des suites de leur pathologie dans un délai moyen de $9,0 \pm 4,5$ mois (médiane=8,7 ; min=0,9 max=9,6).

e. Analyse univariée

Le *tableau 30* montre les facteurs corrélés avec la survie sans récurrence (SSR) et la survie globale (SG) en analyse univariée, incluant les différents paramètres de cinétique de captation intra-tumorale du FDG

Variable	SSR	SG
	p-value	
Age	0.003*	<0.001*
Sexe	0.3	0.44
Localisation primitive	0.81	0.89
Stade AJCC		
I-II-III vs. IV	0.043*	0.04*
Differenciation tumorale	0.994	0.759
Ki67		
(≤ 50% vs. >50%)	0.94	0.51
Cycline D1		
(≤ 50% vs. >50%)	0.36	0.76
p53		
(≤ 10% vs. >10%)	0.49	0.49
SUVmax	0.175	0.082
C0.k	0.023*	0.11
k	0.0049*	0.021*
ΔSUVmax	0.0023*	0.0015*
RI	0.014*	0.102

Tableau 30. Analyse univariée pour la survie sans récurrence et la survie globale.

En analyse univariée, hormis l'âge et le stade AJCC, aucun facteur clinico-biologique n'était corrélé avec la SSR et la SG, notamment la valeur du Ki67 et l'expression de la Cycline D1 et de p53 en analyse immuno-histochimique.

Concernant les paramètres de cinétique de captation du FDG, tous étaient directement corrélés avec la SSR. Pour la prédiction de la survie globale, le paramètre de forme globale k de la courbe de diffusion intra-tumorale du FDG était corrélé de façon statistiquement significative (p=0.021) tout comme le ΔSUVmax (p=0.0015).

En exemple, il a été retrouvé une différence significative entre le groupe à RI élevé (> 24%) et le groupe à RI faible ($\leq 24\%$), pour la prédiction de la SSR ($p=0.014$), qui ont été divisés par la médiane (*figure 34*).

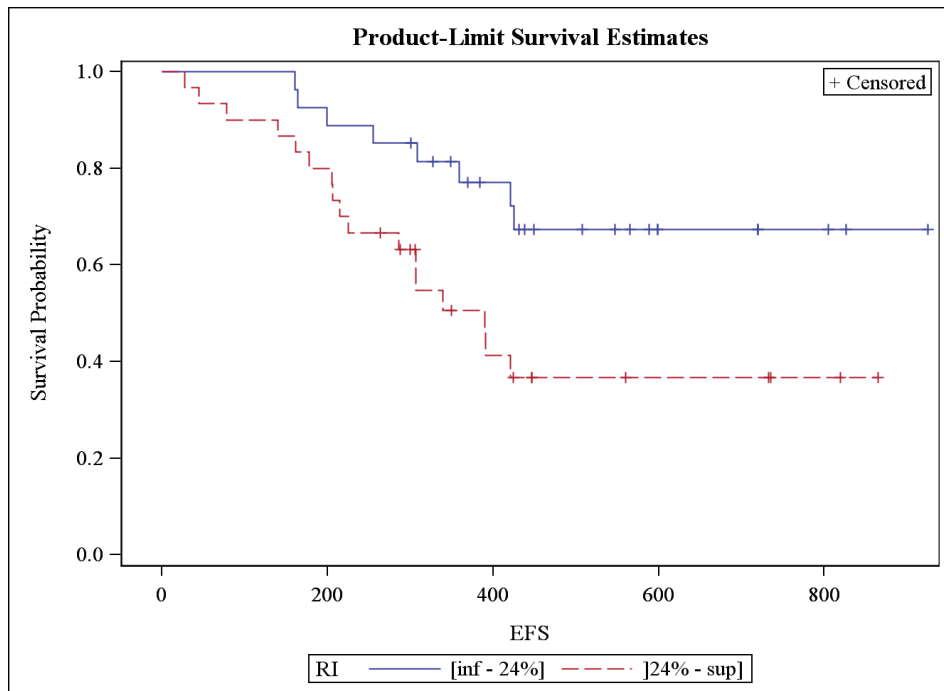


Figure 34. Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie sans récidence avec un seuil médian de RI à 24% ($p=0.014$).

Au contraire, il n'a pas été montré de différence significative entre le groupe à SUVmax élevé et le SUVmax faible pour la prédiction de la SSR ($p=0.175$) malgré une tendance de l'analyse Kaplan-Meier (*figure 35*).

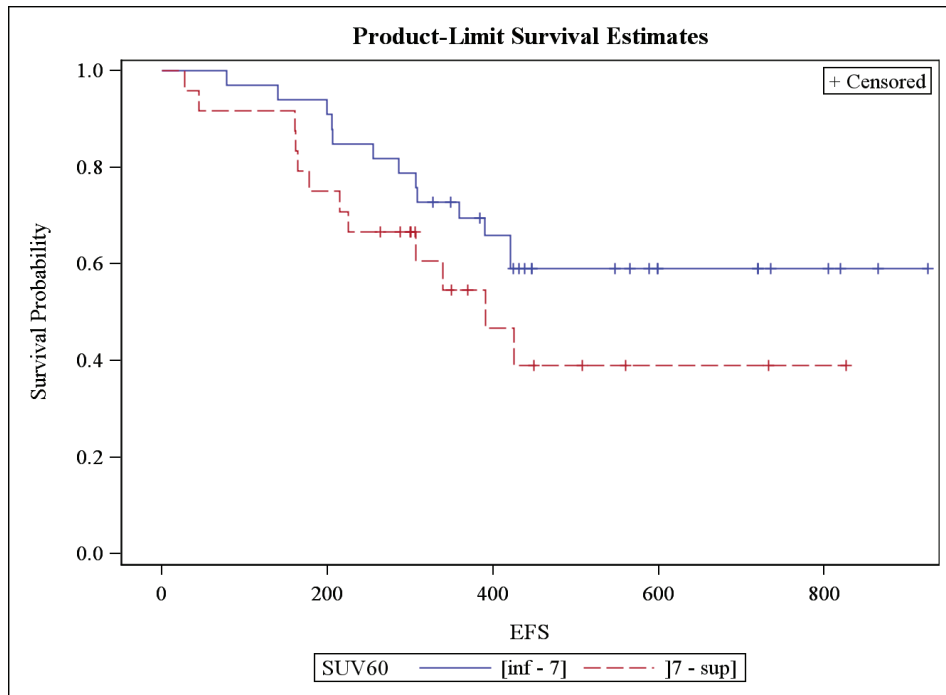


Figure 35. Courbes de Kaplan-Meier représentant la survie sans récidence (EFS=event-free survival) avec un seuil médian de SUVmax à 7 (p=0.175).

f. Analyse multivariée

Tous les facteurs pronostiques présentant une significativité dans l'analyse univariée ont été inclus dans le modèle multivarié de régression ajustée de Cox pour évaluer leur interjection et effet conjoint sur la SSR et la SG. Ces paramètres sont présentés dans le *tableau 31*.

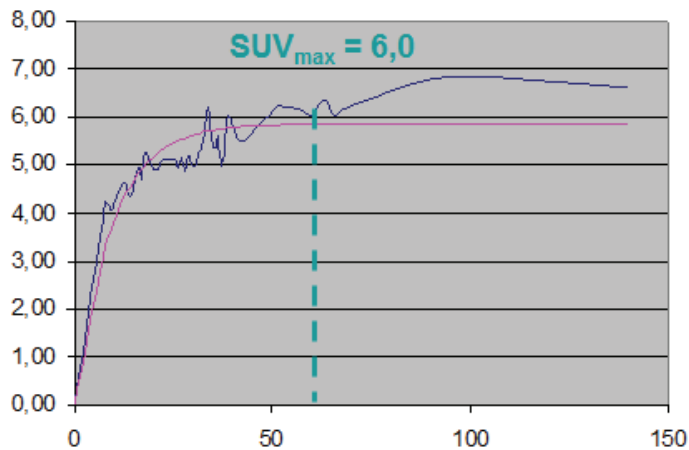
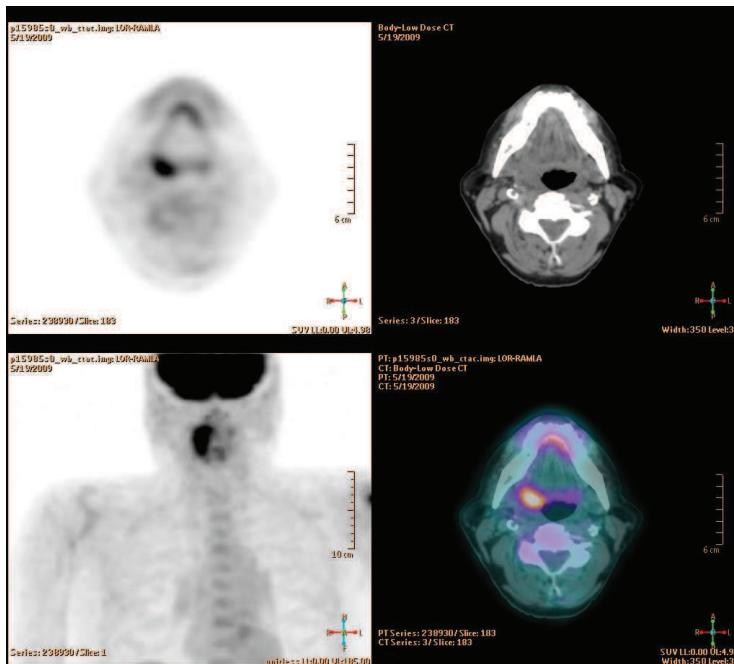
Variable	p value	
	SSR	SG
Age	0.003*	<0.001*
Stade AJCC	0.06	0.03
C0.k	0.044*	NR
k	0.011*	0.05
Δ SUVmax	0.023*	0.0052*
RI	0.019*	NR

Tableau 31. Analyse multivariée pour la survie sans récidence et la survie globale.

En plus de l'âge, tous les paramètres cinétiques de diffusion intra-tumorale du FDG (coefficient de diffusion k, pente initiale C0.k, index de rétention RI et Δ SUVmax) étaient indépendamment corrélés à la SSR (p<0,05).

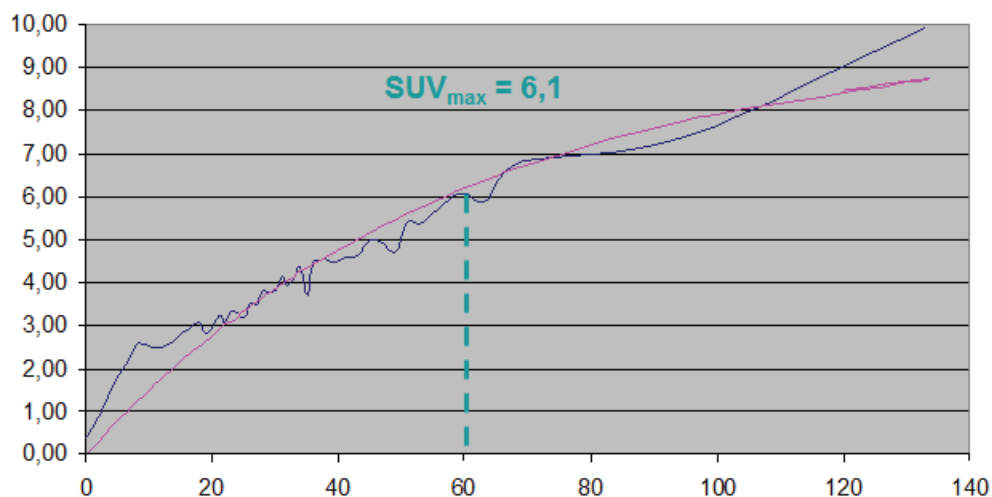
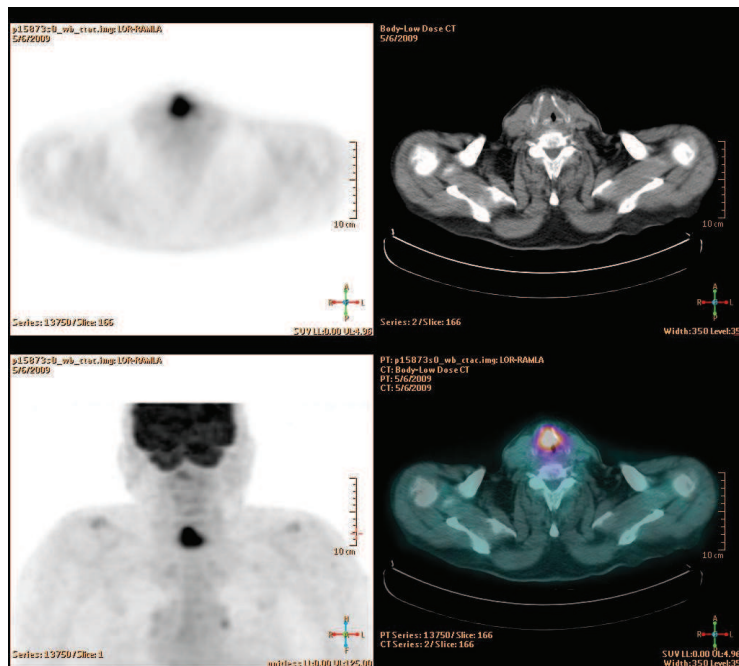
De la même manière, tout comme l'âge et le stade AJCC, le $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ était un facteur pronostique indépendant pour la SG ($p=0,0052$) et k à la limite ($p=0,05$).

Selon nos résultats, un coefficient de diffusion k modélisant une pente initiale de captation lente ($C_0.k$ faible) et une perfusion tardive persistante ($\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$ et RI positifs et élevés) s'avérait être ainsi un facteur prédictif de récurrence ou de décès comme le suggèrent nos figures 36-37 montrant une cinétique différente pour un même SUV_{max} à 1h.



$C_0.k = 0,6276$
 $k = 0.1071$
 $\Delta\text{SUV}_{\text{max}} = 0,5$
 $\text{RI} = 8,3\%$

Figure 36. Homme de 60 ans traité par chirurgie pour T3N0M0 de l'oropharynx droit n'ayant pas présenté de récurrence 23,6 mois après la fin du traitement.



$C_0.k = 0,1633$
 $k = 0,0167$
 $\Delta SUV_{max} = 3,4$
 $RI = 55,8\%$

Exemple 37. Homme de 76 ans suivi pour T4N0M0 du larynx : récidence locorégionale à 6,8 mois et décès à 11,1 mois après fin de traitement par chirurgie et radiochimiothérapie.

5. Discussion

Notre étude a mis en évidence l'impact pronostique que peut avoir l'analyse de la cinétique de captation tumorale précoce et tardive du FDG pour les carcinomes épidermoïdes des VADS. Nos résultats ont été validés sur 66 patients dont les caractéristiques étaient en accord avec les données épidémiologiques de la maladie. Ces patients présentaient différentes localisations tumorales de la sphère ORL, avec une majorité de lésions diagnostiquées à un stade avancé (74% de stades III et IV) et un taux important de récivides (41%) et de décès (27%) dans les premiers mois suivant le traitement. L'âge avancé des patients ainsi que le stade IV de la maladie apparaissent d'ailleurs comme des facteurs de mauvais pronostic, ce qui est clairement décrit dans la littérature [Cojocariu et al. 2009].

Nos résultats ont montré que les différents paramètres cinétiques étudiés à partir des acquisitions dynamiques dTEP ou en deux points DTP TEP (pente initiale $C_0.k$, coefficient de diffusion k , ΔSUVmax entre 1 et 2h et index de rétention RI) étaient des facteurs pronostiques indépendants corrélés avec la survie sans récurrence. De plus, le coefficient k modélisant la cinétique globale de captation intra-tumorale du FDG persistait en analyse multivariée en tant que facteur prédictif de la survie globale ($p=0.05$). Au contraire, nos résultats n'ont pas montré d'intérêt prédictif significatif du SUVmax à 60min pour la SSR ($p=0,175$) et la SG ($p=0.082$). Ceci est cohérent avec notre hypothèse initiale selon laquelle la cinétique de captation du FDG a un meilleur impact pronostique que la simple mesure du SUVmax lors de l'examen corps entier habituel réalisé environ 1h après injection du radiopharmaceutique. Néanmoins, notre précédente étude évaluant l'intérêt pronostique du TEP-FDG réalisée à partir d'une cohorte de patients plus importante (91 inclus contre 66 dans cette série) montrait que le SUVmax à 60min était significativement corrélé à la survie des patients traités pour carcinome de la tête et du cou [Querellou et al. 2012]. Toutefois, il existe une différence de taille d'échantillon entre ces deux séries (91 patients inclus précédemment contre 66 dans cette étude), ce qui renforce la puissance de nos résultats et suggère donc un meilleur impact pronostique de cette cinétique de fixation du FDG par rapport au simple SUVmax tumoral. Un biais de mesure lié à l'effet de volume partiel réduisant le SUVmax en cas de lésions de petite taille aurait pu être suggéré mais cela aurait également eu des conséquences sur le RI. De plus, parmi les 11 lésions de notre série classées T1 selon la classification de l'OMS [Sobin et al. 2009], une seule mesurait moins de 1 centimètre.

Jusqu'à présent les acquisitions dTEP ou DTP TEP ont été principalement utilisées pour améliorer la précision du diagnostic de malignité de la tumeur pour différents types de cancers solides [Gupta et al. 1998, Yamamoto et al. 2009, Mavi et al. 2009, Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2002, Tian et al. 2009]. Ces techniques ont également été réalisées pour faciliter la différenciation entre tumeurs malignes et processus inflammatoires [Zhuang et al. 2001, Nitzche et al. 2002] notamment au niveau cervical [Hustinx et al. 1999]. Par ailleurs, une autre étude a souligné l'avantage du DTP TEP-FDG sur l'imagerie conventionnelle (IRM et TDM) pour le diagnostic de récurrence de CE des VADS après radiochimiothérapie [Kubota et al. 2004].

Peu d'études ont évalué l'intérêt pronostique du DTP TEP-TDM chez les patients atteints de cancer solide. Une série de 65 patients atteints de cancer du pancréas a montré que les patients avec un RI $<10\%$ avaient un taux de survie plus élevé que les patients avec un RI $>10\%$ en analyse univariée et multivariée [Lyschick et al. 2005]. *Houseni et al.* ont étudié le rôle pronostique de paramètres cinétiques calculés en deux temps chez des patients atteints d'un adénocarcinome du poumon. Dans leur cohorte, le pourcentage de variation du SUVmax au cours du temps a été suggéré comme puissant facteur prédictif de mortalité. En

effet, les patients avec une augmentation de plus de 25% de SUVmax ont eu une survie médiane de 15 mois versus 39 mois en cas de RI < 25% [Houseni et al. 2010]. Cependant, le rôle du RI comme un facteur pronostique de survie pour le cancer du poumon demeure incertain à travers deux séries publiées récemment. En fait, *Kim et al.* ont rapporté que l'index de rétention mesuré par DTP TEP ne présentait pas d'impact prédictif de la survie pour des cancers non à petites cellules (CBNPC) réséqués [Kim et al. 2011]. De même, *Satoh et al.* ont constaté qu'un RI élevé n'était pas corrélé avec la SSR ou la SG dans une étude prospective incluant 57 patients traités pour un CBNPC [Satoh et al. 2012]. Néanmoins, les deux études mentionnées ci-dessus n'ont exploré que des stades précoces de la maladie (AJCC I-II), qui sont considérés comme des lésions de meilleur pronostic. Concernant les acquisitions dTEP, quelques études ont suggéré l'intérêt d'utiliser un modèle compartimental à 4 constantes de diffusion (k_1 et k_2 correspondant respectivement pour l'entrée et la sortie cellulaire du FDG, k_3 à l'action de l'hexokinase et k_4 à une éventuelle déphosphorylation du FDG-6P) pour l'analyse pronostique des cancers. Ainsi, sur une série de 19 patients atteints de myélome multiple *Dimitrakopoulou-Strauss et al.* ont démontré qu'un $k_3 > 0.07$ était un facteur de mauvaise survie sans récurrence lors d'un examen dTEP préthérapeutique [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2009]. Cette même équipe a suggéré qu'un k_1 faible associé à un SUV moyen faible était prédictif d'une mauvaise réponse à la chimiothérapie pour 17 patients atteints de sarcome des tissus mous [Dimitrakopoulou-Strauss et al. 2010]. Cette dernière analyse est en accord avec nos résultats puisqu'une valeur de k faible de notre modèle compartimental hypothétique et simplifié correspond bien à une diffusion lente du FDG dans le temps et donc une pente initiale $C_0.k$ faible et un RI élevé.

Au meilleur de notre connaissance, il s'agit de la première série publiée évaluant l'intérêt pronostique du dTEP pré-thérapeutique chez les patients atteints d'un CE des VADS. De la même manière, seule une étude de faisabilité incluant 12 patients avait étudié l'intérêt d'une acquisition DTP TEP-FDG dans cette indication [Sanghera et al. 2004]. Toutefois, leurs résultats avaient certaines limites. Premièrement, une variation en pourcentage de SUVmax tumoral >16% était corrélée à un faible taux de survie en analyse univariée, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par une analyse multivariée. Deuxièmement, leur étude manquait de puissance avec un échantillon de patients limité. Ainsi, leur hypothèse que l'index de rétention mesuré par DTP TEP-FDG était un facteur prédictif de survie n'a pas été validée sur une plus grande population jusqu'à la réalisation de notre série. Dans ce contexte, le seuil de RI > 24% était un élément prédictif de mauvaise SSR ($p = 0,02$).

De la même manière que *Basu et al.* qui ont montré sur une cohorte de patientes atteintes de cancer du sein, une corrélation entre des facteurs histopathologiques de mauvais pronostic (absence d'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone, absence d'expression du gène HER2/neu par la tumeur) et la pente évolutive

de fixation du FDG en TEP [Basu et al. 2009], nous avons voulu étudier des paramètres biologiques en cours d'évaluation pronostique pour les carcinomes des VADS. En analyse univariée, il n'a pas été retrouvé de corrélation significative entre la valeur de l'index de prolifération cellulaire Ki67 et l'expression tumorale de cycline D1 et p53 et la survie des patients. Plusieurs séries ont pourtant déjà mis en évidence le potentiel pronostique de ces différents facteurs. Néanmoins, ces études portaient sur des localisations tumorales précises, contrairement à notre série, qui inclut tous sites primitifs. Par ailleurs, il faut préciser que notre choix des seuils de positivité pour chacun de ces facteurs est arbitraire, en rapport avec ce qui est le plus couramment utilisé dans les données de la littérature. De plus, aucun de ces seuils n'a été validé de façon consensuelle [Tandon et al. 2010]. Enfin, leur intérêt reste controversé puisque quelques séries n'avaient également pas retrouvé d'intérêt pronostique du Ki67, de l'expression de Cycline D1 et de p53 pour les CE des VADS [Gonzales-Moles et al. 2010, Shah et al. 2009, Cabanillas et al. 2007].

A posteriori, il aurait peut être été plus pertinent, au regard de nos résultats, d'étudier les marqueurs de la néoangiogénèse tels que l'expression du facteur de croissance VEGF ou HIF-1. En effet, un trouble perfusionnel pourrait expliquer l'hypothèse faite à partir de nos résultats selon laquelle une tumeur présentant une cinétique précoce de captation du FDG lente (pente à l'origine $C0.k$ faible) associée à une perfusion tardive active (ΔSUV_{max} ou RI élevé) serait un facteur de mauvais pronostic. Ainsi, une lésion tumorale bien vascularisée capterait rapidement le radiotracer avant d'atteindre une phase de plateau habituellement visible aux alentours de 60 minutes après injection, alors qu'une lésion plus agressive présentant une vascularisation très anarchique (néoangiogénèse importante) aurait une courbe de perfusion ascendante jusque 2h après injection. Néanmoins, au moment de l'inclusion des patients, la disponibilité en anatomopathologie du CHRU de Brest et le coût de réalisation d'une immuno-histochimie de ces marqueurs de l'hypoxie ne permettaient pas leur utilisation hors protocole de recherche.

Notre étude présente également quelques limites. Tout d'abord, la taille de l'échantillon relativement limitée et le délai de surveillance vraisemblablement insuffisant pour cette étude pourraient expliquer le fait que ni la pente initiale de captation de FDG ni l'index de rétention tardif étaient des facteurs prédictifs de la SG en analyse univariée alors qu'ils étaient corrélés avec la SSR. Un faible nombre de décès constaté au cours du suivi moyen de 15,5 mois en est vraisemblablement la raison. Par ailleurs, l'analyse des données enregistrées en dTEP a été réalisée en utilisant un modèle hypothétique d'analyse bi-compartimentale sans sortie de Patlak alors qu'in vivo, la tumeur s'apparente davantage à un modèle avec entrée et sortie (4 constantes d'échanges). Toutefois, cette méthode a déjà été utilisée dans la littérature pour l'analyse de captation intra-tumorale du FDG [Messa et al. 1992].

En conclusion, notre étude suggère la valeur pronostique de la cinétique de captation intra-tumorale du radiotracer en TEP-FDG, dans le cadre du bilan d'extension des carcinomes épidermoïdes des VADS, en identifiant en particulier des modèles de courbe de captation intra-tumorale, s'appuyant à la fois sur la pente initiale de captation $C_0.k$, le coefficient de forme k , le ΔSUV_{max} (60-120) et sa valeur normalisée RI (index de rétention). Des sous-groupes pronostiques de patients pourraient ainsi être déterminés, afin d'individualiser au mieux leur prise en charge thérapeutique et leur surveillance post-thérapeutique.

6. Article

Ces données ont fait l'objet d'une communication orale au « **Society of Nuclear Medicine Annual Meeting 2012** » [J Nucl Med 2012;53(O393)] ainsi qu'au « **Colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française 2012** » [Med Nucl 2012;36(O19)] et ont été publiées dans « **Nuclear Medicine Communication** » (IF 1.4) [Nucl Med Commun 2013;34:551-56] (*Annexe 4*).

CHAPITRE 4. PERSPECTIVES DE RECHERCHE

Les résultats encourageants de l'étude rétrospective [Salaün et al. 2007] mais surtout de l'étude prospective [Abgral et al. 2009] présentée *chapitre 3* évaluant l'intérêt de la TEP-TDM au FDG pour le diagnostic de récurrence occulte 1 an après fin de traitement des carcinomes des VADS, a conduit à la réalisation d'un même projet d'étude pour la surveillance systématique à 6 mois. Ces résultats préliminaires en cours de rédaction pour publication et qui ont fait l'objet d'une communication orale au « **Society of Nuclear Medicine Annual Meeting 2013** » [J Nucl Med 2013;54(O514)], et au « **Colloque de Médecine Nucléaire de Langue Française 2013** » [Med Nucl 2013;37(O17)] sont rapportés dans ce chapitre.

A- SURVEILLANCE

1. Résultats

Cent seize patients, 19 femmes (16%) et 97 hommes (84%), avec un âge moyen de 60.9 ± 9.5 ans ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques de la population étudiée ainsi que leur statut tumoral sont résumés dans le *tableau 32*.

L'analyse des TEP-TDM corps entier au FDG réalisés 5.6 ± 1.8 mois après traitement chez ces 116 patients a retrouvé 82 examens négatifs et 34 positifs.

Caractéristiques	TEP-TDM	
	Négative n = 82	Positive n = 34
Age (moyenne ± sd)	61.3 ± 8.9	59.9 ± 10.8
Sexe		
Homme	67	30
Femme	15	4
Localisation primitive		
Cavité orale	18	4
Oropharynx	32	16
Hypopharynx	14	10
Larynx	17	4
Nasopharynx	1	0
Stade AJCC		
I	13	3
II	11	3
III	21	9
IV	37	19
Traitement		
Durée après traitement (mois)	5.7 ± 1.9	5.4 ± 1.8
Chirurgie seule	13	4
Chirurgie + radiothérapie complémentaire	12	1
Radiothérapie exclusive	3	2
Radio-chimiothérapie concomitante	31	18
Chirurgie + Radio-chimiothérapie concomitante	23	9

Tableau 32. Caractéristiques des patients et récapitulatif des examens TEP positifs et négatifs.

Sur les 34 examens TEP considérés comme positifs, 22 véritables récidives ont été confirmées (vrais positifs). Pour 6 patients, il s'agissait d'une récidive locale isolée (respectivement 1 oropharyngée, 3 hypopharyngées et 2 laryngées). Chez 4 patients, une récidive ganglionnaire cervicale isolée a été mise en évidence et confirmée par l'histologie. Dans 4 situations, une récidive locale était associée à un envahissement ganglionnaire cervical. Pour le reste (8 patients), une dissémination métastatique à distance a pu être révélée par l'examen TEP et confirmée en imagerie (progression en TDM) ou par biopsies dirigées positives. Parmi eux, 2 patients présentaient une récidive locale (oropharynx pour l'un et larynx pour l'autre) de façon concomitante à une atteinte métastatique pulmonaire à distance confirmée par biopsie et tomодensitométrie ; 2 sujets avaient une récidive à la fois

locale, ganglionnaire cervicale et métastatique pulmonaire (primitif au niveau de la cavité buccale et de l'hypopharynx) ; 3 patients présentaient une récurrence à distance isolée (2 au niveau pulmonaire et 1 au niveau hépatique confirmée par immuno-histochimie) ; enfin, 1 patient présentait une récurrence ganglionnaire locorégionale et à distance (pulmonaire).

Pour 4 de ces patients récidivants, une chirurgie de rattrapage a pu être réalisée associée à une radiochimiothérapie concomitante chez 1 patiente. Les 18 autres patients ont bénéficié soit d'une chimiothérapie ou d'une radiochimiothérapie concomitante, soit d'une prise en charge palliative. Huit patients sont décédés dans les 6 mois suivant le diagnostic de récurrence.

Pour 12 des 34 examens interprétés comme positifs, aucune récurrence n'a été confirmée (faux positifs). Pour 2 patients présentant une hyperfixation au niveau des voies aéro-digestives supérieures, l'analyse histologique au niveau local a retrouvé des arguments pour une ostéoradionécrose mandibulaire. Chez un patient où une récurrence pulmonaire était suspectée, le diagnostic d'infection respiratoire a été retenu devant la disparition des anomalies morphologiques après antibiothérapie d'épreuve. Pour les 9 autres patients, aucune récurrence locale, locorégionale ou à distance n'a pu être mise en évidence malgré des prélèvements biopsiques sur la région concernée ou une surveillance morphologique rapprochée. Une néoplasie rectale a été mise en évidence chez un de ces patients.

Parmi les 82 patients présentant un examen interprété comme négatif, 1 seul patient a présenté une récurrence locale mise en évidence par des biopsies répétées, une radiothérapie a été proposée par la suite. Chez les 81 patients restant avec un examen TEP considéré comme négatif, aucune récurrence n'a été mise en évidence lors du suivi conventionnel, dans un délai minimum de surveillance de 6 mois (vrais négatifs). De plus, chez un patient une néoplasie œsophagienne confirmée par des données histologiques a été mise en évidence (*tableau 33*).

Patient No.	Localisation primitive	Stade AJCC	Hyperfixations TEP/TDM	Confirmation	
				Histologie	Imagerie
1	Hypopharynx	IV	A distance (poumon)	-	Neg
2	Larynx	I	Locale	Neg	-
3	Oropharynx	IV	A distance (poumon)	Pos	Pos
4	Hypopharynx	III	A distance (poumon)	-	Neg
5	Oropharynx	IV	Régionale (adénopathie)	Pos	-
6	Larynx	IV	Locale	Pos	-
7	Cavité buccale	III	Régionale (adénopathie)	Pos	-
8	Larynx	III	Locale	Pos	-
9	Hypopharynx	I	Locale A distance (poumon)	Pos -	- Pos
10	Oropharynx	III	Locale	Neg	-
11	Larynx	IV	Locale	Neg	-
12	Oropharynx	II	Locale	Neg	-
13	Hypopharynx	II	Locale Régionale	Neg Neg	Neg Neg
14	Oropharynx	III	Régionale	Pos	-
15	Cavité buccale	IV	Local Régional A distance (poumon)	Pos Pos -	- - Pos
16	Hypopharynx	IV	Régionale	-	Neg
17	Cavité buccale	IV	Locale Régionale	Pos Pos	- -
18	Oropharynx	IV	A distance (foie)	Pos	Pos
19	Oropharynx	I	Régionale	Pos	-
20	Hypopharynx	III	Locale	Pos	-
21	Oropharynx	II	Locale	Pos	-
22	Oropharynx	IV	Locale	Pos	-
23	Hypopharynx	IV	Locale	Pos	-
24	Cavité buccale	IV	A distance (poumon, os)	Pos	Pos
25	Hypopharynx	IV	Régionale, A distance (poumon, plèvre)	-	Pos
26	Oropharynx	IV	Locale A distance (poumon)	Pos -	- Pos
27	Oropharynx	IV	Locale	Nég	-
28	Oropharynx	IV	Locale	Nég	-
29	Oropharynx	IV	Régionale, A distance (poumon)	Pos -	- Pos
30	Oropharynx	III	Locale, Régionale	Pos	-
31	Hypopharynx	IV	Locale	Pos	-
32	Oropharynx	IV	Locale	Nég	-
33	Oropharynx	III	Régionale (adénopathie)	Nég	-
34	Hypopharynx	III	Locale, Régionale, A distance (Os)	Pos	Pos

Pos = Positive, Nég = Négative

Patient 12 : hyperfixation rectale → Adénome en néoplasie intraépithéliale de bas grade

Patient 28 et 32: absence de récidence mais ostéoradionécrose mandibulaire

Tableau 33. Analyse des examens TEP-TDM positifs.

Comme le montre le *tableau 34*, la sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM au FDG dans cette étude pour le diagnostic de récurrence occulte de carcinome épidermoïde des VADS ont été respectivement évaluées à 96% (22/23) et 87% (81/93). La valeur prédictive positive se chiffrait à 65% (22/34). La valeur prédictive négative était de 99% (81/82). L'exactitude diagnostique de l'examen s'élevait à 89% (103/116).

Confirmation	Résultats TEP-TDM		
	Positive	Négative	Total
Récurrence	22	1	23
Absence de récurrence	12	81	93
Total	34	82	116

Tableau 34. Valeur diagnostique de l'examen.

2. Conclusion

Les résultats préliminaires de cette étude montrent également l'intérêt de la réalisation d'un examen TEP-FDG pour la mise en évidence d'une récurrence occulte 6 mois après fin de traitement d'un carcinome épidermoïde des VADS.

Ils ont été soumis à publication dans la revue « **Journal of Nuclear Medicine** ».

Dans le cadre du cancéropôle grand ouest a été rédigée une lettre d'intention pour un projet d'étude multicentrique (investigateur principal : Dr ABGRAL Ronan, CHRU Brest) évaluant en TEP-TDM un nouveau traceur de l'hypoxie produit par le cyclotron ARRONAX.

B- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE ET EVALUATION INTERMEDIAIRE

1. Titre

HYPOXENT : intérêt pronostique de l'imagerie de l'hypoxie tumorale par TEP-TDM au ^{64}Cu -ATSM et de son métabolisme par TEP-TDM au ^{18}F FDG en évaluation pré-thérapeutique et intermédiaire d'une radiochimiothérapie concomitante des carcinomes épidermoïdes des VADS stade III-IVB.

2. Rationnel

Les carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aéro-digestives supérieures (VADS) sont des tumeurs de forte incidence en France (environ 16000 nouveaux cas par an) [Belot et al. 2005]. Cette pathologie reste un enjeu majeur de santé publique nationale puisque son pronostic reste sombre (environ 5400 décès par an) [Belot et al. 2005], notamment parce qu'environ 2/3 des patients présentent une pathologie localement avancée au diagnostic [Haas et al. 2001]. Une chirurgie radicale étant difficilement réalisable sans conséquences fonctionnelles et esthétiques en cas de maladie de stade évolué, une stratégie curative par radiochimiothérapie concomitante est souvent proposée au patient. Par ailleurs, le taux de récurrence loco-régionale reste particulièrement élevé [Ang et al. 2001] (40% des patients) apparaissant pour 2/3 des cas dans les 2 ans après la fin du traitement [Leemans et al. 1994]. Cependant, leur mise en évidence est en général tardive à un stade évolué symptomatique, limitant les possibilités thérapeutiques.

Or, à ce jour aucune stratégie validée n'est en mesure de sélectionner précocement les patients à risque de récurrence ou réfractaires au traitement. Ce ciblage de population à risque reste un enjeu primordial en cancérologie ORL lors du bilan pré-thérapeutique ou en évaluation thérapeutique intermédiaire.

Caractériser au mieux la cellule tumorale et son environnement sur un plan biologique avant traitement est ainsi un premier axe de recherche. La tomographie par émission de positons (TEP-TDM) au fluorodesoxyglucose (FDG) est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant de caractériser le métabolisme d'une tumeur. Son intérêt pronostique a déjà été démontré puisque l'outil semi-quantitatif d'interprétation de la fixation tumorale SUV

(Standardized Uptake Value) maximal mesuré lors du bilan initial est un indicateur de survie, mais son seuil d'intérêt n'est pas encore clairement établi, variant de 4 à 10 selon les séries [Halfpenny et al. 2002, Allal et al. 2002, Querellou et al. 2012]. D'autres index semi-quantitatifs, comme notamment les paramètres volumétriques MTV (Metabolic Tumor Volume) et TLG (Total Lesion Glycolysis), sont ainsi en cours d'évaluation pronostique dans le cadre de CE des VADS et semblent ouvrir à des perspectives intéressantes pour prédire la survie [La et al. 2009, Kao et al. 2009, Lim et al. 2012, Chung et al. 2009]. L'hypoxie cellulaire, reconnue comme un facteur de résistance tumorale à la radiothérapie [Tannock et al. 1972] et la chimiothérapie [Tredan et al. 2008], reste par ailleurs une autre piste d'étude moléculaire en imagerie fonctionnelle par TEP. Ainsi, des molécules radiomarquées qui présentent des modifications chimiques en présence ou en l'absence d'oxygène ont été développées, permettant ainsi une imagerie in vivo de l'hypoxie tissulaire. Les premiers travaux se sont portés sur les dérivés nitroimidazolés dont le chef de file est le fluoromisonidazole (F-MISO). Les conditions de réalisation d'examen et les caractéristiques d'imagerie du F-MISO étant peu favorables, le Cu(II)-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) ou Cu-ATSM a ainsi été récemment développé comme alternative à ce traceur. Seule 1 étude pilote récente réalisée par une équipe japonaise sur 15 patients a suggéré que le taux de fixation tumorale du Cu-ATSM est un facteur prédictif de réponse à la radiochimiothérapie [Minagawa et al. 2011]. De plus, des études précliniques ont montré que la présence d'hypoxie dans les tissus cancéreux était corrélée avec le phénotype agressif et le potentiel métastatique de la cellule tumorale. Enfin, l'hyperexpression tumorale du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), marqueur de la néoangiogénèse, ou du facteur de croissance EGF (Epidermal Growth Factor), témoin de la prolifération cellulaire, pourrait avoir un intérêt pronostique [Maeda et al. 1998, Temam et al. 2007].

Etudier le comportement de cette cellule tumorale pendant le traitement est une seconde piste de travail. Ainsi, l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle par TEP-FDG a logiquement évolué vers l'évaluation de l'effet anti-tumoral des traitements anticancéreux, en raison de la corrélation entre la fixation de ce traceur métabolique et le nombre de cellules malignes viables [Smith et al. 1998]. L'impact de la TEP-FDG pour l'évaluation de fin de traitement par radiochimiothérapie concomitante des carcinomes des VADS est effectif [Greven et al. 1994, Ryan et al. 2005]. Néanmoins, la réalisation de l'examen TEP-FDG en évaluation thérapeutique intermédiaire a été moins étudiée [Hentschel et al. 2011, Abgral et al. 2012], mais semble être un indicateur d'efficacité constituant un moyen de substitution à la survie globale. Concernant l'imagerie fonctionnelle de l'hypoxie, les études évaluant son caractère pronostique chez les patients porteurs d'un CE des VADS retrouvent des résultats discordants [Rajendran et al. 2006, Lee et al. 2009] et suggèrent des modifications de l'environnement vasculaire de la cellule au cours de la radiochimiothérapie [Eschmann et al.

2007, Thorwarth et al. 2007], justifiant l'intérêt d'examen d'évaluation thérapeutique intermédiaire pour une éventuelle adaptation du traitement chez des patients réfractaires primaires.

3. Objectifs

a. Principal

L'objectif principal est d'évaluer et comparer la valeur pronostique de l'imagerie de l'hypoxie tumorale par TEP-TDM au ^{64}Cu -ATSM et de son métabolisme par TEP-TDM au ^{18}F FDG en évaluation pré-thérapeutique et intermédiaire d'une radiochimiothérapie concomitante des carcinomes épidermoïdes des VADS stade III/IV.

b. Secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- de rechercher une corrélation entre les paramètres semi-quantitatifs du métabolisme tumoral et l'hypoxie mesurés lors du bilan pré-thérapeutique ;
- de rechercher une corrélation entre les paramètres semi-quantitatifs du métabolisme tumoral et l'hypoxie mesurés lors de l'évaluation intermédiaire ;
- de rechercher une corrélation entre la captation tumorale du FDG et un marqueur biologique de la prolifération cellulaire (Ki67) ;
- de rechercher une corrélation entre la captation tumorale du ^{64}Cu -ATSM et différents marqueurs biologiques de l'hypoxie (VEGFR et HIF-1) ;
- de comparer les critères EORTC 99 et PERCIST 1.0 pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire.

4. Critère de jugement

Lors du bilan initial, les probabilités de survie sans récurrence à 2 ans (end-point) entre les patients séparés en deux sous-groupes, en utilisant le cut-off optimal (mesuré par analyse ROC) de SUVmax, SUVmean, SUVpeak, SULpeak, MTV et TLG, seront estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées statistiquement par le test du log-Rank.

Lors de l'évaluation thérapeutique intermédiaire, les probabilités de survie sans récurrence à 2 ans (end-point) entre les patients présentant une réponse complète métabolique (RC), une réponse partielle (RP), une maladie stable (MS) et une maladie progressive (MP) sur un plan métabolique selon les critères EORTC 99 seront évaluées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées statistiquement par le test du log-Rank.

5. Population

a. Critères d'inclusion

- Carcinome épidermoïde des VADS histologiquement prouvé par biopsie chirurgicale.
- Maladie localement avancée inopérable (AJCC III-IVB).
- Décision en réunion de concertation pluridisciplinaire d'une radiochimiothérapie concomitante.

b. Critères d'exclusion

- Age < 18 ans.
- Antécédent de cancer des VADS traité.
- Contre-indication à la radiochimiothérapie.
- Grossesse déclarée.
- Patient initialement métastatique (AJCC IVC).
- Refus ou incapacité de donner son consentement par écrit à participer à l'étude

6. Design

Les patients éligibles seront informés de leur participation à l'essai avec les avantages et les risques possibles et un consentement éclairé écrit devra être obtenu. Ils bénéficieront du schéma d'investigation suivant :

a. Bilan pré-thérapeutique

L'évaluation initiale de la maladie selon les recommandations de la société française ORL de 2012 pour les CE des VADS stade III-IV comprendra : un examen clinique complet de l'ensemble de la cavité buccale, de l'oropharynx, du laryngo-pharynx et du cou ; une panendoscopie sous anesthésie générale avec palpation, réalisation de biopsies, d'un compte-rendu détaillé accompagné d'un schéma daté et/ou d'une photographie ou d'un enregistrement vidéo ; une TDM cervicothoracique avec injection de produit de contraste pour le bilan d'extension initial et éventuellement une IRM cervico-faciale en fonction de la localisation initiale de la tumeur, ainsi qu'une TEP-TDM au FDG corps entier pour l'extension secondaire en raison d'un haut risque métastatique et pour la recherche de pathologie synchrones secondaires.

En complément du bilan morphologique systématique, une TEP-TDM au Cu-ATSM sera effectuée.

En plus de l'analyse histologique habituelle de la biopsie chirurgicale, les marqueurs de prolifération cellulaire (Ki67) et de l'hypoxie (VEGFR; HIF-1) seront analysés par méthode immuno-histochimique.

i. Traitement

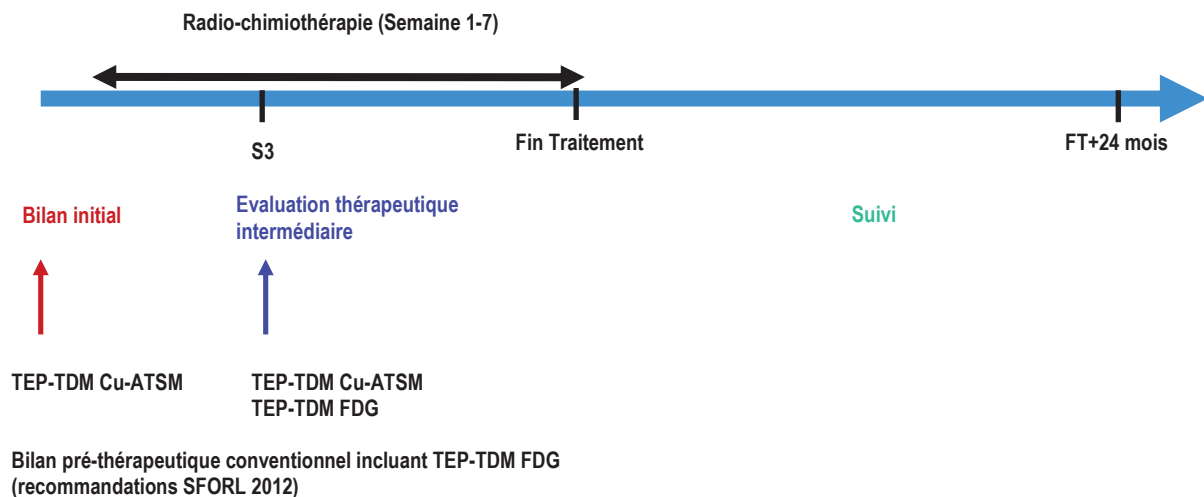
La dose totale sera de 66 à 72 Gray (Gy) à la tumeur avec fractionnement standard (1.8 ou 2 Gy/séance, 5 séances par semaine). Pendant les 1^{ère}, 4^{ème}, 7^{ème} semaines les patients recevront une chimiothérapie par Cisplatine (20mg/m²) en infusion continue de J1 à J5.

b. Evaluation thérapeutique intermédiaire

Un examen TEP-TDM au Cu-ATSM et 1 autre au FDG seront effectués lors de la troisième semaine de traitement par radio-chimiothérapie.

c. Suivi

Le suivi conventionnel se fera selon les recommandations 2012 de la société française d'ORL qui prévoit un examen clinique avec nasofibroscope tous les 1 à 3 mois la première année post-traitement, tous les 2 à 4 mois la deuxième année.



7. Inclusions

a. Calcul du nombre de cas

Les hypothèses suivantes ont été faites selon les résultats de survie sans récurrence retrouvés par une étude pronostique évaluant la captation tumorale en FDG en TEP-TDM

[Querellou et al. 2011]. Un échantillon de 127 patients (dont 5% est attendu comme perdu de vue) permet de montrer une différence de 20% (30% vs 50%) de survie sans récurrence à 2 ans, entre patients divisés en 2 sous-groupes pronostiques par la valeur médiane de SUVmax, avec une puissance de 90%.

b. Nombre de centres

CHRU Morvan, BREST (promoteur-investigateur)

CHU Hôtel Dieu, NANTES

CAC Eugène Marquis, RENNES

CHU Côte de Nacre, CAEN

CAC Henri Becquerel, ROUEN

c. Durée prévisionnelle

La durée de recrutement prévue est de 24 mois et la prise en charge totale pour chaque patient de 26 mois, soit une durée totale d'étude de 50 mois.

d. Faisabilité du projet

Une étude prospective récente réalisée dans notre centre [Abgral et al. 2013] évaluant l'impact pronostique d'un nouveau paramètre quantitatif en TEP-TDM au FDG lors de l'évaluation initiale des CE des VADS a permis d'inclure 66 patients en 8 mois dont 28 auraient pu bénéficier de ce schéma (stade III-IVB traités par chimio-radiothérapie) rendant cohérente l'hypothèse d'inclusion de 2 patients par mois dans le centre investigateur.

8. Bénéfices escomptés pour le patient et la santé publique

Les CE des VADS ont un mauvais pronostic, en particulier parce que la majorité des lésions sont de stade avancé au moment du diagnostic. Malgré différentes combinaisons thérapeutiques possible, ils restent un problème de santé publique en particulier en raison d'un taux élevé de récurrences non traitables de façon curative. Identifier initialement les patients à risque de récurrence ou réfractaires précoces au traitement serait ainsi d'un bénéfice indéniable pour la survie du patient et l'économie de santé.

Tout d'abord, malgré une évaluation exhaustive des facteurs pronostiques cliniques reconnus tels que la taille et le stade de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques et le site anatomique, il est difficile de prédire avec certitude le résultat après le traitement choisi. L'identification de nouveaux facteurs pré-thérapeutiques, tels que le métabolisme tumoral ou le niveau d'hypoxie en utilisant la TEP-TDM, capables de prédire le pronostic des patients, est donc d'un grand intérêt en terme de survie. Les patients dont le pronostic serait susceptible

d'être défavorable sous thérapeutique conventionnelle pourraient être sélectionnés pour des stratégies alternatives. Cela pourrait être fait en abandonnant les thérapies mono-modalité pour des approches multidisciplinaires et donc réduire la risque de récurrence à court terme, soit en intensifiant la chimiothérapie voire même la radiothérapie, ce qui est possible avec les nouvelles technologies comme la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT), soit en ajoutant des agents biologiques innovants comme la thérapie anti-angiogénique.

De plus, l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique par TEP-TDM au FDG ou au Cu-ATSM est une question clé pour considérer les avantages de l'escalade thérapeutique dans une population non répondeuse ou pour éviter la toxicité et les coûts inutiles des traitements inefficaces.

Enfin, identifier un sous-groupe de patients de mauvais pronostic qui pourraient bénéficier d'un traitement agressif viserait à améliorer leur survie. Un tel sous-groupe pourrait également bénéficier d'une surveillance étroite, en particulier par TEP-TDM au FDG, qui a prouvé sa précision diagnostique des récurrences occultes mais n'est pas encore recommandée en routine dans cette indication. Par conséquent, ces patients pourraient bénéficier d'un traitement curatif si la récurrence est diagnostiquée précocement, permettant une économie de coûts significatifs attribuables à la chimiothérapie palliative qui a peu d'impact sur la survie globale.

9. Originalité

La principale originalité de ce projet est d'utiliser l'imagerie fonctionnelle comme marqueur de substitution à la survie, permettant d'imaginer la possibilité de sélectionner précocement les patients à risque de récurrence ou réfractaires au traitement.

Un aspect novateur est d'évaluer le Cu-ATSM comme un nouveau traceur TEP de l'hypoxie. Il s'inscrit dans une volonté actuelle d'utiliser l'imagerie fonctionnelle pour mieux caractériser la cellule tumorale et son environnement. Ainsi, l'hypoxie a déjà été étudiée par TEP-TDM en particulier avec le ¹⁸F-fluoromizonidazole (F-MISO). Mais les conditions de réalisation d'examen et les caractéristiques d'imagerie du F-MISO étant peu favorables, le Cu-ATSM a été récemment développé comme une alternative.

Un autre aspect original est d'étudier la valeur pronostique de paramètres potentiellement plus pertinents que le SUV (Standardized Uptake Value) max ou mean pour quantifier l'absorption intra-tumorale du traceur. De nouveaux indices TEP ont récemment été proposés, telles que le MTV (Metabolic Tumor Volume), le TLG (Total Lesion Glycolysis) et le SUL (SUV corrigé de la masse maigre) peak.

Ces perspectives sont intégrées dans une volonté de médecine personnalisée prédictive et préventive.

CONCLUSION

Les résultats de ce travail de thèse entendent la possibilité de nouvelles indications de la TEP-TDM au FDG dans la prise en charge des patients atteints d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures, notamment pour les formes réfractaires précoces au traitement et à risques de récurrence.

En effet, il a tout d'abord été montré que la réalisation systématique de la TEP-TDM au FDG dans le suivi pour des patients cliniquement asymptomatiques permettait la mise en évidence d'une récurrence occulte dans 1/3 des cas à 1 an de fin de traitement et environ 1 sujet sur 5 à 6 mois, avec par ailleurs une excellente valeur prédictive négative de l'examen.

Par ailleurs, il a été suggéré qu'un examen TEP-TDM intermédiaire au traitement par chimiothérapie néo-adjuvante d'une radio-chimiothérapie présentait une excellente performance pour sélectionner les patients réfractaires précoces, posant la question d'une escalade thérapeutique dans cette situation.

Enfin, sa valeur pronostique lors du bilan pré-thérapeutique a été confirmée avec notamment l'étude de nouveaux paramètres métaboliques tumoraux (volumétriques et cinétiques) paraissant présenter une meilleure performance que l'index SUVmax pour cibler initialement une sous-population de patients à risque de récurrence et ainsi leur proposer une éventuelle intensification de traitement et/ou une surveillance particulièrement rapprochée.

Les résultats de cette thèse ouvrent des perspectives de nouvelles indications de la TEP-TDM au FDG dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des VADS, notamment lors du bilan préthérapeutique, en évaluation intermédiaire et pour la surveillance systématique des patients. Par ailleurs, ils soulèvent de nouvelles problématiques de recherche en TEP avec notamment l'émergence des nouveaux traceurs permettant de caractériser au mieux la cellule tumorale et s'inscrivent volontiers dans une volonté actuelle d'une médecine préventive et prédictive personnalisée.

BIBLIOGRAPHIE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. AAssar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI, et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors. *Radiology*. 1999;210:177-81.
2. Abe Y, Tamura K, Sakata I, Ishida J, Ozeki Y, Tamura A, et al. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Oncol Rep*. 2012;27:333-8.
3. Abgral R, Le Roux PY, Keromnes N, Rousset J, Valette G, Gouders D, et al. Early prediction of survival following induction chemotherapy with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) using FDG PET/CT imaging in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1839-47.
4. Abgral R, Le Roux PY, Rousset J, Querellou S, Valette G, Nowak E, et al. Prognostic value of dual time point 18FDG PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2013;34:551-6.
5. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianowski R, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med*. 2009;50:24-9.
6. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med*. 1998;25:1255-60.
7. Aerts HJ, Dubois L, Perk L, Vermaelen P, van Dongen GA, Wouters BG. Disparity between in vivo EGFR expression and 89Zr-labeled cetuximab uptake assessed with PET. *J Nucl Med*. 2009;50:123-31.
8. Ahn PH, Garg MK. Positron emission tomography/computed tomography for target delineation in head and neck cancers. *Semin Nucl Med*. 2008;38:141-8.
9. Akervall JA, Michalides RJ, Mineta H, Balm A, Borg A, Dictor MR, et al. Amplification of cyclin D1 in squamous cell carcinoma of the head and neck and the prognostic value of chromosomal abnormalities and cyclin D1 overexpression. *Cancer*. 1997;79:380-9.
10. Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol*. 2009:208725.
11. Allal AS, Dulguerov P, Allaoua M, Haengelli CA, El-Ghazi el A, Lehmann W, et al. Standardized uptake value of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:1398-404.

12. Al-Swiahb JN, Huang CC, Fang FM, Chuang HC, Huang HY, Luo SD, et al. Prognostic impact of p16, p53, epidermal growth factor receptor, and human papillomavirus in oropharyngeal cancer in a betel nut-chewing area. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136:502-8.
13. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 ;51:571-8.
14. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24-35.
15. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:571-8.
16. Asper JA, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, Ang KK, Garden AS. Impact of changes to the American Joint Committee on Cancer T classification on outcome prediction in patients with oropharyngeal cancer. *Cancer.* 2006;106:1950-7.
17. Aukema TS, Kappers I, Olmos RA, Codrington HE, van Tinteren H, van Pel R et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for the early prediction of histopathologic response to neoadjuvant erlotinib in patients with non-small cell lung cancer? *J Nucl Med.* 2010;51:1344-8.
18. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7445-53.
19. Baillet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope.* 1992;102:281-8.
20. Barry B, De Raucourt D. Post-therapeutic follow-up of head and neck cancer. *Rev Prat.* 2006;56:1684-90.
21. Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, Schnall M, Alavi A. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer.* 2008;112:995-1000.
22. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2008;56:159-75.

23. Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger JM, Toubreau M, Coudert B, Arnould L et al. [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1915-24.
24. Berthelet E, Shenouda G, Black MJ, Picariello M, Rochon L. Sarcomatoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1994;168:455-8.
25. Bjurberg M, Henriksson E, Brun E, Ekblad L, Ohlsson T, Brun A et al. Early changes in 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose metabolism in squamous-cell carcinoma during chemotherapy in vivo and in vitro. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009;24:327-32.
26. Bombardieri E, Crippa F. The increasing impact of PET in the diagnostic work-up of cancer patients. In: Freeman L, ed. *Nuclear medicine annual 2002*. Philadelphia: Lippincott Williams; 2002 :75-121.
27. Bonardel G, Vedrine L, Aupee O, Gontier E, Le Garlantezec P, Soret M et al. Evaluation of therapies in oncology by positron emission tomography: towards therapeutical personalization. *Bull Cancer*. 2009;96:213-26.
28. Bontemps X, Abgral R, Leleu C, Turzo A, Valette G, Danhier S, et al. Comparaison de différentes méthodes de segmentation en TEP/TDM pour le ciblage en radiothérapie des carcinomes épidermoïdes des VADS. *Med Nucl*. 2012;36:303-12.
29. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology (2002). *Br J Cancer*. 2003;89:84-91.
30. Braams JW, Pruim J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A, et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1997;26:112-5.
31. Breen SL, Publicover J, De Silav S, et al. Intraobserver and interobserver variability in GTV delineation on FDG-PET-CT images of head and neck cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68:763-70.
32. Bussink J, van Herpen CM, Kaanders JH, Oyen WJ. PET-CT for response assessment and treatment adaptation in head and neck cancer. *Lancet Oncol*. 2010;11:661-9.
33. Byström P, Berglund A, Garske U, Jacobsson H, Sundin A, Nygren P et al. Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1057-61.
34. Cabanillas R, Rodrigo JP, Astudillo A, Domínguez F, Suárez C, Chiara MD. P53 expression in squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx and its lymph node metastases: new results for an old question. *Cancer*. 2007;109(9):1791-8.

35. Caldwell CB, Mah K, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, et al. Observer variation in contouring gross tumor volume on CT: the impact of 18FDG-hybrid PET fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001; 15:923-31.
36. Chao KS, Bosch WR, Mutic S, Lewis JS, Dehdashti F, Mintun MA, et al. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM-guided intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;15;49:1171-82.
37. Chiesa F, Mauri S, Tradati N, Calabreses L, Giugliano G, Ansarin et al. Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the millenium. *Oral Oncol.* 1999;35:590-6.
38. Choi KH, Yoo LR, Han EJ, Kim YS, Kim GW, Na SJ, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT in locally advanced head and neck squamous cell carcinomas treated by surgery. *Nucl Med Mol Imaging.* 2011;47:43-51.
39. Chu KP, Murphy JD, La TH, Krakow TE, Iagaru A, Graves EE, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and velocity in predicting head-and-neck cancer outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:1521-7.
40. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:1966-72.
41. Chung MK, Jeong HS, Park SG, Jang JY, Son YI, Choi JY, et al. Metabolic tumor volume of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5861-8.
42. Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, et al. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 57:853-63.
43. Cobben DC, van der Laan BF, Maas B, Vaalburg W, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ, et al. 18F-FLT PET for visualization of laryngeal cancer: comparison with 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2004;45:226-31.
44. Cojocariu OM, Huguet F, Lefevre M, Périé S. Prognosis and predictive factors in head-and-neck cancers. *Bull Cancer.* 2009;96:369-78.
45. Conessa C, Hervé S, Foehrenbach H, Poncet JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113:628-35.
46. Daisne J, Duprez T, Weynand B, Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, et al. Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma: comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology.* 2004;233:93-100.
47. Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Cosnard G, Lonneux M, Grégoire 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.

48. Daisne JF, Sibomana M, Bol A, Doumont T, Lonneux M, Gregoire V. Tridimensional automatic segmentation of PET volumes based on measured source-to-background ratios : influence of reconstruction algorithms. *Radiother Oncol.* 2003;69:247-50.

49. de Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM et al. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol.* 2007;64:266-72.

50. de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck.* 1998;20:16-21.

51. Denhart BC, Guidi AJ, Tognazzi K, Dvorak HF, Brown LF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in oral and laryngeal squamous-cell carcinoma and dysplasia. *Lab Invest.* 1997;77:659-64.

52. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, et al. Diagnosis and staging of head and neck cancer: a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:1457-61.

53. Dibble EH, Alvarez AC, Truong MT, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG metabolic tumor volume and total lesion glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. *J Nucl Med.* 2012;53:709-15.

54. Dimitrakopoulou-Strauss A, Hoffmann M, Bergner R, Uppenkamp M, Haberkorn U, Strauss LG. Prediction of progression-free survival in patients with multiple myeloma following anthracycline-based chemotherapy based on dynamic FDG-PET. *Clin Nucl Med.* 2009;34:576-84.

55. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, Vasamilliette J, Mechttersheimer G, Schmitt T, et al. Impact of dynamic 18F-FDG PET on the early prediction of therapy outcome in patients with high-risk soft-tissue sarcomas after neoadjuvant chemotherapy: a feasibility study. *J Nucl Med.* 2010;51:551-8.

56. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Egerer G, Vasamilliette J, Schmitt T, Haberkorn U, et al. Prediction of chemotherapy outcome in patients with metastatic soft tissue sarcomas based on dynamic FDG PET (dPET) and a multiparameter analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:1481-9.

57. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Heichel T, Wu H, Burger C, Bernd L, et al. The role of quantitative (18)F-FDG PET studies for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *J Nucl Med.* 2002;43:510-8.

58. Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Schwarzbach M, Burger C, Heichel T, Willeke F, et al. Dynamic PET 18F-FDG studies in patients with primary and recurrent soft-tissue sarcomas: impact on diagnosis and correlation with grading. *J Nucl Med.* 2001;42:713-20.
59. Dunnwald LK, Doot RK, Specht JM, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, et al. PET tumor metabolism in locally advanced breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy: value of static versus kinetic measures of fluorodeoxyglucose uptake. *Clin Cancer Res.* 2011;17:2400-9.
60. El-Bassiouni M, Ciernik IF, Davis JB, et al. [18FDG] PET-CT-based intensity-modulated radiotherapy treatment planning of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69:286-93.
61. Ernoux-Neufcoeur P, Arafa M, Decaestecker C, Duray A, Remmelink M, Leroy X, et al. Combined analysis of HPV DNA, p16, p21 and p53 to predict prognosis in patients with stage IV hypopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137:173-81.
62. Eschmann SM, Paulsen F, Reimold M, Dittmann H, Welz S, Reischl G, et al. Prognostic impact of hypoxia imaging with 18F-misonidazole PET in non-small cell lung cancer and head and neck cancer before radiotherapy. *J Nucl Med.* 2005;46:253-60.
63. Fischbein NJ, AAssar OS, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC et al. Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Neuroradiol.* 1998;19:1189-96.
64. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med.* 2008;49:480–508.
65. Folkman J, Merler E, Abernathy C, Williams G. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J Exp Med.* 1971;133:275-88.
66. Fouret P, Monceaux G, Temam S, Lacourreye L, St Guily JL. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123:513-6.
67. Geets X, Lee JA, Bol A, Lonneux M, Grégoire V. A gradient-based method for segmenting FDG-PET images: methodology and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:1427-38.
68. Golusinski W, Golusiński P, Stańczak J, Kłosin J. Ki67, p53 and cyclin D1 in the squamous cell carcinoma of head and neck. *Otolaryngol Pol.* 2004;58:777-84.
69. Golusinski W, Olofsson J, Szymeja Z, Szyfter K, Szyfter W, Biczysko W, et al. Alteration of p53 gene structure and function in laryngeal squamous cell cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254:133-7.

70. Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Gil-Montoya JA, Esteban F, Bravo M. Analysis of Ki-67 expression in oral squamous cell carcinoma: why Ki-67 is not a prognostic indicator. *Oral Oncol.* 2010;46:525-30.
71. Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: When do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000; 110:1-18.
72. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, Housman DE, Koch CJ, Lowe SW, Giaccia AJ. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature.* 1996;379:88-91.
73. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Naggar AK, Myers JN. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer.* 2003;97:1464-70.
74. Greven KM, Keyes JW, Williams DW, McGuirt WF, Joyce WT. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer.* 1999 ;86:114-8.
75. Greven KM, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, McGuirt WF, Watson NE Jr, Randall ME et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer.* 1994 ;74:1355-9.
76. Gupta AK, Lee JH, Wilke WW, Quon H, Smith G, Maity A, et al. Radiation response in two HPV-infected head-and-neck cancer cell lines in comparison to a non-HPV-infected cell line and relationship to signaling through AKT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:928-33.
77. Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T. Dynamic positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/mediastinal lesions. *Chest.* 1998;114:1105-11.
78. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001 ;258 :177-83.
79. Haberkorn U, Strauss LG, Dimitrakopoulou A, Seiffert E, Oberdorfer F, Ziegler S, et al. Fluorodeoxyglucose imaging of advanced head and neck cancer after chemotherapy. *J Nucl Med.* 1993;34:12-7.
80. Halfpenny W, Hain SF, Biassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG-PET. A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer.* 2002;86:512-6.
81. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 1999;109:880-85.
82. Handra-Luca A, Hernandez J, Mountzios G, Taranchon E, Lacau-St-Guily J, Soria JC, et al. Excision repair cross complementation group 1 immunohistochemical expression predicts objective response and cancer-specific survival in patients treated by cisplatin-based

induction chemotherapy for locally advanced head and neck squamous-cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:3855-9.

83. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S, et al. Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg.* 2002;236:208-17.

84. Head and neck sites. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer, 2010:29-62.

85. Head and neck tumours. In: Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. eds. *UICC TNM Classification of Malignant Tumours.* 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2009.

86. Hentschel M, Appold S, Schreiber A, Abolmaali N, Abramyuk A, Dörr W et al. Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1203-11.

87. Heuveling DA, de Bree R, van Dongen GA. The potential role of non-FDG-PET in the management of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2011;47:2-7.

88. Higgins KA, Hoang JK, Roach MC, Chino J, Yoo DS, Turkington TG, et al. Analysis of pretreatment FDG-PET SUV parameters in head-and-neck cancer: tumor SUVmean has superior prognostic value. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:548-53.

89. Hoshikawa H, Nishiyama Y, Kishino T, Yamamoto Y, Haba R, Mori N. Comparison of FLT-PET and FDG-PET for visualization of head and neck squamous cell cancers. *Mol Imaging Biol.* 2011;13:172-7.

90. Houseni M, Chamroonrat W, Zhuang J, Gopal R, Alavi A, Zhuang H. Prognostic implication of dual-phase PET in adenocarcinoma of the lung. *J Nucl Med.* 2010;51:535-42.

91. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous-cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res.* 1999;59:1935-40.

92. Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, Coudert B, Arnould L, Cochet A et al. Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes. *Ann Oncol.* 2012;23:2572-7.

93. Hustinx R, Smith RJ, Benard F, Rosenthal DI, Machtay M, Farber LA, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med.* 1999;26:1345-8.

94. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107:52-9.

95. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16:1160-8.
96. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with oesophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:115-22.
97. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol.* 2008;33:210-22.
98. Jovanovic A, van der Tol IG, Kostense PJ, Schulten EA, de Vries N, Snow GB, et al. Second respiratory and upper digestive tract cancer following oral squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994;30:225-9.
99. Kao CH, ChangLai SP, Chieng PU, Yen RF, Yen TC. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with 18-fluoro-2- deoxyglucose positron emission tomography and comparison with computed tomography. *J Clin Oncol.* 1998;16:3550-5.
100. Kao CH, Lin SC, Hsieh TC, Yen KY, Yang SN, Wang YC, et al. Use of pretreatment metabolic tumor volumes to predict the outcome of pharyngeal cancer treated by definitive radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1297-305.
101. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of 18FFDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: posttherapy evaluation and pitfalls. *Am J Roentgenol.* 2005 ;184:589-97.
102. Kim DW, Jung SA, Kim CG, Park SA. The efficacy of dual time point F-18 FDG PET imaging for grading of brain tumors. *Clin Nucl Med.* 2010;35:400-3.
103. Kim K, Kim SJ, Kim IJ, Kim YS, Pak K, Kim H. Prognostic value of volumetric parameters measured by F-18 FDG PET/CT in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun.* 2012;33:613-20.
104. Kim SJ, Kim YK, Kim IJ, Kim YD, Lee MK. Limited prognostic value of dual time point F-18 FDG PET/CT in patients with early stage (stage I & II) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol.* 2011;98:105-8.
105. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N et al. Prospective comparison of FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and 67Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. *J Nucl Med.* 2003;44:198-206.
106. Klaeser B, Nitzsche E, Schuller JC, Köberle D, Widmer L, Balmer-Majno S et al. Limited predictive value of FDG-PET for response assessment in the preoperative treatment of esophageal cancer: results of a prospective multi-center trial (SAKK 75/02). *Onkologie.* 2009;32:724-30.

107. Ko EC, Genden EM, Misiukiewicz K, Som PM, Kostakoglu L, Chen CT et al. Toxicity profile and clinical outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy prior to concurrent chemoradiation. *Oncol Rep.* 2012;27:467-74.
108. Koshy M Paulino AC, Howell R, Schuster D, Halkar R, Davis LW. F-18 FDG PET-CT fusion in radiotherapy treatment planning for head and neck cancer. *Head Neck.* 2005;27:494-502.
109. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer.* 2006;107:2678-87.
110. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, Ono S, Qureshy A, Itoh M, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:590-5.
111. Kunkel M, Förster GJ, Reichert TE, Jeong JH, Benz P, Bartenstein P, et al. Detection of recurrent oral squamous cell carcinoma by [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: implications for prognosis and patient management. *Cancer.* 2003;98:2257-65.
112. Kunkel M, Förster GJ, Reichert TE, Kutzner J, Benz P, Bartenstein P, Wagner W. Radiation response non-invasively imaged by [18F]FDG-PET predicts local tumor control and survival in advanced oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2003;39(2):170-7.
113. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography to Evaluate Cervical Node Metastases in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:712-20.
114. La TH, Fillion EJ, Turnbull BB, Chu JN, Lee P, Nguyen K, et al. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:1335-41.
115. Laimer K, Spizzo G, Obrist P, Gastl G, Brunhuber T, Schäfer G, et al. STAT1 activation in squamous-cell cancer of the oral cavity: a potential predictive marker of response to adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2007;110:326-33.
116. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous-cell head-and-neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer.* 2005;104:1408-17.
117. Lapela M, Eigtved A, Jyrkkiö S, Grénman R, Kurki T, Lindholm P, et al. Experience in qualitative and quantitative FDG PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2000;36:858-67.
118. Lapela M, Grénman R, Kurki T, Joensuu H, Leskinen S, Lindholm P, et al. Head and neck cancer: detection of recurrence with PET and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Radiology.* 1995;197:205-11.

119. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau C, Kau RJ, Herz M, Avril N, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med*. 1995;36:1747-57.
120. Lee DH, Kim SK, Lee HY, Lee SY, Park SH, Kim HY et al. Early prediction of response to first-line therapy using integrated 18F-FDG PET/CT for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:816-21.
121. Lee JA. Segmentation of positron emission tomography images: some recommendations for target delineation in radiation oncology. *Radiother Oncol*. 2010;96:302-7.
122. Lee NY, Mechalakos J, Nehmeh S, Lin Z, Squire OD, Cai S, et al. Fluorine-18-labeled fluoromisonidazole positron emission and computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer : a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:2-13.
123. Lee WR, Berkey B, Marcial V, Fu KK, Cooper JS, Vikram B, Coia LR, Rotman M, Ortiz H. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:1069-75.
124. Leel M, Baum U, Greess H, Nömayr A, Nkenke E, Koester M et al. Head and Neck tumors: imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *Eur J Radiol*. 2000 ;33:239-47.
125. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer*. 1994;73:187-90.
126. Liberato NL, Rognoni C, Rubrichi S, Quaglini S, Marchetti M, Gorlia T et al. Adding docetaxel to cisplatin and fluorouracil in patients with unresectable head and neck cancer: a cost-utility analysis. *Ann Oncol*. 2012;23:1825-32.
127. Lim R, Eaton A, Lee NY, Setton J, Ohri N, Rao S, et al. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*. 2012;53:1506-13.
128. Linecker A, Kermer C, Sulzbacher I, Angelberger P, Kletter K, Dudczak R, et al. Uptake of (18)F-FLT and (18)F-FDG in primary head and neck cancer correlates with survival. *Nuklearmedizin*. 2008;47:80-5.
129. Liu T, Xu W, Yan WL, Ye M, Bai YR, Huang G. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiother Oncol*. 2007;85:327-35.

130. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:797-805.
131. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol.* 2000;18:651-8.
132. Lyschik A, Higashi T, Nakamoto Y, Fujimoto K, Doi R, Imamura M, et al. Dual-phase 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as a prognostic parameter in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:389-97.
133. Maeda T, Matsumura S, Hiranuma H, Jikko A, Furukawa S, Ishida T, Fuchihata H. Expression of vascular endothelial growth factor in human oral squamous-cell carcinoma: its association with tumor progression and p53 gene status. *J Clin Pathol.* 1998;51:771-5.
134. Magné N, Pivot X, Bensadoun RJ, Guardiola E, Poissonnet G, Dassonville O, et al. The relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemoradiotherapy. *Eur J Cancer.* 2001;37:2169-77.
135. Malone JP, Gerberi MA, Vasireddy S, Hughes LF, Rao K, Shevlin B et al. Early prediction of response to chemoradiotherapy for head and neck cancer: reliability of restaging with combined positron emission tomography and computed tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:1119-25.
136. Mavi A, Basu S, Cermik TF, Urhan M, Bathaii M, Thiruvengatasamy D, et al.. Potential of dual time point FDG-PET imaging in differentiating malignant from benign pleural disease. *Mol Imaging Biol.* 2009;11:369-78.
137. Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the Second international Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8-9 April 2010. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:2171-80.
138. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1257-60.
139. Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C, Polliack A. Report on the Third international Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 Consensus. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:1876-81.
140. Memon AA, Jakobsen S, Dagnaes-Hansen F, Sorensen BS, Keiding S, Nexø E. Positron emission tomography (PET) imaging with [11C]-labeled erlotinib: a micro-PET study on mice with lung tumor xenografts. *Cancer Res.* 2009;69:873-8.
141. Messa C, Choi Y, Hoh CK, Jacobs EL, Glaspy JA, Rege S, et al. Quantification of glucose utilization in liver metastases: parametric imaging of FDG uptake with PET. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16:684-9.

142. Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16:1514-23.
143. Miller TR, Grigsby PW. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:353-9.
144. Minagawa Y, Shizukuishi K, Koike I, Horiuchi C, Watanuki K, Hata M, et al. Assessment of tumor hypoxia by ⁶²Cu-ATSM PET/CT as a predictor of response in head and neck cancer: a pilot study. *Ann Nucl Med.* 2011;25:339-45.
145. Mitsuhashi N, Hayakawa K, Hasegawa M, Furuta M, Katano S, Sakurai H et al. Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation of radiation response of patients with nasopharyngeal tumor. *Anticancer Res.* 1998 ;18:2827-32.
146. Miyakubo M, Oriuchi N, Tsushima Y, Higuchi T, Koyama K, Arai K, et al. Diagnosis of maxillofacial tumor with L-3-[¹⁸F]-fluoro-alpha-methyltyrosine (FMT) PET: a comparative study with FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2007;21:129-35.
147. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Younsi N, De Beco V, Manil L et al. La tomographie par émission de positopns au [¹⁸F]-Fluoro-2-desoxyglucose : revue de la littérature et de nos résultats dans les cancers extrapulmonaires. *Med Nucl.* 1999;23:151-9.
148. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, Son YI, Baek CH, Ahn YC et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: comparison of volume-based metabolic parameters. *Head Neck.* 2013;35:15-22.
149. Moon SH, Hyun SH, Choi JY. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients. *Kor J Radiol.* 2013;14:1-12.
150. Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, et al. Prospective Study of [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma With Palpably Negative Neck. *J Clin Oncol.* 2006;24:4367-8.
151. Nitzsche EU, Hoegerle S, Mix M, Brink I, Otte A, Moser E, Imdahl A. Noninvasive differentiation of pancreatic lesions: is analysis of FDG kinetics superior to semiquantitative uptake value analysis ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:237-42.
152. Nowak B, Di Martino E, Jänicke S, Cremerius U, Adam G, Zimny M, et al. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin.* 1999;38:312-8.
153. Nuutinen J, Jyrkkio S, Lehtikoinen P, Lindholm P, Minn H. Evaluation of early response to radiotherapy in head and neck cancer measured with [¹¹C]methionine-positron emission tomography. *Radiother Oncol.* 1999;52:225-32.

154. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:4604-10.
155. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
156. Parthan A, Posner MR, Brammer C, Beltran P, Jansen JP. Cost utility of docetaxel as induction chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2009;31:1255-62.
157. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data: generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5:584-90.
158. Paul R, Roeda D, Johansson R, Ahonen A, Haaparanta M, Solin O et al. Scintigraphy with [¹⁸F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose of cancer patients. *Nucl Med Biol*. 1986;13:7-12.
159. Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G, Bauer D, Risse J, Fluss MOI. ¹⁸F-FET PET compared with ¹⁸F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer. *J Nucl Med*. 2006;47:256-61.
160. Pena JC, Thompson CB, Recant W, Vokes EE, Rudin CM. Bcl-xL and Bcl-2 expression in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1999;85:164-70.
161. Périé S, Montravers F, Kerrou K, Angelard B, Tassart M, Talbot JN, Lacau St Guily J. Fluorodeoxyglucose imaging using a coincidence gamma camera to detect head and neck squamous cell carcinoma and response to chemotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002;111:763-71.
162. Perk LR, Visser GW, Vosjan MJ, Stigter-van Walsum M, Tjink BM, Leemans CR. ⁸⁹Zr as a PET surrogate radioisotope for scouting biodistribution of the therapeutic radiometals ⁹⁰Y and ¹⁷⁷Lu in tumor-bearing nude mice after coupling to the internalizing antibody cetuximab. *J Nucl Med*. 2005;46:1898-906.
163. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (18-F)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*. 1979;6:371-88.
164. Phillips MH, Smith WP, Parvathaneni U, Laramore GE. Role of positron emission tomography in the treatment of occult disease in head-and-neck cancer: a modeling approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1089-95.
165. Pignataro L, Pruneri G, Carboni N, Capaccio P, Cesana BM, Neri A, Buffa R. Clinical relevance of cyclin D1 protein overexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:3069-77.
166. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705-15.

167. Prior JO, Montemurro M, Orcurto MV, Michielin O, Luthi F, Benhattar J et al. Early prediction of response to sunitinib after imatinib failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2009;27:439-45.
168. Querellou S, Abgral R, le Roux PY, Nowak E, Valette G, Potard G, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012;34:462-8.
169. Rajendran JG, Schwartz DL, O'Sullivan J, Peterson LM, Ng P, Scharnhorst J, et al. Tumor hypoxia imaging with [F-18] fluoromisonidazole positron emission tomography in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2006. 15;12:5435-41.
170. Riegel AC, Berson AM, Destian S et al. Variability of gross tumor volume delineation in head-and-neck cancer using CT and PET/CT fusion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:726-32.
171. Rischin D, Hicks RJ, Fischer R, Binns D, Corry J, Porceddu S, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J Clin Oncol*. 2006;24:2098-104.
172. Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogeb FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer*. 2004;101:1382-9.
173. Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncol*. 2009;45:218-24.
174. Rothschild S, Studer G, Seifert B, et al. PET/CT staging followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT) improves treatment outcome of locally advanced pharyngeal carcinoma: a matched-pair comparison. *Radiat Oncol*. 2007;9:22-32.
175. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer*. 2004;101:2641-49.
176. Ryan WR, Willard EF, Quynh-Thu L, Harlan AP. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2005;115:645-50.
177. Salaün PY, Abgral R, Querellou S, Couturier O, Valette G, Bizais Y, et al. Does 18fluoro-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve recurrence detection in patients cured of head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow up? *Head Neck*. 2007;29:1115-20.

178. Sanghera B, Wong WL, Lodge MA, Hain C, Stott D, Lowe J, et al. Potential novel application of dual time point SUV measurements as predictor of survival in head and neck cancer. *Nucl Med Commun.* 2005;26:861-7.
179. Satoh Y, Nambu A, Onishi H, Sawada E, Tominaga L, Kuriyama K, et al. Value of dual time point F-18 FDG-PET/CT imaging for the evaluation of prognosis and risk factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Radiol.* 2012;81:3530-4.
180. Schelling M, Avril N, Nāhrig J, Kuhn W, Römer W, Sattler D et al. Positron emission using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1689-95.
181. Schinagl DA, Kaanders JH, Oyen WJ. From anatomical to biological target volumes: the role of PET in radiation treatment planning. *Cancer Imaging.* 2006;6:107-16.
182. Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, Yueh B, Raminfar L, Drago P, et al. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little? *Head Neck.* 2003;25:990-9.
183. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Virgin J, et al. FDG-PET/CT imaging for preradiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61:129-36.
184. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer.* 1994;74:1933-8.
185. Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Jānicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2005;46:1144-50.
186. Seol YM, Kwon YM, Kwon BR, Choi YJ, Shin HJ, Chung JS, et al. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with head and neck cancer treated by chemo-radiation therapy. *Acta Oncol.* 2010;49:201-8.
187. Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer.* 2007;109:292-9.
188. Shah NG, Trivedi TI, Tankshali RA, Goswami JV, Jetly DH, Shukla SN, et al. Prognostic significance of molecular markers in oral squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Head Neck.* 2009;31:1544-56.
189. Shima K, Kobayashi I, Saito I, Kiyoshima T, Matsuo K, Ozeki S et al. Incidence of human papillomavirus 16 and 18 infection and p53 mutation in patients with oral squamous cell carcinoma in Japan. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000;38:445-50.

190. Sittel C, Eckel HE, Damm M, von Pritzbuer E, Kvasnicka HM. Ki-67 (MIB1), p53, and Lewis-X (LeuM1) as prognostic factors of recurrence in T1 and T2 laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2000;110:1012-7.
191. Sittel C, Ruiz S, Volling P, Kvasnicka HM, Jungehulsing M, Eckel HE. Prognostic significance of Ki-67 (MIB1), PCNA and p53 in cancer of the oropharynx and oral cavity. *Oral Oncol*. 1999;35:583-9.
192. Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:1676-88.
193. Soto DE, Kessler ML, Piert M, Eisbruch A. Correlation between pre-treatment FDG-PET biological target volume and anatomical location of failure after radiation therapy for head and neck cancers. *Radiother Oncol*. 2009;89:13-18.
194. Souvatzoglu M, Grosu AL, Roper B, Krause BJ, Beck R, Reischl G, et al. Tumour hypoxia imaging with [18F]FAZA PET in head and neck cancer patients : a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1566-75.
195. Stokkel MP, Moons KG, Ten Broek FW, Van Rijk PP, Hordijk GJ. 18F-fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography as a procedure for detecting simultaneous primary tumors in cases of head and neck cancer. *Cancer*. 1999;86:2370-7.
196. Stokkel MP, Ten Broek FW, Van Rijk PP. Preoperative assessment of cervical lymph nodes in head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose using a dual-head coincidence camera: a pilot study. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:499-503.
197. Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of local recurrent head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1999 ;26:767-73.
198. Sunaga N, Oriuchi N, Kaira K, Yanagitani N, Tomizawa Y, Hisada T et al. Usefulness of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;59:203-10.
199. Tandon S, Tudur-Smith C, Riley RD, Boyd MT, Jones TM. A systematic review of p53 as a prognostic factor of survival in squamous cell carcinoma of the four main anatomical subsites of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:574-87.
200. Tang C, Murphy JD, Khong B, La TH, Kong C, Fischbein NJ, et al. Validation that metabolic tumor volume predicts outcome in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:1514-20.
201. Temam S, Kawaguchi H, El-Naggar AK, Jelinek J, Tang H, Liu DD,et al. Epidermal growth factor receptor copy number alterations correlate with poor clinical outcome in patients with head and neck squamous cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:2164-70.

202. Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. *Head Neck*. 2001;23:933-41.
203. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
204. Tian R, Su M, Tian Y, Li F, Li L, Kuang A, et al. Dual-time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal Radiol*. 2009;38:451-8.
205. Uematsu H, Sadato N, Yonekura Y, Tsuchida T, Nakamura S, Sugimoto K, et al. Coregistration of FDG PET and MRI of the head and neck using normal distribution of FDG. *J Nucl Med*. 1998;39:2121-7.
206. Van de Wiele C, Kruse V, Smeets P, Sathekge M, Maes A. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:290-301.
207. Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med*. 2012;53:4-11.
208. Vera P, Thureau S, Bohn P. Positrons emission tomography tracers for hypoxia imaging. *Med Nucl*. 2011; 35:433-44.
209. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1695-704.
210. Vicente JC, Herrero-Zapatero A, Fresno MF, Lopez-Arranz JS. Expression of cyclin D1 and Ki67 in squamous cell carcinoma of the oral cavity: clinicopathological and prognostic significance. *Oral Oncol*. 2002;38:301-8.
211. Vielba R, Bilbao J, Ispizua A, Zabalza I, Alfaro J, Rezola R, Moreno E, Elorriaga J, Alonso I, Baroja A, de la Hoz C. p53 and cyclin D1 as prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*. 2003;113:167-72.
212. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50:122-50.
213. Wahl RL. Targeting glucose transporters for tumor imaging: "sweet" idea, "sour" result. *J Nucl Med*. 1996;37:1038-41.
214. Wanet M, Lee JA, Weynand B, de Bast M, Poncelet A, Lacroix V, et al. Gradient-based delineation of the primary GTV on FDG-PET in non-small cell lung cancer : a comparison with threshold-based approaches, CT and surgical specimens. *Radiother Oncol*. 2011;98:117-25.
215. Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA et al., initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65:143-51.

216. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:703-7.
217. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, Tyndale-Hines L, Link T, Peschel C et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol.* 2003;21:2651-57.
218. Wieder HA, Brücher BL, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of oesophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol.* 2004;22:900-8.
219. Wilson GD, Grover R, Richman PI, Daley FM, Saunders MI, Dische S. Bcl-2 expression correlates with favourable outcome in head and neck cancer treated by accelerated radiotherapy. *Anticancer Res.* 1996;16:2403-8.
220. Wong RJ, Lin DT, Schöder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S et al. Diagnostic and prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002 20:4199-208.
221. Wong RJ. Current status of FDG-PET for head and neck cancer. *J Surg Oncol.* 2008;97:649-52.
222. Wu HB, Wang QS, Wang MF, Zhen X, Zhou WL, Li HS. Preliminary study of 11C-choline PET/CT for T staging of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2011;52:341-46.
223. Yamamoto Y, Kameyama R, Togami T, Kimura N, Ishikawa S, Yamamoto Y, et al. Dual time point FDG PET for evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Nucl Med Commun.* 2009;30:25-9.
224. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using 18F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography : review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer.* 1999;35:1773-82.
225. Zhu D, Ma T, Niu Z, Zheng J, Han A, Zhao S, et al. Prognostic significance of metabolic parameters measured by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;73:332-7.
226. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, Mozley et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med.* 2001;42:1412-7.

REFERENCES INTERNET

1. Suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de l'adulte : Barry B (2006 – actualisé 2009). in : <http://www.orlfrance.org>
2. Projection de l'incidence et la mortalité des cancers en France en 2010. in : <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/>
3. Atlas de la mortalité par cancer en Bretagne 2000-2007. in : http://orsbretagne.typepad.fr/ors_bretagne/cancer/
4. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, options et Recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au 18F- FDG en cancérologie. in : <http://www.fnclcc.fr/fr/sor>
5. Guide du bon usage des examens d'imagerie. in : <http://www.gbu.radiologie.fr>
6. Bilan pré-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS. In : <http://www.orlfrance.org>

ANNEXES

Does ^{18}F -FDG PET/CT Improve the Detection of Posttreatment Recurrence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Patients Negative for Disease on Clinical Follow-up?

Ronan Abgral¹, Solène Querellou¹, Gaël Potard², Pierre-Yves Le Roux¹, Alexandra Le Duc-Pennec¹, Remi Marianovski², Olivier Pradier³, Yves Bizais¹, Françoise Kraeber-Bodéré², and Pierre Y. Salaun¹

¹Nuclear Medicine Department, University Hospital of Brest, Brest, France; ²Department of Head and Neck Surgery, University Hospital of Brest, Brest, France; ³Department of Radiotherapy, University Hospital of Brest, Brest, France; and ⁴Nuclear Medicine Department, University Hospital of Nantes, Nantes, France

Posttreatment surveillance for the recurrence of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a diagnostic challenge. Tissue distortion from radiation and surgery can obscure early detection of recurrence by conventional follow-up approaches such as physical examination, CT, and MRI. Several studies have shown that ^{18}F -FDG PET may be an effective technique for the detection of persistent, recurrent, and distant metastatic HNSCC after treatment. The aim of this prospective study was to determine the benefits of hybrid ^{18}F -FDG PET/CT in detecting a subclinical locoregional recurrence of HNSCC and distant metastases. The study patients were considered cured of HNSCC on the basis of 12 mo of negative findings on conventional follow-up. We also assessed the diagnostic accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in these patients. **Methods:** Ninety-one patients cured of HNSCC without any clinical evidence of recurrence were included. Whole-body ^{18}F -FDG PET/CT examination was performed 11.6 ± 4.4 mo after the end of the treatment. The gold standard was histopathology or 6 mo of imaging follow-up. **Results:** The whole-body ^{18}F -FDG PET/CT examinations had negative results in 52 patients and positive results in 39. Nine of these patients who exhibited abnormal ^{18}F -FDG uptake in the head and neck area did not have recurrent HNSCC (false-positive). Thirty had proven recurrence. The sensitivity and specificity of ^{18}F -FDG PET/CT in this study for the diagnosis of HNSCC recurrence were 100% (30/30) and 85% (52/61), respectively. The positive predictive value was 77% (30/39). The negative predictive value was 100% (52/52). The overall accuracy was 90% (82/91). **Conclusion:** The results of our study confirm the high effectiveness of ^{18}F -FDG PET/CT in the assessment of HNSCC recurrence and suggest that ^{18}F -FDG PET/CT is more accurate than conventional follow-up physical examination alone in the assessment of recurrence after previous curative treatment for HNSCC and could be proposed systematically at 12 mo of the usual follow-up.

Key Words: squamous cell carcinoma; head and neck cancer; positron emission tomography; fluorodeoxyglucose

J Nucl Med 2009; 50:24-29

DOI: 10.2967/jnumed.108.055806

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the eighth most common malignancy worldwide and refers to a group of malignancies involving the upper aerodigestive tract including the oral cavity, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, and larynx. Patients with head and neck tumors raise many diagnostic and therapeutic challenges. Their disease course is often complicated by recurrent disease, regional lymphatic spread, synchronous primary tumors, and distant metastases. Despite aggressive combined-modality treatment regimens, there remains a high rate (up to 40%) of locoregional recurrences (1). Moreover, two thirds of locoregional recurrences and lymph node metastases occur within the first 2 y (2).

Posttreatment surveillance of HNSCC recurrence is a diagnostic challenge. Tissue distortion from radiation and surgery can obscure early detection of residual tumor and recurrence by the conventional follow-up approaches such as physical examination, CT, and MRI (3).

The usual follow-up consists of periodic standard examinations of the head and neck during the 5 y after treatment, including inspection and palpation of all anatomic subsites of the head and neck (oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, and larynx) and examination of internal structures by a mirror and a flexible endoscope (4).

^{18}F -FDG PET may be an effective technique for the detection of residual tumor recurrence and distant metastases after treatment. Through the identification of metabolic changes, clinicians may be able to overcome the limitations that posttreatment tissue changes bring to conventional anatomy-oriented surveillance.

Received Jan. 9, 2008; revision accepted Sep. 16, 2008.

For correspondence or reprints contact: Pierre Y. Salaun, Nuclear Medicine Department, University Hospital of Brest, Boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest, France.

E-mail: pierre.yves.salaun@univ-brest.fr

COPYRIGHT © 2009 by the Society of Nuclear Medicine, Inc.

Several retrospective (5–8) and prospective (9–11) studies have shown that ^{18}F -FDG PET may be useful in detecting posttreatment recurrent HNSCC and be more effective than physical examination, CT, or MRI in doing so. However, in prior tumor recurrence studies, patients were commonly enrolled if recurrence was suspected. The advantage of a test that can detect subclinical recurrence was thereby unlikely to be demonstrated. We previously reported in a retrospective study (12) that ^{18}F -FDG PET truly found unsuspected recurrence in 8 of 30 patients considered cured of HNSCC with negative findings on the usual follow-up.

The aim of this prospective study was to determine the benefits of hybrid ^{18}F -FDG PET/CT in detecting a subclinical locoregional recurrence of HNSCC and distant metastases. The study patients were considered cured of HNSCC on the basis of 12 mo of negative findings on conventional follow-up. We also assessed the diagnostic accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT in these patients.

MATERIALS AND METHODS

Inclusion Criteria

All patients treated for histologically proven HNSCC from September 2005 to January 2008 at the University Hospital of Brest and at the Regional Hospital of Quimper and who did not show any findings suggestive of recurrence at 12 mo of their usual follow-up (consisting of a standard whole-body examination including inspection and palpation of all anatomic subsites of the head and neck [oral cavity, nasopharynx, oropharynx, hypopharynx, and larynx] and an examination of internal structures by a mirror and a flexible endoscope) were included in the study. Patients with distant metastasis at the initial staging and with a previous history of recurrence were excluded.

Whole-Body ^{18}F -FDG PET/CT

Scans were performed on a Gemini GXLi PET/CT scanner (Philips). Patients fasted 4 h before PET acquisitions, and the blood glucose level had to be less than 7 mmol/L before injection of 370 MBq (5 MBq/kg) of ^{18}F -FDG. Intravenous injection was followed by a period of approximately 60 min when the patients remained in a quiet room. No muscle relaxants were administered. The patients were allowed to breathe normally during the PET and CT acquisitions. PET data were acquired in the 3-dimensional mode and, for attenuation correction, were reconstructed using CT data and a row-action maximum-likelihood iterative algorithm. The Gemini scanner consists of a 6-slice multi-detector-row spiral CT scanner with a transverse field of view of 600 mm. The CT parameters—a collimation of 6×5 mm, tube voltage of 120 kV, and effective tube current of 100 mAs—are standard for PET/CT studies and permit differentiation between tissues with good spatial resolution while ensuring that the patient does not receive a high radiation dose.

Image Interpretation

All ^{18}F -FDG PET/CT images were interpreted qualitatively by 2 nuclear medicine physicians without prior knowledge of the follow-up status of these patients. Any initial difference of interpretation was resolved by consensus. For each ^{18}F -FDG

PET/CT scan report, the results were divided into 3 regions: primary, neck, and distant. The primary region included any sites along the aerodigestive tract from the nasal cavity and oral cavity to the trachea. The neck included the lymph node areas, soft tissues of the neck surrounding (but not including) the trachea, larynx cartilages, hyoid bone, and cervical spine. The distant regions included the brain, skeleton, thorax, mediastinum, and abdomen.

Outcome Determination and Data Analysis

^{18}F -FDG PET/CT image findings were correlated with histopathology for locoregional findings and with radiography, CT, or MRI for distant findings. PET/CT findings of disease were considered true-positive if they correlated with histopathology findings positive for locoregional recurrence or with follow-up morphologic imaging findings positive for progression or distant metastasis. Each patient with negative ^{18}F -FDG PET/CT results was seen clinically 6 mo after the PET/CT examination for the usual follow-up. Absence of evidence of recurrence at that time was considered a reference for determining that no true disease was present at the time of the ^{18}F -FDG PET/CT examination.

The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and overall accuracy of ^{18}F -FDG PET/CT and the prevalence of malignancy in the asymptomatic patient sample were determined. The calculations were performed separately for each of the 3 anatomic regions (primary, neck, and distant), the head and neck region (primary and neck regions together), and the whole body (primary, neck, and distant regions together).

TABLE 1. Patient and Disease Characteristics According to ^{18}F -FDG PET/CT Results

Characteristic	PET/CT	
	Negative (n = 52)	Positive (n = 38)
Mean age \pm SD (y)	58.2 \pm 10.2	57.2 \pm 9.1
Sex (n)		
Male	45	33
Female	7	6
Original tumor site (n)		
Oral cavity	11	14
Oropharynx	15	11
Hypopharynx	7	5
Larynx	18	9
Nasopharynx	1	0
Initial stage (n)		
I	4	1
II	11	7
III	9	9
IV	28	22
Primary treatment		
Surgery alone	7	6
Surgery and radiotherapy	28	15
Radiotherapy alone	4	0
Concurrent chemotherapy	10	14
Induction chemotherapy followed by radiotherapy or surgery	3	4
Mean duration (\pm SD) after therapy (mo)	12.3 \pm 4.1	10.7 \pm 4.7

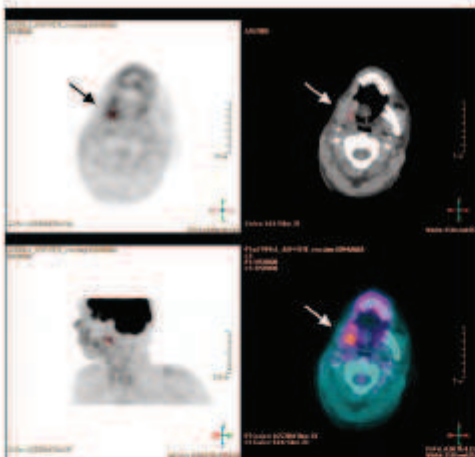


FIGURE 1. Transaxial ^{18}F -FDG PET/CT images demonstrate true-positive focus (arrow) representing recurrent oral cavity carcinoma 12 mo after surgery.

RESULTS

Ninety-one patients, 13 women and 78 men, with a mean age of 57.4 ± 9.4 y were included in the study. Patient characteristics and pathologic status are summarized in Table 1.

The whole-body ^{18}F -FDG PET/CT results were negative in 52 patients and positive in 39. For 30 of 39 patients with positive findings, recurrence was confirmed. Fourteen patients had only local recurrence (Fig. 1) (6 in the oral cavity, 1 in the hypopharynx, 6 in the oropharynx, and 1 in the laryngeal area); for 2, an associated cervical lymph node extension was confirmed by biopsy. Twelve had distant metastasis confirmed on the basis of progression seen on CT or histologically. Among them, 2 had both local recurrence confirmed by biopsy and distant metastases (1 in the oral cavity and 2 in the larynx, both with a lung metastasis) confirmed by CT, and 1 had local recurrence, a neck lymph node extension, and distant metastasis. For 17 patients, salvage surgery was performed; 10 patients underwent chemotherapy or palliative treatment; 2 patients refused therapy; and for 1 patient nothing was done. Nine of the 39 patients who exhibited abnormal ^{18}F -FDG uptake in the laryngeal area did not have recurrent HNSCC despite many biopsies (false-positive; Figs. 2 and 3). The detailed results of these patients are shown in Table 2.

All 52 patients with negative findings on ^{18}F -FDG PET/CT remained free of disease at 3 mo after each PET/CT examination, and for no one was evidence of malignancy on physical examination found during this period.

As shown in Table 3, the sensitivity and specificity of ^{18}F -FDG PET/CT in this study for the diagnosis of HNSCC recurrence were 100% (30/30) and 85% (52/61), respec-

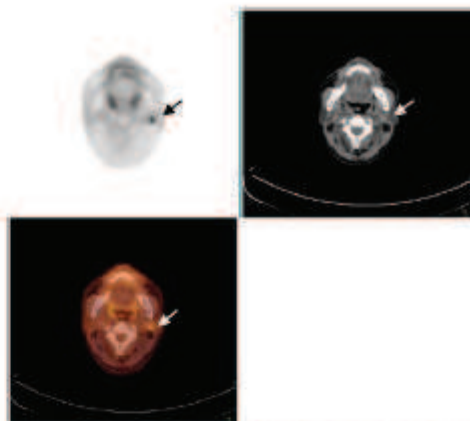


FIGURE 2. Transaxial ^{18}F -FDG PET/CT images demonstrate false-positive focus (arrow) not confirmed by ultrasonography and follow-up of oral cavity carcinoma 12 mo after surgery.

tively. The positive predictive value was 77% (30/39). The negative predictive value was 100% (52/52). The overall accuracy was 90% (82/91).

DISCUSSION

A delay in the detection of recurrent HNSCC has been shown to be deleterious to clinical outcome after treatment. Patients with recurrent early-stage HNSCC who undergo

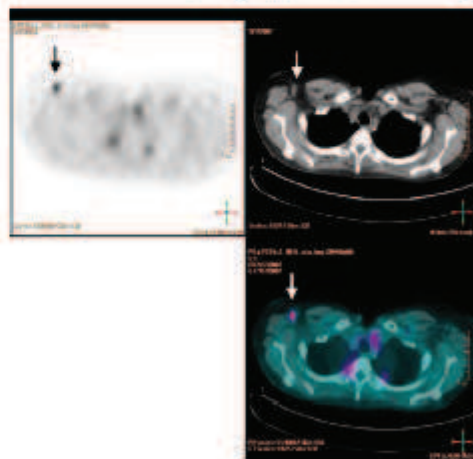


FIGURE 3. Transaxial ^{18}F -FDG PET/CT images demonstrate false-positive focus (arrow) corresponding after biopsy to *Bartonella heidelbergensis* infection 12 mo after surgery and radiochemotherapy of oral cavity carcinoma.

TABLE 2. Patients with Positive ¹⁸F-FDG PET/CT Data

Patient no.	Original tumor site	Initial stage	PET/CT finding	Confirmatory recurrence	
				Pathology	Correlative imaging
1	Hypopharynx	IV	Local Distant (lung)	Negative —	— Positive
2	Larynx	IV	Distant (lung, bone, liver)	—	Positive
3	Oral cavity	IV	Local Regional (lymph nodes)	Positive Positive	— —
4	Oropharynx	III	Distant (lung)	—	Positive
5	Oropharynx	III	Local	Positive	—
6	Oropharynx	IV	Regional (lymph nodes)	Positive	—
7	Oropharynx	IV	Local	Positive	—
8	Larynx	II	Regional (lymph nodes)	—	Negative
9	Larynx	IV	Regional (lymph nodes)	Positive	—
10	Larynx	IV	Local	Positive	—
11	Oral cavity	II	Local	Positive	—
12	Larynx	III	Local Distant (lung)	Positive —	— Positive
13	Oropharynx	IV	Local	Positive	—
14	Hypopharynx	IV	Local	Negative	—
15	Oropharynx	IV	Distant (lung)	—	Negative
16	Oropharynx	IV	Distant (lung)	Positive	—
17	Oral cavity	IV	Distant (bone)	—	Positive
18	Oropharynx	III	Local	Positive	—
19	Hypopharynx	II	Local	Positive	—
20	Larynx	IV	Local Distant (lung)	Negative —	Positive —
21	Hypopharynx	IV	Distant (liver)	Negative	—
22	Oral cavity	II	Distant (lung)	—	Positive
23	Hypopharynx	IV	Local Regional (lymph nodes)	Positive Positive	— —
24	Oral cavity	II	Distant (lung, bone, liver)	—	Positive
25	Oropharynx	IV	Local	Positive	—
26	Oral cavity	II	Local	Positive	—
27	Larynx	IV	Local	Negative	—
28	Larynx	III	Local	Negative	—
29	Oral cavity	IV	Local	Positive	—
30	Oropharynx	II	Local	Positive	—
31	Oral cavity	III	Local Distant (lung)	Positive —	— Positive
32	Oropharynx	IV	Local	Negative	—
33	Oral cavity	I	Regional (lymph nodes)	—	Negative
34	Oral cavity	IV	Local	Positive	—
35	Larynx	IV	Local Regional (lymph nodes) Distant (lung)	Positive Positive —	— — Positive
36	Oral cavity	III	Distant (lymph nodes)	Negative	—
37	Oral cavity	III	Local	Positive	—
38	Oral cavity	IV	Distant (lung)	Positive	—
39	Oral cavity	III	Local	Positive	—

Patients 1 and 20: true-positive for one localization and false-positive for the other.
 Patient 37: true-positive for one localization and false-negative for the other (regional lymph nodes).

salvage surgery have a 70% 2-y relapse-free survival, whereas those with recurrent advanced-stage HNSCC undergoing surgical salvage have just a 22% 2-y relapse-free survival (13). Early diagnosis and accurate identification of recurrent HNSCC are therefore critically important for successful treatment. Sequential physical examinations are generally

accepted for posttherapy follow-up of patients with head and neck cancer. The National Comprehensive Cancer Network panel suggests a general consensus surveillance schedule: physical examination every 1–3 mo during the first year, every 2–4 mo during the second year, every 4–6 mo during the next 3 y, and every 6–12 mo thereafter (14,15). However, physical

TABLE 3. Diagnostic Value of ¹⁸F-FDG PET/CT in Detection of Recurrence for 91 HNSCC Asymptomatic Patients

	PET/CT result		Total
	Positive	Negative	
Confirmatory recurrence			
Positive recurrence	30	0	30
Negative recurrence	9	52	61
Total	39	52	91

examination can be compromised by granulation, fibrosis, tissue edema, and necrosis. ¹⁸F-FDG PET can identify viable tumor on the basis of higher glycolytic rates in neoplasm than in necrotic or reactive tissues (16).

Our study showed that ¹⁸F-FDG PET/CT is a useful tool in detecting recurrent HNSCC during posttreatment surveillance despite negative findings on follow-up physical examinations. In addition to its ability to detect the presence of locoregional disease in these patients, ¹⁸F-FDG PET/CT provided significant additional information. Thirty of 91 patients had a proven recurrence that was not discovered by the usual sequential physical examinations. This high level of recurrence agrees with the usual recurrence rates (>30% during the first 3 y (4,17), even in asymptomatic patients (18)). The study suggests an earlier detection of the recurrence that probably will be found later during the usual follow-up. For 9 patients, ¹⁸F-FDG PET/CT had positive results despite the absence of recurrent disease. These patients probably had local inflammation, and one had mandibular osteoradionecrosis, which is known to cause false-positive results. This is in agreement with many studies that have proven the need to delay imaging after the end of radiotherapy to minimize persistent inflammatory changes (19,20). Moreover, false-positive results may occur with ¹⁸F-FDG PET because of infections, physiologically increased uptake in structures such as the palatine tonsils and salivary glands (salivary gland cancers are typically not ¹⁸F-FDG-avid) and the masticator, oral cavity, neck, and laryngeal muscles; uptake in reactive nontumorous lymph nodes; uptake after surgery; and uptake in noninfectious inflammation and granulation at the surgical site (flare phenomenon). Uptake in muscles may be asymmetric and is usually due to anxiety, with laryngeal and masticator activity after ¹⁸F-FDG injection. Coregistered images with ¹⁸F-FDG PET/CT allow a direct correlation between ¹⁸F-FDG uptake and anatomic structures, thus reducing false-positive results. Attenuation-correction artifacts result from erroneous overconnection of PET emission data by software that uses CT transmission data for attenuation correction. These artifacts occur in areas that have a high attenuation on corresponding CT images (e.g., metallic implants) but can usually be detected by evaluating the uncorrected emission ¹⁸F-FDG PET data (21).

When the results of ¹⁸F-FDG PET are negative, the likelihood of recurrent malignancy is low (at least at 6 mo of follow-up), but it should not underestimate a possible false-negative, as when malignancy is present in structures

with a physiologically elevated metabolism (e.g., tonsillar carcinoma), when the tumor is smaller than the resolution of current PET/CT scanners (typically 10 mm for PET scanners), or when the tumor is not ¹⁸F-FDG-avid. Therefore, careful surveillance and continued follow-up are still probably needed in those patients with a high risk of recurrence (21). A negative predictive value of 100% gives clinical confidence that a false-negative result is unlikely. Moreover, with a sensitivity of 100%, if malignancy is present, ¹⁸F-FDG PET will produce positive findings. Nevertheless, with a specificity of 85%, unnecessary explorations are performed in less than 15%.

Few other studies have evaluated other imaging modalities such as CT and MRI in such treated and asymptomatic patients. However, in a recent review of trials evaluating PET for detecting residual or recurrent HNSCC in undifferentiated patients treated by radiotherapy or chemoradiotherapy, among 27 of 1,871 identified studies the pooled sensitivity and specificity of PET for detecting residual or recurrent HNSCC were 94% and 82%, respectively, whereas the CT mean pooled sensitivity and specificity were lower (67% and 78%, respectively), as were the sensitivity and specificity of MRI (81% and 46%, respectively) (22). In another recent review of 21 articles comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, and MRI for the diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, the pooled sensitivity estimates for PET (95%) were significantly higher than those for CT (76%) ($P < 0.001$) or MRI (78%) ($P < 0.001$) and the pooled specificity estimates for PET (90%) were significantly higher than those for CT (59%) ($P < 0.001$) or MRI (76%) ($P < 0.001$) (23). Moreover, in a prospective study comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, and MRI for the initial evaluation of 134 oral SCC patients with a palpably negative neck, Ng et al. found ¹⁸F-FDG PET to have a sensitivity 2-fold higher than CT or MRI in the detection of nodal metastases (41.2% vs. 21.6%, respectively; $P = 0.021$) (24). These data confirm the possible superiority of PET in detecting asymptomatic recurrences.

Several posttreatment studies found ¹⁸F-FDG PET to have a similar accuracy for the detection of locoregional and distant recurrence of HNSCC. In these studies, sensitivities ranged from 92% to 100%, specificities from 64% to 100%, PPVs from 64% to 100%, NPVs from 92% to 100%, and overall accuracy from 88% to 91% (5-11). The lowest specificities are explained by false-positive findings in irradiated regions within 6 mo after therapy. Radiotherapy-induced inflammatory processes may lead to a transient increase in ¹⁸F-FDG uptake (25). In our study, the specificity was high because we performed, as proposed by Greven et al., the ¹⁸F-FDG PET at least 3 mo after the completion of treatment (26). However, in the recurrence studies, patients were commonly enrolled if recurrence was suspected. Lowe et al. and Ryan et al. have shown that ¹⁸F-FDG PET may be useful, too, in asymptomatic patients (18,27). Our results confirmed these data and the conclusion of our preliminary study (12).

CONCLUSION

The results of our study confirmed the high effectiveness of ^{18}F -FDG PET/CT in assessing for recurrence of HNSCC in patients who have been considered cured of the disease. Our findings suggest that ^{18}F -FDG PET/CT is more accurate than conventional follow-up physical examinations alone in such patients. The systematic use of PET/CT at 12 mo of the usual follow-up could be proposed, but cost-effectiveness and survival impact remain to be evaluated.

REFERENCES

1. Ang KK, Trotti A, Rosenzweig BW, et al. Randomized trial addressing risk factors and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:571-578.
2. Lonnars CR, Tveit R, Nauta JP, van der Wal DDS, Spee GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer*. 1994;73:1874-90.
3. Leff M, Bauer U, Gross R, et al. Head and neck tumor imaging: recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *Eur J Radiol*. 2000;33:239-247.
4. Haas I, Rieger U, Gassner U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258:177-183.
5. Hamamoto MM, Kanda LD, Segal GM, et al. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1998;108:880-885.
6. Pichelin NI, Aakar OS, Caprio GR, et al. Clinical utility of positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:1189-1196.
7. Wong RJ, Liu DY, Schuler H, et al. Diagnostic and prognostic value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20:4199-4206.
8. Kankel M, Finken-Gil, Reiderer TE, et al. Detection of recurrent oral squamous cell carcinoma by ^{18}F -2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: implications for prognosis and patient management. *Cancer*. 2003;98:2257-2265.
9. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, et al. Prospective comparison of FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and ^{67}Ga scintigraphy) in assessment of combined intracranial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. *J Nucl Med*. 2001;44:198-206.
10. Stikkel MP, Terhaad CH, Hendijk GH, van Rijk PP. The detection of local recurrent head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1999;26:363-373.
11. Terhaad CH, Boegens V, van Rijk PP, Hendijk GH. F-18-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngopharyngeal cancer. *Head Neck*. 2001;23:933-941.
12. Salazar PY, Abgral R, Qureshi S, et al. Does ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography improve recurrence detection in patients cured of head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow-up? *Head Neck*. 2007;29:1115-1120.
13. Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: When do the risks justify the results? *Laryngoscope*. 2000;110:1-14.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancer, V.2.2008. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_glo/PDF/head_and_neck.pdf. Accessed November 20, 2008.
15. Schwartz DL, Baker J Jr, Changky K, et al. Post-radiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma: too much for too little? *Head Neck*. 2003;25:990-999.
16. Wald BL. Targeting glucose transporters for cancer imaging: "sweet" hits. *"Sweet" results*. *J Nucl Med*. 1996;37:1038-1041.
17. Rittor SC, Knibbe FH, Kaanders JB, van der Hoeven FL, Verbeek AL, Manna HA. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer*. 2004;101:1382-1389.
18. Lowe VI, Reed JR, Daughy RC, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2000;18:451-458.
19. Bombardieri E, Capria P. The increasing impact of PET in the diagnostic work-up of cancer patients. In Freeman L, ed. *Nuclear Medicine Annual 2002*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2002:75-121.
20. Kubota K, Yokoyama I, Yamaguchi K, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31:590-595.
21. Kapur V, Bekki SB, McCook BM. Role of ^{18}F -FDG PET/CT in the treatment of head and neck cancer: posttherapy evaluation and pitfalls. *AJR*. 2005;184:589-597.
22. Telen MG, McCraken C, Melamed JM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow-up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol*. 2008;33:210-220.
23. Liu T, Xu W, Yao WL, Ye M, Bai YR, Huang G. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best? A systematic review. *Radiat Oncol*. 2007;25:323-335.
24. Ng SH, Yen TC, Cheng JT, et al. Prospective study of ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J Clin Oncol*. 2006;24:4367-4380.
25. Mizushima N, Hayakawa K, Hasegawa M, et al. Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation of radiation response of patients with nasopharyngeal tumor. *Anticancer Res*. 1998;18:2823-2832.
26. Green KM, Williams DW III, Kryszewski JW R, et al. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high-dose irradiation. *Cancer*. 1994;74:1355-1359.
27. Ryan WB, Willard EF, Qureshi S, et al. Barlas AP. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2005;115:845-850.

Early prediction of survival following induction chemotherapy with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) using FDG PET/CT imaging in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma

Ronan Abgral · Pierre-Yves Le Roux ·
 Nathalie Kerommes · Jean Rousset · Gérard Valette ·
 Dominique Gouders · Cyril Lelou · Delphine Mollon ·
 Emmanuel Nowak · Solène Quirellou ·
 Pierre-Yves Salatin

Received: 10 May 2012 / Accepted: 31 July 2012 / Published online: 16 August 2012
 © Springer-Verlag 2012

Abstract

Purpose Locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) has a high rate of recurrence. Induction chemotherapy with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) before chemoradiotherapy could lead to the best disease control of inoperable stage III/IV HNSCC but with an increased risk of acute toxicity. Early assessment of therapeutic efficacy is a key issue in considering the benefit of escalation in a poor prognosis population.

Methods Patients with stage III/IV HNSCC, in whom DCF induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy had been validated by a multidisciplinary team, were prospectively included in the study. FDG PET/CT scans were performed in all patients before and after two of the three cycles of DCF. EORTC99 criteria were used to evaluate PET responses as follows: group 1 (metabolic responders) showing a complete response (CR) or partial response (PR), and subgroup 0 (metabolic nonresponders) showing stable disease (SD) or progressive disease (PD). The primary endpoint for monitoring patients was event-free survival (EFS). EFS probabilities between the two groups were estimated by the Kaplan-Meier method and statistically compared using the log-rank test.

Results Fifteen consecutive patients (14 men, 1 woman; age 57.5 ± 6.2 years, mean \pm SD) were analysed. Therapeutic assessment by PET/CT demonstrated CR in four patients, PR in six, SD in four and PD in one. Among the ten patients with a metabolic response (group 1), none had relapsed at the time of this report, while four of five patients with no metabolic response (group 0) showed recurrence within an average of 9.0 ± 1.6 months. Median EFS was, respectively, 18.9 months (3.8–25.3 months) and 10.2 months (7.5–12.7 months) in group 1 and group 0. The corresponding 1-year EFS rates were 100 % and 20 %, respectively. The difference in EFS between the two groups was statistically significant ($p=0.0014$).

Conclusion Early therapeutic response demonstrated on FDG PET/CT after two cycles of induction chemotherapy with DCF in patients with inoperable stage III/IV HNSCC seems to be a predictive factor for EFS.

R. Abgral (✉) · P.-Y. Le Roux · N. Kerommes · S. Quirellou ·
 P.-Y. Salatin
 Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Brest,
 Boulevard Tangy Prigent,
 29200 Brest, France
 e-mail: ronan.abgral@gmail.com

J. Rousset
 Department of Radiology, Military Hospital of Brest,
 Brest, France

G. Valette
 Department of Head and Neck Surgery, University Hospital of
 Brest,
 Brest, France

D. Gouders · C. Lelou · D. Mollon
 Department of Radiotherapy and Oncology, Regional Hospital of
 Quimper,
 Quimper, France

E. Nowak
 Clinical Investigation Center INSERM 0245, University Hospital
 of Brest,
 Brest, France

Keywords Head and neck squamous cell carcinoma · ^{18}F -Fluorodeoxyglucose positron emission tomography · Induction chemotherapy · Early therapeutic assessment · Prediction of survival

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the eighth most common malignancy worldwide and has a poor prognosis, particularly because in the majority of patients the disease is already advanced at diagnosis. Despite aggressive combined modality treatment regimens, there remains a high rate of recurrence [1]. Moreover, two-thirds of locoregional recurrences and lymph node metastases occur within the first 2 years [2]. Despite careful evaluation of the traditional clinical factors, it is difficult to reliably predict the outcome after selected treatment [3].

Induction chemotherapy with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) before chemoradiotherapy (CRT) [4, 5] could lead to the best disease control of advanced stage III/IV HNSCC but with an increased risk of acute toxicity. So, in order to both prolong progression-free survival and reduce treatment-related long-term toxicity, the current strategy in oncology is to tailor a risk-adapted treatment. In effect, early assessment of therapeutic efficacy is a key issue in considering the benefit of escalation in a nonresponder population or to avoid unnecessary toxicity and costs of ineffective treatment.

^{18}F -FDG PET/CT is a medical imaging technique based on the study of glucose metabolism in tumour cells [6]. Its use has become common practice in oncology not only for diagnosis or prognosis evaluation [7], but also as a therapy assessment tool. Several studies have shown that changes in tumour metabolism occur early in the course of therapy and precede the reduction in tumour size [8–10]. Recently, various studies have proven the usefulness of FDG PET/CT for the early prediction of therapeutic response in patients with solid cancer [11–18] or lymphoma [19–22]. However, no information is currently available on the role of FDG PET/CT in noninvasive prediction of response to induction chemotherapy with DCF in HNSCC. In this study therefore we evaluated the hypothesis that changes in FDG uptake early in the course of treatment allow prediction of the effectiveness of treatment and subsequent patient outcome.

The aim of this prospective study was to assess the value of sequential metabolic FDG PET/CT imaging at baseline and after the second cycle of this three-drug induction chemotherapy followed by CRT, and to compare changes in tumoral FDG uptake with event-free survival (EFS) serving as the gold standard.

Materials and methods

Patients and pathology

Patients with advanced HNSCC, in whom DCF induction chemotherapy followed by concurrent CRT had been validated by a multidisciplinary team, were prospectively included in this study over an 18-month period. The eligibility criteria were as follows: histologically proven HNSCC, advanced stage III/IV disease according to the American Joint Committee on Cancer classification (AJCC) based on the TNM classification [23], adequate biological function, and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 or 1. Patients with a previous history of head and neck cancer or a suspected metastatic disease were not included.

Treatment

Induction chemotherapy

Induction chemotherapy consisted of three cycles of DCF with docetaxel (75 mg/m^2) administered as a 1-h intravenous infusion on day 1 followed by cisplatin (75 mg/m^2) given over 1 h by intravenous infusion on day 1 and then starting the continuous intravenous infusion of 5-FU (750 mg/m^2 per day) from day 1 to day 5. Treatment was administered every 3 weeks (defined as one cycle).

Chemoradiotherapy

Patients who did not have evident progressive disease on conventional clinical inspection and who had adequate biological function underwent CRT within 4 to 7 weeks after completion of the third cycle of DCF. A planning CT scan in the treatment position using a head and neck support and a customized five-point thermoplastic mask down to the shoulders was initially performed in each patient. They were treated using a Clinac 2100CD accelerator (Varian, Palo Alto, CA) with a three-dimensional conformal radiotherapy technique. The total prescribed dose of 66–72 Gy was delivered with standard fractionation (2 Gy, 1.8 Gy/fraction, one daily fraction, five fractions per week) to the primary tumour. No action level imaging protocol was used to reduce set-up errors. A second planning CT scan was performed 3 weeks after the start of treatment to evaluate anatomical changes and weight loss. During the 1st, 4th and 7th weeks of radiotherapy, patients received chemotherapy comprising continuous intravenous infusion of cisplatin (20 mg/m^2) from day 1 to day 5.

Imaging technique

Scans were performed on a Gemini GXL PET/CT scanner (Philips, Eindhoven, The Netherlands). Whole-body PET/CT

imaging was performed 1 h after injection of approximately 370 MBq (5 MBq/kg) of FDG. Standard patient preparation included fasting for at least 4 h and a serum blood glucose level <7 mmol/L before FDG administration. The patients were supine with their neck held in a semirigid headrest. They were allowed to breathe normally during the PET and CT acquisitions.

PET data were acquired in the three-dimensional mode and, for attenuation correction, were also reconstructed using the CT data and a row-action maximum-likelihood iterative algorithm. The Gemini scanner consisted of a six-slice multidetector-row spiral CT scanner with a transverse field of view of 600 mm. The CT parameters used (collimation 6 × 5 mm, tube voltage 120 kV, and effective tube current 100 mAs) are standard for PET/CT studies and permit differentiation between tissues with good spatial resolution while ensuring that the patient does not receive a high radiation dose.

All patients underwent two FDG PET/CT scans. The baseline scan was obtained during initial staging, and had to be acquired within 1 month before the start of induction chemotherapy. For early therapeutic evaluation, an interim FDG PET/CT scan was planned approximately 14 days after the second cycle of DCF.

Images analysis

FDG tumour uptake was quantified using the maximum SUV (SUV_{max}), which was defined as the maximum tumour concentration of FDG divided by the injected dose and corrected for the body weight of the patient. To establish the SUV_{max}, the maximum FDG uptake within the volume of the primary tumour on the PET image was determined. This region was manually drawn. Metabolic tumour response was assessed according to the SUV measurement criteria of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [24]. On the basis of these criteria, the maximal percentage change (Δ SUV_{max}) was used to classify the early metabolic response as complete response (i.e. uptake equivalent to background noise), partial response (i.e. Δ SUV_{max} < -25 %), stable disease (i.e. Δ SUV_{max} \leq -25 % to < +25 %), or progressive disease (i.e. Δ SUV_{max} \geq +25 %). Metabolic response was also defined as a decrease of at least 25 % in SUV_{max}.

Clinical evaluation

For the study of the prognostic value of interim PET/CT, EFS was chosen as the end-point. EFS was defined as the time from diagnosis to the first evidence of progression or recurrence, or to disease-related death. Data were censored at the time of death from other causes or if the patient was free of progression/recurrence at follow-up. Clinical follow-up consisted of a standard head and neck examination including

inspection and palpation of all anatomic head and neck subsites and examination of internal structures using a mirror and a flexible endoscope every 1–3 months and every 2–4 months during, respectively, the 1st and 2nd year after treatment, as recommended by the National Comprehensive Cancer Network, and thoracic radiography each year [25].

Statistics

Patients with a metabolic complete response or partial response according to EORTC criteria were considered as responders (group 1), and patients with metabolic stable disease or progressive disease as nonresponders (group 0). These two groups were used for prognostic analysis. EFS probabilities between group 1 and group 0 were estimated using the Kaplan-Meier method and statistically compared using the log-rank test. *P* values less than 0.05 were considered significant.

Results

Population

Fifteen consecutive patients (14 men, 1 woman; age 57.5 ± 6.2 years, mean ± SD) were included in the study from 1 October 2009 to 31 March 2010. Patient characteristics including age, sex, site of primary tumour, AJCC stage and TNM extension are shown in Table 1. Only 1 of the

Table 1 Patient characteristics (*n* = 15)

Characteristic	Value
Age (year, mean ± SD)	58 ± 6
Sex (male/female), <i>n</i>	14/1
Tumour location, <i>n</i> (%)	
Oral cavity	2 (13)
Oropharynx	6 (40)
Hypopharynx	2 (13)
Larynx	5 (33)
TNM, <i>n</i> (%)	
T1	2 (13)
T2	4 (27)
T3	4 (27)
T4	5 (33)
N0	1 (7)
N1	4 (27)
N2	5 (33)
N3	5 (33)
M0	15 (100)
M1	0 (0)
AJCC stage	
III	4 (27)
IV	11 (73)

15 patients did not receive the third cycle of DCF and curative CRT due to an undeniable clinical progression of disease. All other patients were treated according to the study design, independently of the FDG PET/CT results.

PET/CT

Early FDG PET/CT responses were evaluated 15.8±4.9 days after the end of the second cycle of DCF. The median SUVmax from the baseline FDG PET/CT scan was 10.2 (range from 4.5 to 17.4). The median SUVmax after two cycles of DCF was 2.1 (range from local background uptake to 14.3). According to the EORTC criteria, four patients (27 %) had a complete response (Fig. 1) within two cycles of induction chemotherapy, six (40 %) had a partial response (Fig. 2), four (27 %) had stable disease and one (7 %) had progressive disease. The median Δ SUVmax between the

baseline scan and the scan within two cycles of therapy was -55 % (range from -91 % to +35 %; Fig. 3).

Follow-up

The mean follow-up was 14.3±6.6 months. No patients were lost to follow-up. Two patients (13 %) in the metabolic responder group (group 1) died of causes unrelated to their cancer. Four patients (27 %) in the nonresponder group (group 0) showed recurrence within an average of 9.0±1.6 months. Three of the latter had local recurrence (one in the oral cavity, one in the oropharynx and one in the laryngeal area), and in two associated cervical lymph node extension was confirmed by biopsy, another patient showed lung metastasis. Among the ten metabolic responders (group 1), at the time of this report none had relapsed. The median EFS was 18.9 months (range 3.8–25.3 months) and 10.2 months (range

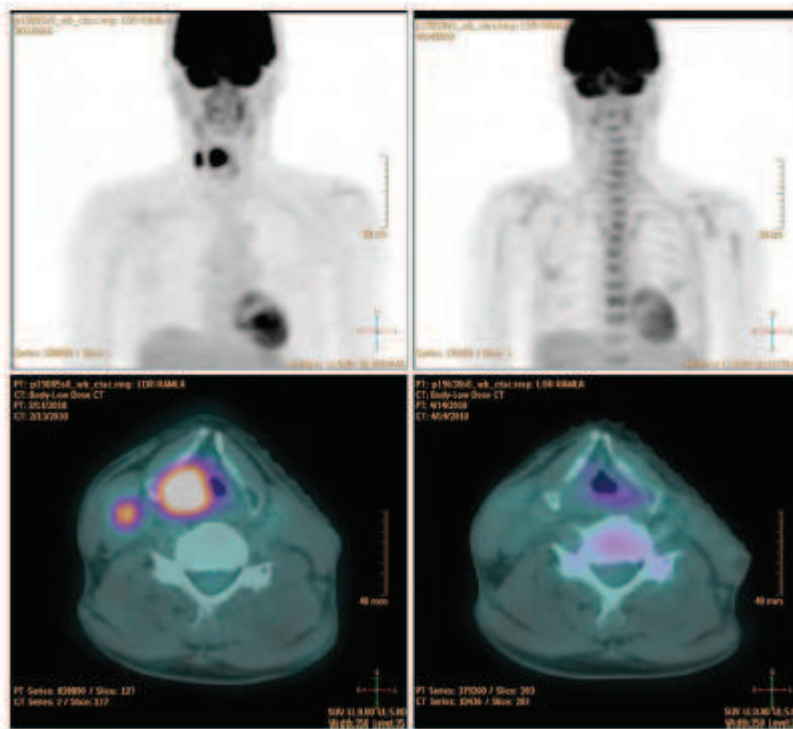


Fig. 1 Maximum intensity projection and transverse FDG PET/CT images before (left) and after (right) two cycles of DCF showing a complete metabolic response in a patient treated for a stage IV (T4 N1 M0) laryngeal HNSCC

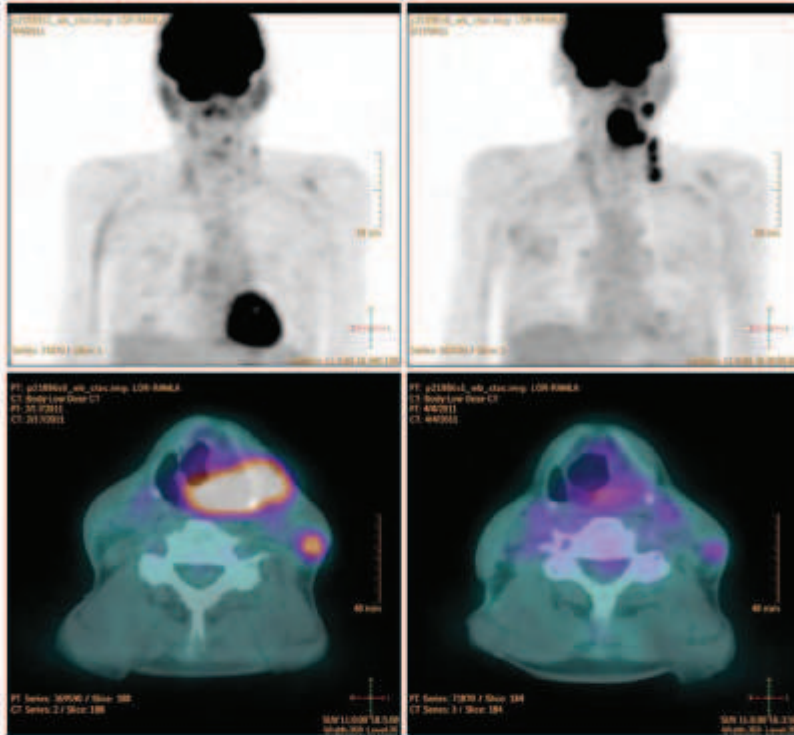


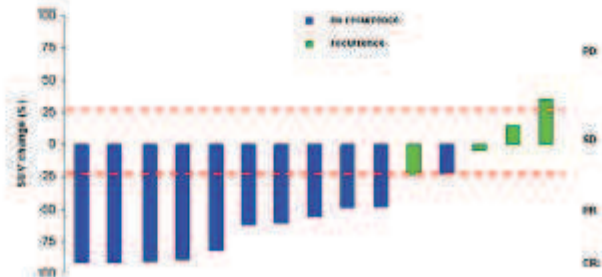
Fig. 2 Maximum intensity projection and transverse FDG PET/CT images before (left) and after (right) two cycles of DCF showing a partial metabolic response (Δ SUVmax -60%) in a patient treated for a stage IV (T4 N2 M0) oropharyngeal HNSCC

7.5–12.7 months) in group 1 and group 0, respectively. The corresponding 1-year EFS rates were 100% and 20%, respectively. The difference in EFS (Fig. 4) between the two groups was statistically significant ($p=0.0014$).

Discussion

This study demonstrated that in patients with locally advanced stage III/IV HNSCC, sequential FDG PET/CT

Fig. 3 Percentage change in SUVmax on FDG PET/CT scans and metabolic responses according to EORTC criteria within two cycles of induction chemotherapy with DCF in relation to disease recurrence (CR complete response, PR partial response, SD stable disease, PD progressive disease)



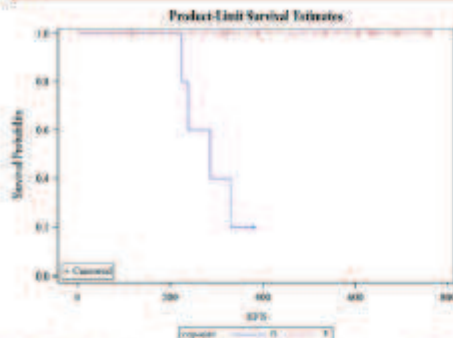


Fig. 4 EFS in days in group 0 (PET nonresponders) and group 1 (PET responders, $p=0.0014$)

allowed early prediction of response to DCF induction chemotherapy preceding curative CRT.

During the last decade, the role of FDG PET/CT in therapy evaluation has increased. Early assessment of treatment response is a challenge for risk-adapted therapy, and interim PET/CT has emerged as a powerful tool to predict treatment outcome, a negative examination could predict a favourable EFS while a positive study could predict a worse prognosis. So, in order to both prolong EFS and reduce treatment-related long-term toxicity, early assessment of therapeutic efficacy is a key issue in considering the benefit of escalation in a nonresponder population or in avoiding unnecessary toxicity and costs of ineffective treatment.

For HNSCC, the most appropriate therapeutic strategies are primarily based on disease stage and site. Usually, patients with locoregionally advanced disease that is surgically unresectable undergo CRT possibly preceded by induction chemotherapy. Initially, this strategy was based on two-drug systemic therapy with cisplatin and fluorouracil. More recently, two randomized trials have shown that the addition of docetaxel to this induction chemotherapy in patients with unresectable HNSCC improves survival [4, 5]. Nevertheless, a significant risk of toxicity and morbidity of this three-agent therapy has been highlighted [26] which raises the question of the cost-utility of this strategy [27, 28]. Administering tailored therapy according to the status of a set of predictive markers would be an ideal situation; however, it is not always done. An alternative is to find a way to predict tumour response earlier with surrogate endpoints than by the conventional wisdom of evaluating tumour response.

Four of our patients (27 %) were considered as complete metabolic responders on FDG PET/CT and none of them showed recurrence during follow up. This result, obtained early in the therapeutic schedule, is concordant with the

findings of Malone et al. but in their study PET/CT was performed 6 weeks after the end of treatment [29]. Among the ten metabolic responder patients, none had relapsed at the time of this report. Excluding the two patients who died of a cause of other than their cancer, the median follow-up in this group was high at 20.2 months given the high recurrence rates in this type of cancer with recurrence usually occurring within 2 years of treatment, particularly in advanced stage III/IV disease [2]. This finding confirms the potential benefits of an invasive therapeutic strategy in these patients.

On the other hand, four of the five patients of in the nonresponder metabolic subgroup (group 0) showed recurrence within an average of 9.0 ± 1.6 months. In these patients, early identification of nonresponders would possibly have avoided ineffective treatment and mainly unnecessary side effects, and costs. Moreover, these patients had potentially lost the opportunity to receive another more effective therapeutic schedule. So three of four patients who showed stable metabolic disease on the interim FDG PET/CT showed recurrence during follow-up, raising the possibility that the third cycle of induction chemotherapy would be ineffective.

The findings of our study confirm previous reports of the predictive information that can be obtained from early changes in glucose metabolism after initiation of chemotherapy [30, 31]. On the interim FDG PET/CT scan, the SUV_{max} in responding lesions had decreased to 72 ± 18 % of the value on the baseline scan, as already shown in another cancer [16]. Response to therapy in solid tumours is currently assessed by measuring the change in tumour size [32], a method that often is not accurate early in the course of chemotherapy. However, the density of viable tumour cells is correlated with FDG uptake. Moreover, it has been shown that cellular sensitivity to chemotherapy precedes a decrease in tumour size [8–10]. This functional information provided by FDG PET/CT is an advantage over morphological imaging that cannot differentiate viable residual mass from necrotic tissue. Therefore, changes in cellular energy metabolism as assessed by FDG PET/CT should be more likely to predict response than changes in tumour size [33].

Recently, various studies have shown the usefulness of FDG PET/CT for the early prediction of therapeutic response in patients with solid cancer [11–18]. In contrast, very few studies have shown the limited predictive value of FDG PET/CT for response assessment in the preoperative treatment of tumours [34]. Using EFS as a surrogate endpoint has often also been chosen in these series, and has been shown to be sometimes sufficient to predict outcome, especially for lymphomas [19–22]. However, to our knowledge, this is the first study of the monitoring of early response to induction chemotherapy with DCF preceding

curative CRT by FDG PET/CT in patients with advanced stage III/IV HNSCC. Nevertheless, early changes in FDG metabolism in cells from a human SCC in response to cisplatin have been demonstrated by Bjuvberg et al., providing new insights into therapeutic assessment and contributing to the discussion on the feasibility of early predictive PET studies in patients with HNSCC [35]. Only one study has investigated the value of performing interim FDG PET/CT during CRT in head and neck cancer but without induction chemotherapy. Thus, Hentschel et al. have shown that early scans at 10 and 20 Gy during therapy are prognostic for locoregional control and overall survival in a prospective trial including 43 patients. They suggest the possibility of a dose adjustment in patients identified early as having a poor prognosis [36].

On the assumption that metabolic changes might steadily increase or decrease after treatment, we used the EORTC recommendations comparing the baseline scan with an interim scan acquired 15.8 ± 4.9 days after the end of the second cycle of chemotherapy. These criteria are considered a standard for therapeutic assessment by PET and have been used as part of early evaluation of different systemic therapies in solid cancer [12–15]. In view of our results, it would be interesting to evaluate an earlier prediction of response after one cycle of DCF. This very early method of assessment of treatment by FDG PET/CT has also been studied, especially for lymphomas [22] and more recently for breast cancers [37, 38]. In solid cancers, a 15 % decrease in SUVmax is considered the cut-off to indicate a response after one cycle of chemotherapy according to the EORTC recommendations [24]. It would also be informative to compare different interpretation criteria, including a concept recently described by Wahl et al. [39]. Their recommendations, called PERCIST (positron emission tomography response criteria in solid tumors), introduced a new semiquantification concept: the standardized uptake value lean (SUL). The SULpeak index is more reproducible than SUVmax because it considers the SUVmean in a spherical volume of interest (VOI) of 1 cm^3 around the pixel with the maximal intensity. However, the disadvantage is that it is necessary to know the patient's lean body mass to establish the SUL and to have contouring software on a console to calculate the peak in VOI. Moreover, EORTC criteria have been validated only for evaluation at the end of treatment. So we consider it essential that the focus is on producing consensus recommendations for early therapeutic assessment in solid cancers without delay in order to standardize practice. For example, initiating workshops to bring together leading experts to discuss and evaluate interpretation criteria for use in daily practice could be interesting as is already often done for lymphoma [40–42].

The limitations of this study include the relatively small number of patients. However, no patients were lost to follow-up and only one (7 %) did not undergo the complete

schedule including the third cycle of DCF and CRT because of evident clinical locoregional progression and morphological metastatic evolution. This was concordant with progression of metabolic disease observed on the interim FDG PET/CT scan. On the other hand, an advantage of this study was that 93 % of patients underwent the same treatment strategy according to the study design, which strengthened the statistical power of the results. Finally, this study suffered from an insufficient decline to compare metabolic response with overall survival.

Conclusion

In patients with advanced inoperable HNSCC, the effectiveness of induction chemotherapy with DCF preceding curative CRT can be evaluated early by FDG PET/CT. Sequential FDG PET/CT scans performed at baseline and after two of the three cycles of this three-drug systemic therapy allowed prediction of EFS. This use of FDG PET/CT findings as a surrogate end-point for predicting therapy response offers improved patient care by individualizing treatment and avoiding ineffective therapy. The choice of a 25 % decrease in SUV after therapy according to EORTC criteria as a threshold for identifying nonresponders and earlier timing of interim FDG PET/CT needs further evaluation in larger prospective studies.

Conflicts of interest: None.

References

1. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:571–8.
2. Leemans CR, Tsiou R, Naam JJ, van der Wal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer*. 1994;73:187–90.
3. Chiola F, Mazzi S, Tridolfi N, Calabrese L, Giugliano G, Antarin M, et al. Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the millennium. *Oral Oncol*. 1999;35:590–6.
4. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Goffin T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1695–704.
5. Posner MR, Herthold DM, Hujman CR, Mukieswicz E, Wingquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357:1705–15.
6. Paul R, Rieda D, Johansson R, Ahonen A, Haaparanta M, Solin O, et al. Scintigraphy with [^{18}F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose of cancer patients. *Nucl Med Biol*. 1986;13:7–12.
7. Bourguet F, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Baquet L, Chaffert B, Corone C, et al. Summary of the standards, options and

- recommendations for the use of positron emission tomography with 2-(18F)fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET scanning) in oncology (2002). *Br J Cancer*. 2003;89:84–91.
8. Ott K, Fink U, Becker K, Stahl A, Dittler HJ, Busch R, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in gastric carcinoma by metabolic imaging: results of a prospective trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:4604–10.
 9. Schelling M, Avril N, Nühlig J, Kahn W, Römer W, Sattler D, et al. Positron emission using [(18)F]fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:1689–95.
 10. Wieder HA, Brähler BL, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, et al. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of oesophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:3000–8.
 11. Avril N, Sassen S, Schmalfeld B, Naeffig J, Rutke S, Weber WA, et al. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:3445–53.
 12. Aukema TS, Kuppen I, Olmos RA, Codrington HE, van Tinteren H, van Pel R, et al. Is 18F-FDG PET/CT useful for the early prediction of histopathologic response to neoadjuvant erlotinib in patients with non-small cell lung cancer? *J Nucl Med*. 2010;51:1344–8.
 13. Byström P, Berglund A, Ganke U, Jacobsson H, Sundin A, Nygren P, et al. Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009;20:1057–61.
 14. Lee DH, Kim SK, Lee HY, Lee SY, Park SH, Kim HY, et al. Early prediction of response to first-line therapy using integrated 18F-FDG PET/CT for patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4:816–21.
 15. Pfor JO, Montemuro M, Orucio MV, Mishiulin O, Luffi F, Benhamer J, et al. Early prediction of response toirinib after irinotecan failure by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with gastro-intestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*. 2009;27:439–45.
 16. Schwart J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Jänicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential 18F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2005;46:1144–50.
 17. Sunaga N, Oriuchi N, Kama K, Yanagihara N, Tomizawa Y, Hinada T, et al. Usefulness of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;59:203–10.
 18. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*. 2007;8:797–805.
 19. Hutchings M, Mikhael NG, Fields PA, Numan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1160–8.
 20. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Bull T, Jankovic J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2006;107:52–9.
 21. Mikhael NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2005;16:1514–23.
 22. Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Farman RR, Atasver T, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2006;107:2678–87.
 23. Head and neck sites. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010:29–62.
 24. Young H, Baum R, Cremers U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertina AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumor response using 18F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. *Eur J Cancer*. 1999;35:1775–82.
 25. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancer, v. 2.2008. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head_and_neck.pdf. Accessed 20 November 20 2008.
 26. Ko HC, Genden EM, Misiakiewicz K, Som PM, Kostakoglu L, Chen CT, et al. Toxicity profile and clinical outcomes in locally advanced head and neck cancer patients treated with induction chemotherapy prior to concurrent chemoradiation. *Oncol Rep*. 2012;27:467–74.
 27. Partian A, Posner MR, Brummer C, Beltran P, Jansen JP. Cost utility of docetaxel as induction chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2009;31:1255–62.
 28. Liberato NL, Rognoni C, Rubrici S, Quagliari S, Marchetti M, Gorla T, et al. Adding docetaxel to cisplatin and fluorouracil in patients with unresectable head and neck cancer: a cost-utility analysis. *Ann Oncol*. 2012;23:1825–32.
 29. Malone JP, Gerber MA, Vamreddy S, Hughes LE, Rao K, Shevin B, et al. Early prediction of response to chemoradiotherapy for head and neck cancer: reliability of restaging with combined positron emission tomography and computed tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:1119–25.
 30. Weber WA, Petersen V, Schmidt B, Tyndale-Hines L, Link T, Peschel C, et al. Positron emission tomography in non-small-cell lung cancer: prediction of response to chemotherapy by quantitative assessment of glucose use. *J Clin Oncol*. 2003;21:2651–7.
 31. Smith IC, Welch AK, Hutchison AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:1676–88.
 32. Thomase P, Arbak SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205–16.
 33. Bonardi G, Vedrine L, Aupoe O, Gontier E, Le Garlanterez P, Sorat M, et al. Evaluation of therapies in oncology by positron emission tomography: towards therapeutical personalization. *Bull Cancer*. 2009;96:213–26.
 34. Klauer B, Nitsche E, Schuller JC, Köhede D, Widmer L, Balmer-Majno S, et al. Limited predictive value of FDG-PET for response assessment in the preoperative treatment of esophageal cancer: results of a prospective multi-center trial (SAKK 75/02). *Onkologie*. 2009;32:724–30.
 35. Bjurberg M, Henriksson E, Brun E, Ekblad L, Ohlsson T, Brun A, et al. Early changes in 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose metabolism in squamous-cell carcinoma during chemotherapy in vivo and in vitro. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009;24:327–32.
 36. Hentschel M, Appold S, Schreiber A, Abolmadi N, Abranyak A, Dörr W, et al. Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:1203–11.
 37. Humber O, Bernold-Riedinger A, Riedinger JM, Coudert B, Arnold I, Cochet A, et al. Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes. *Ann Oncol*. 2012. doi:10.1093/annonc/mdf071.

38. Bernolo-Riedinger A, Touzey C, Riedinger JM, Toubeau M, Couden B, Arnould L, et al. ^{18}F -FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1915–24.
39. Wahl RL, Jacene H, Kasamon N, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50:122–50.
40. Meignan M, Gallamini A, Haiou C. Report on the First International Workshop on Interim PET/Scan in lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:1257–60.
41. Meignan M, Gallamini A, Haiou C, Polliack A. Report on the Second international Workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in Menton, France, 8–9 April 2010. *Leuk Lymphoma*. 2010;51:2171–80.
42. Meignan M, Gallamini A, Im E, Barrington S, Haiou C, Polliack A. Report on the Third international Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26–27 September 2011 and Menton 2011 Consensus. *Leuk Lymphoma*. 2012. doi:10.3109/10428194.2012.677535.

Prognostic value of volumetric parameters measured by ^{18}F -FDG PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma

Roman Abgral · Nathalie Kemmatis · Philippe Robin · Pierre-Yves Le Roux · David Bourhis · Xavier Palard · Jean Rousset · Gérard Valette · Rémi Marianowski · Pierre-Yves Salaün

Received: 30 May 2013 / Accepted: 14 October 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Purpose The objective of this study was to investigate the value of metabolic tumour volume (MTV) assessed with ^{18}F -FDG PET/CT in predicting event-free survival (EFS) and overall survival (OS) in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC), and particularly to compare it with more conventional parameters such as maximum standardized uptake value (SUVmax).

Methods Patients referred to our department for ^{18}F -FDG PET/CT for staging of HNSCC were prospectively included between February 2009 and March 2011. Each patient was scanned using a Philips Gemini PET/CT system at 1 h after injection. The MTV was calculated semiautomatically for the primary site using methods based on SUV with various thresholds: 3-D contour around voxels equal to or greater than 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5 and 7.0 times SUV, or more than 30 %, 40 % and 50 % of SUVmax. ROC analysis was used to test the statistical significance of the differences among the calculated MTVs. EFS and OS were determined using the Kaplan-Meier method and compared with MTV in univariate and multivariate analyses, including the usual prognostic factors: age, sex, primary site, treatment, SCC

histologic grade, AJCC stage, TNM classification, tumour SUVmax and SUVpeak.

Results The study included 80 consecutive patients (70 men, 10 women; mean age 62.4 ± 9.0 years). ROC analysis revealed that pretreatment MTV using a threshold of 5.0 times SUV (MTV5.0) was the best parameter to predict recurrence and death after treatment. In univariate analysis, MTV5.0 >4.9 ml was predictive of poor EFS ($p < 0.0001$) and poor OS ($p < 0.0001$). In multivariate, MTV5.0 persisted as an independent predictive factor for EFS ($p = 0.011$) and OS ($p = 0.010$), while SUVmax became nonsignificant ($p = 0.277$ for EFS, $p = 0.975$ for OS).

Conclusion Our results suggest that MTV measured by ^{18}F -FDG PET/CT has independent prognostic value of in patients with HNSCC, stronger than SUVmax.

Keywords Head and neck squamous cell carcinoma · Positron emission tomography · ^{18}F -Fluorodeoxyglucose · Metabolic tumour volume · Prognosis

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the fifth most common malignancy worldwide [1]. There are many challenges in the diagnosis and therapy of patients with head and neck tumours. Their disease course is often complicated by recurrent disease, regional lymphatic spread, synchronous primary tumours, and distant metastases. Although there are aggressive combined modality treatment regimens, there remains a high rate (up to 40 %) of locoregional recurrence [2]. Moreover, two-thirds of locoregional recurrences and lymph node metastases occur within the first 2 years [3]. However, these recurrences are still often underdiagnosed as evidenced

R. Abgral · N. Kemmatis · P. Robin · P.-Y. Le Roux · D. Bourhis · X. Palard · P.-Y. Salaün (✉)
Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Brest,
Boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest, France
e-mail: pierre-yves.salaun@chu-brest.fr

J. Rousset
Department of Radiology, Military Hospital of Brest, Brest, France

G. Valette · R. Marianowski
Department of Head and Neck Surgery, University Hospital of Brest,
Brest, France

Published online: 07 November 2013

Springer

by the results of two studies reporting a 30 % rate of occult relapse in asymptomatic patients 1 year after treatment [4, 5]. Traditional clinical prognostic factors are tumour size/stage, lymph node involvement, and anatomic subsite. Indeed, in oropharyngeal SCC, 5-year overall survival (OS) is 65 % and 21 % in patients with T2 and T4b stage, respectively. In oral cavity SCC, the presence of lymph node involvement reduces the 5-year OS from 80 % to 50 %, particularly when lymph node capsular involvement is present [6]. Despite careful evaluation of these clinical factors, it is difficult to reliably predict the outcome after selected treatment [7]. Identification of novel pretreatment factors capable of predicting patient outcome is thus of great interest. Patients whose prognosis are likely to be unfavourable with conventional approaches might be selected for alternative strategies. This may involve moving away from single modality therapy to multidisciplinary approaches, either by intensifying radiochemotherapy schedules, or by adding innovative biologic agents.

^{18}F -FDG PET/CT is a medical imaging technique based on the study of glucidic metabolism of tumour cells [8]. During the last decade, it has emerged as an essential imaging tool in the field of oncology, not only for diagnosis but also for prognostic and therapeutic evaluation [9, 10]. Concerning HNSCC disease, there have been many studies investigating the prognostic value of FDG PET/CT. In fact, maximum SUV (SUV_{max}), a semi-quantitative measure of tumoral uptake, is a predictor of survival, regardless of the size and stage of the tumour but without a real cut-off set, varying between 4 and 10 according to previous studies [11, 12]. For example, in our department we have shown in a cohort of 89 patients that for both disease-free survival and OS a tumour SUV_{max} value of 7 is the best cut-off [13].

Recently, metabolic tumour volume (MTV) defined as the volume of FDG activity in a tumour assessed by automated volume of interest (VOI) delineation has been proposed as a new quantitative PET index. Indeed, MTV has been reported as an additional diagnostic [14] and prognostic imaging biomarker in various solid cancers [15]. A large MTV has been already suggested as a poor prognostic factor for lung cancer, oesophageal carcinoma and epithelial ovarian cancer [16–20], and even seems a better predictor of survival than SUV_{max} [16, 17]. Some studies have focused on this novel FDG PET/CT application in HNSCC [21–28], but the method of volume segmentation has not been clearly stated. To the best of our knowledge, few of these retrospective studies have compared the MTV obtained according to several different segmentation methods with multiple SUV thresholds, as it was recently reported for non-small-cell lung cancer [29].

So the aim of this study was to prospectively determine MTV measured by ^{18}F -FDG PET/CT with two different segmentation SUV-based methods with various thresholds and to evaluate its significance as an independent prognostic factor for predicting event-free survival (EFS) and OS in comparison with more commonly used prognostic factors in patients with HNSCC.

Materials and methods

Patients and pathology

Patients referred for ^{18}F -FDG PET/CT at initial staging of a histologically proven HNSCC at the Department of Nuclear Medicine of the University Hospital of Brest between February 2009 and March 2011 were prospectively included. Patients with a previous history of recurrence or suspected metastatic disease or suspicion of secondary cancer at initial evaluation of the disease were excluded.

Imaging technique

Scans were performed on a Gemini GXL PET/CT scanner (Philips, Eindhoven, The Netherlands). PET/CT imaging was performed 1 h after injection of approximately 370 MBq (5 MBq/kg) of ^{18}F -FDG. Standard patient preparation consisted of a fast of at least 4 h and a serum blood glucose level of <7 mmol/l before ^{18}F -FDG administration. The patients were supine with their neck supported in a semirigid headrest. They were allowed to breath normally during the PET and CT acquisitions.

PET data were acquired in the 3-D mode and, for attenuation correction, were also reconstructed using CT data and a row-action maximum-likelihood iterative algorithm. The Gemini scanner consists of a six-slice multidetector-row spiral CT scanner with a transverse field of view of 600 mm. The CT parameters (collimation 6 × 5 mm, tube voltage 120 kV, and effective tube current 100 mAs) are standard for PET/CT studies and permit differentiation between tissues with good spatial resolution while ensuring that the patient does not receive a high radiation dose.

PET/CT parameter measurement

^{18}F -FDG PET/CT datasets were evaluated blindly by an experienced nuclear medicine physician without prior knowledge of the clinical history or the results of other imaging studies.

Tumour uptake

FDG uptake was determined from SUVs calculated from the following expression:

$$\text{SUV} = \frac{\text{tissue radioactivity concentration (kBq/mL)}}{\text{injected dose (kBq/patient weight (g))}}$$

SUV_{max} and SUV_{peak}, corresponding to the highest possible mean value of a 1 cm³ spherical VOI positioned within the tumour, were recorded for each primary site.

Metabolic tumour volume

The MTV was defined as the summed volume in millilitres including the primary tumour and was measured using a semi-automated contouring program on a Syngo workstation (Siemens, Erlangen, Germany). Different MTVs were obtained using SUV-based methods for each tumour using an absolute and a relative threshold method. For the absolute threshold method, 3-D contours around voxels equal to or greater than absolute values of 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5 and 7.0 times SUV were applied, and for the relative threshold method, 3-D contours around voxels equal to or greater than 30 %, 40 % and 50 % of SUVmax were applied.

Clinical evaluation

Clinical data, including sex, tumour location, SCC histologic grade, treatment and initial pathologic stage according to the American Joint Committee on Cancer classification (AJCC) [30] and World Health Organization (WHO) [31] were recorded. Patients were treated in accordance with standard guidelines of the French Society of Cervico-facial Oncology, after multidisciplinary board approval. Patients were clinically followed-up for at least 12 months to calculate EFS and OS. Clinical follow-up consisted of a standard head and neck examination including inspection and palpation of all anatomic head and neck subsites and examination of internal structures using a mirror and a flexible endoscope every 1–3 months and every 2–4 months, respectively, during the first and second year after treatment, as recommended by the National Comprehensive Cancer Network, and radiography of the thorax each year [32]. EFS was defined as the time from diagnosis to disease progression, relapse, or death. OS was defined as the time from diagnosis to death.

Statistics

Receiver-operating characteristic (ROC) curve analysis was used to test the statistical significance of the differences among the multiple volumetric parameters calculated using the various SUV-based cut-off values. The area under the ROC curve (AUC) and the diagnostic accuracy for recurrence and death were used to select the best method.

OS and EFS were chosen as endpoints to evaluate prognosis. Univariate analysis was first performed to test the significance of the following factors: age, sex, AJCC stage, TNM classification, SCC histologic grade, tumour location, treatment, SUVmax, SUVpeak and MTV. The Kaplan-Meier method was used to estimate EFS and OS probabilities. A log-rank test was used to compare survival distributions. Multivariate analysis using the Cox proportional hazards model was then performed to assess the potential independent effect of MTV, after adjusting for the effect of other relevant variables. Significance level of *p*-values

was 0.05. All statistics were determined using XLSTAT-Life software (Addinsoft, Paris, France).

Results

Population

The study included 80 patients (70 men, 10 women; mean age ± SD 62.4 ± 9.0 years, median 61.3 years, range 46.4–80.9 years, at the time of diagnosis). Patient characteristics including age, sex, site of primary tumour, SCC histologic grade, AJCC stage,

Table 1 Characteristics of patients

Characteristic	No. of patients (n = 80)
Age (years), mean ± SD	62.4 ± 9.0
Sex (male/female), n	70/10
Tumour location, n (%)	
Oral cavity	20 (25)
Oropharynx	27 (34)
Hypopharynx	10 (13)
Larynx	23 (29)
SCC histologic grade, n (%)	
Well differentiated	47 (59)
Moderately differentiated	14 (18)
Poorly differentiated	1 (1)
Not reported	18 (23)
AJCC stage, n (%)	
I	11 (14)
II	7 (9)
III	18 (23)
IV	44 (55)
TNM classification, n (%)	
T1	14 (18)
T2	21 (26)
T3	19 (24)
T4	26 (33)
N0	34 (43)
N1	17 (21)
N2	24 (30)
N3	5 (6)
M0	80 (100)
M1	0 (0)
Treatment, n (%)	
Surgery alone	16 (20)
Radiotherapy alone	5 (6)
Chemotherapy alone	7 (9)
Chemoradiotherapy	31 (39)
Adjuvant treatment + surgery	21 (25)
Lost to follow-up	3 (4)

TNM classification and treatment are presented in Table 1. FDG PET/CT scans were performed at an average of 16.6±8.4 days before the start of treatment. Mean SUVmax and SUVpeak were respectively 9.5±5.6 and 7.7±4.7.

Follow-up

Mean follow-up ± SD was 51.2±27.1 months. Three patients (4 %) were lost to follow-up, 42 Forty-two patients (53 %) showed a local recurrent disease or distant metastases with a mean delay of 8.9±4.7 months (median 225 days, range 44 – 735 days), and 33 patients (41 %) died during the follow-up period secondary to their head and neck cancer with a mean delay of 11.9±5.9 months (median 358 days, range 44 – 720 days).

Metabolic tumour volumes

According to the ROC analysis results, and combining AUC, accuracy and *p*-values, MTV using a threshold of 5.0 times SUV (MTV5.0) yielded the best prediction of recurrence and death. Figures 1 and 2 shows ROC analysis curves illustrating the values of MTV5.0 for predicting recurrence and death, respectively. When using MTV5.0 >4.86 ml to predict recurrence, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 61.5 %, 88.6 %, 86.7 %, 66.0 % and 74.0 %, respectively. When using MTV5.0 >4.86 ml to predict death, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 66.7 %, 81.8 %, 73.3 %, 76.6 % and 75.3 %, respectively.

The proportions of MTV5.0 >4.86 ml in the T1, T2, T3 and T4 groups were respectively 7 %, 5 %, 42 % and 73 %.

Retrospective analysis using Fisher's test showed a significant correlation between tumour size (T classification) and MTV5.0 value (*p* < 0.001).

Figure 3 shows different volumes delineated on a hypopharyngeal tumour.

Univariate analysis

Table 2 shows the factors associated with EFS and OS in the univariate analysis, including MTV5.0. There was a significant difference for predicting EFS (*p* < 0.0001) between the high MTV5.0 group (>4.86 ml) and low MTV5.0 group (≤4.86 ml, Fig. 4). The estimated 2-year EFS was 67 % (95 % CI 53 – 81 %) and 12 % (95 % CI 0 – 24 %) in patients with in the low MTV5.0 group and high MTV group, respectively. There was a significant difference for predicting OS (*p* < 0.0001) between the high MTV5.0 group and the low MTV5.0 group (Fig. 5). The estimated 2-year OS was 73 % (95 % CI 59 – 87 %) and 22 % (95 % CI 6 – 38 %) in patients in the low MTV5.0 group and the high MTV5.0 group, respectively.

Multivariate analysis

All prognostic factors with significance in the univariate analysis were included in the multivariate model to evaluate their interaction and joint effect on EFS and OS. These parameters and the significance of the obtained estimators are presented in Tables 3 and 4. The adjusted Cox proportional hazards regression model revealed that both age and MTV5.0 were independently correlated with EFS (*p* = 0.011) and OS (*p* = 0.010). SUVmax and SUVpeak were not correlated with EFS

Fig. 1 ROC curve using MTV5.0 to predict EFS

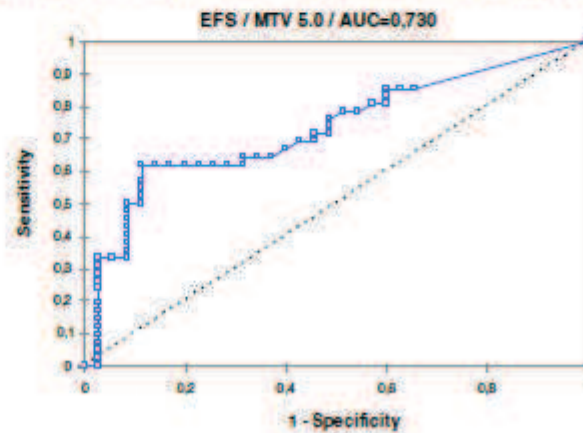
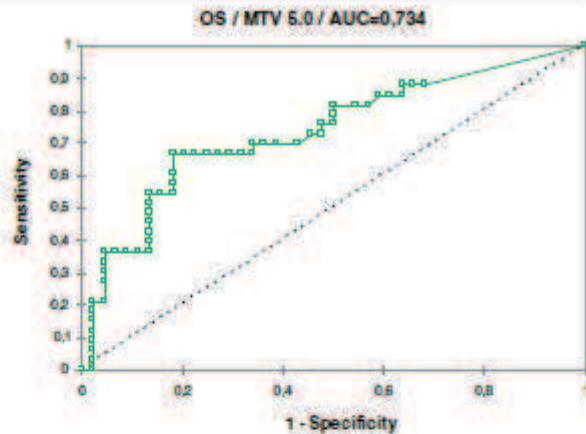


Fig. 2 ROC curve using MTV5.0 to predict OS



($p=0.277$ and $p=0.188$, respectively) or OS ($p=0.975$ and $p=0.182$, respectively).

Discussion

HNSCC show a high rate of locoregional recurrence [2]. Moreover, two-thirds of locoregional recurrences and lymph node metastases occur within the first 2 years [3]. Fewer than 50% of patients survive more than 5 years from diagnosis [6]. With such a background, it seems clinically important to identify a subgroup of patients with a poor prognosis who may benefit from aggressive therapy aiming to improve their

survival. Such a subgroup may also benefit from close monitoring with ^{18}F -FDG PET/CT whose accuracy in the diagnosis of occult recurrences has been proven [4, 5].

Several studies have demonstrated that high SUVmax of the primary tumour is correlated with worse local control and poor survival rates in patients with HNSCC and such patients should be considered for a more aggressive treatment approach [11, 12]. On the contrary, some studies have not confirmed that tumoral SUVmax is a significant factor predicting clinical outcome in patients with pharyngeal cancer [22, 27]. In our results, SUVmax as well as SUVpeak of the tumour were not independent predictive indicators of survival in the multivariate analysis. Similarly, Choi et al. found that

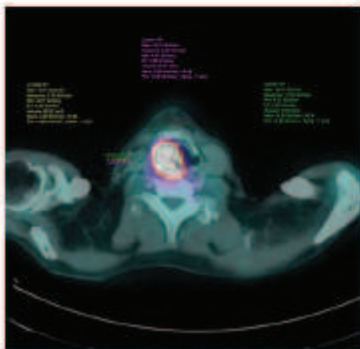


Fig. 3 Maximum intensity projection and axial PET/CT images showing examples of MTVs delineated with a semi-automated contouring program on a Syngo workstation (Siemens, Erlangen, Germany): MTV3.0,

MTV5.0 and MTV50%. This patient with a hypopharyngeal SCC stage IV tumour (T4 N0 M0) had a MTV5.0 of 20.67 ml, and showed relapse 9 months after diagnosis

Table 2 Univariate survival analysis

Variable	EFS (p-value)	OS (p-value)
Age	0.002*	0.001*
Sex	0.884	0.851
Tumour location	0.677	0.998
SCC histologic grade	0.381	0.771
AJCC staging	0.008*	0.073
TNM classification		
T1/2 vs T3/4	0.001*	0.007*
N0/1 vs N2/3	0.0004*	0.002*
Treatment	0.052	0.171
MTV5.0		
<4.9 vs. >4.9 ml	<0.0001*	<0.0001*
SUVmax		
≤7.3 vs. >7.3	0.0001*	0.0004*
SUVpeak		
≤6.4 vs. >6.4	<0.0001*	0.001*

higher SUVpeak (>6.2) of tumour tissue is not significantly associated with a higher EFS ($p=0.721$) or OS ($p=0.238$) [23]. Furthermore, we note that SUVpeak is mainly used for treatment response, and its prognostic value has not really been evaluated [33]. According to SUVmax, as mentioned above, the optimum cut-off value for predicting survival has not been established, varying between 4 and 10 in different studies [11, 12]. So it seems important to search for more relevant prognostic indicators than SUVmax or SUVpeak. A

study by Higgins et al. suggested that SUVmean may be useful as a predictive factor for disease-free survival [34]. Furthermore, our team has already considered the possibility of using various SUVmax ratios such as tumour/liver or tumour/blood activities, which have proved interesting [13].

Because of the good correlation between MTV and gross tumour volume (GTV) segmentation in radiotherapy assessed by other imaging tools such as CT, we can expect that MTV will be another important factor to be considered in the management of HNSCC. Thus, Schwartz et al. found that FDG PET was the most accurate modality for delineating tumour volume in a study comparing CT, MRI and 18 F-FDG PET/CT for measurement of tumour volume in pharyngolaryngeal SCC, with the results validated by surgical specimens [35].

Our results showed that in a multivariate analysis MTV >4.86 ml using an absolute SUV threshold of 5.0 was a significant independent predictor of a poor EFS (HR 6.2, $p=0.011$) and OS (HR 17.3, $p=0.010$). There have been a few reports of MTV as an independent prognostic factor in the treatment of HNSCCs, compared with the many studies of GTV performed using CT or MRI. In the study by Lim et al. in 176 patients with oropharyngeal HNSCC undergoing definitive radiation therapy with concurrent chemotherapy, univariate analysis showed a significant relationship between MTV and local treatment failure (HR 2.4, $p=0.005$) and OS (HR 1.8, $p<0.001$) [26]. Furthermore, Seol et al. found that MTV 9.3 ml or higher was significantly associated with an increased risk of relapse or death in 59 patients with HNSCC treated by chemoradiotherapy [28]. Moreover, a similar study of MTV in head and neck cancer, indicated that MTV >40 ml was a

Fig. 4 Kaplan-Meier curves for EFS of two groups according to the optimal cut-off value of MTV5.0 ($p<0.0001$)

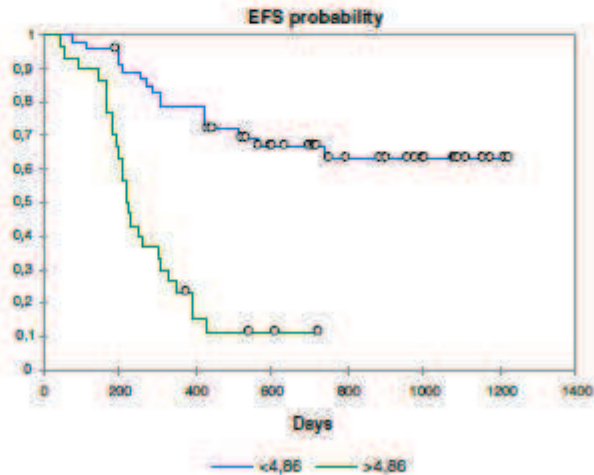
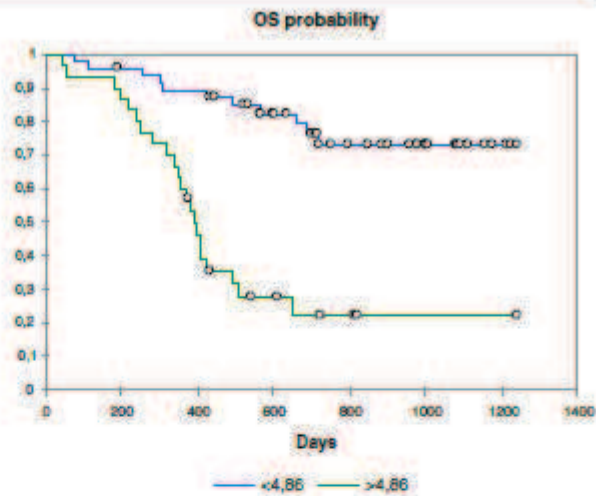


Fig. 5 Kaplan-Meier curves for OS according to the optimal cut-off of MTV5.0 ($p < 0.0001$)



predictive factor for disease-free survival in a cohort of 62 patients [27]. In these two studies, the MTV regions were defined on the pretreatment PET/CT images using a fixed SUV of >2.5 . This high difference in MTV using the same segmentation method can be explained by the fact that Chang et al. [27] included in their study 63 patients with nasopharyngeal cancer, which corresponded histopathologically to undifferentiated carcinoma recognized as having more ^{18}F -FDG avid lesions. In contrast, La et al. used a threshold intensity value of 50 % of tumour SUVmax and found that

MTV >17.4 ml was an adverse factor for recurrence and death in 85 patients treated for pharyngeal cancer [22].

Our results logically found a high proportion of tumours with MTV >4.86 mL among patients with large tumours, such as T4 lesions (73 %). Moreover, retrospective analysis showed a significant statistical correlation between tumour size and MTV5.0 value ($p < 0.001$). Tumour size has long been recognized as a prognostic factor in HNSCC [6]. But in this study, neither AJCC stage nor TN classification was an independent predictive factor for survival in multivariate analysis, in

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of EFS

Variable	HR	95 % CI	<i>p</i> -value
Age			
>61 years	0.468	0.241–0.906	0.024*
AJCC staging			
Stage IV	0.592	0.093–3.786	0.580
T classification			
T3/4	1.058	0.337–3.322	0.924
N classification			
N2/3	1.722	0.719–4.125	0.223
MTV 5.0			
≥ 4.9 ml	6.18	1.517–25.169	0.011*
SUVmax			
>7.3	3.263	0.520–9.859	0.277
SUVpeak			
≥ 6.4	0.333	0.065–1.712	0.188

Table 4 Multivariate Cox regression analysis of OS

Variable	OS		
	HR	95 % CI	<i>p</i> -value
Age			
>61 years	0.367	0.163–0.824	0.015*
T classification			
T3/4	0.706	0.204–2.427	0.578
N classification			
N2/3	2.127	0.968–4.674	0.060
MTV 5.0			
≥ 4.9 ml	17.285	1.957–152.642	0.010*
SUVmax			
>7.3	1.022	0.265–3.946	0.975
SUVpeak			
≥ 6.4	0.301	0.051–1.759	0.182

contrast to MTV5.0. This confirms our hypothesis that in addition to its morphology, a tumour's MTV has to be considered for prognostic analysis.

To the best of our knowledge, our study is the only one in which MTV determined with so many thresholds using different segmentation SUV-based methods has been studied. Kao et al. used four segmentation methods and found that MTV2.5 >13.6 ml achieved the best predictive value for poor disease-free survival of pharyngeal cancer treated by definitive chemoradiotherapy [25]. In contrast, Moon et al. did not find that MTV based on an isocontour at SUVs over 2.5, 3.0, 3.5 or 4.0 was correlated with OS in 69 patients with SCC of the tonsil [24].

The current study had some limitations. Firstly, we did not measure overall tumour burden, including the primary lesion and lymph node metastasis, which might have provided a more accurate prognosis. In this study, only the MTV primary site was evaluated because its measurement is simple and applicable in routine clinical practice, and even if metastatic lymph nodes are adjacent but not completely contiguous to the primary tumour, it is still possible to correctly segment the lesion. Secondly, we did not evaluate the adaptive threshold method based on signal-to-background or the gradient-based method which have been shown to add value to clinical staging of oral cavity and oropharyngeal SCC [14], and among various PET segmentation methods the gradient-based technique provided the best estimate of the true tumour volume in non-small-cell lung cancer [36]. However, this type of method is more tedious and requires preliminary calibration of the machine. Other limitations include the heterogeneity of the primary tumour sites, the high proportion of advanced stages, and the nonuniform treatment regimens. Fourthly, the human papilloma virus (HPV) status of the oral cavity and oropharyngeal lesions was not determined. Recent literature suggests that HPV/p16 is an effective prognostic factor for SCC at these locations [37]. For example, Tang et al. showed that MTV predicted progression-free survival (HR 4.23; $p < 0.0001$) and OS (HR 3.21; $p = 0.0029$) in patients with HPV/p16-positive oropharyngeal cancer [19]. But, at the start of our study, HPV/p16 status was not determined routinely in our institution. Despite these limitations, we obtained highly significant results demonstrating that MTV is an independent prognostic factor in patients with HNSCC.

Recently, Chu et al. introduced the concept of MTV velocity, which corresponds to the metabolic tumour increase over time in patients who have received two pretreatment ^{18}F -FDG PET/CT scans. They demonstrated that primary tumour velocity predicts disease progression (HR 2.94; $p = 0.001$) and OS (HR 1.85; $p = 0.03$) [21]. This concept of MTV velocity should be explored in further studies but the performance of two PET scans is ethically unacceptable. Nevertheless, we have previously suggested that the tumour retention index of FDG measured by dual time-point ^{18}F -FDG PET/CT is a

predictive factor for EFS independent of more commonly used prognostic factors [38]. And a large retention index has also been reported to be a poor prognostic factor for survival in other solid cancers, such as non-small-cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma [39, 40]. Thus based on these data, calculating the difference in MTV between a whole-body acquisition and a delayed cervical step on a pretreatment dual time-point PET/CT scan could be a future approach.

Conclusion

Our results suggest that pretreatment MTV measured by ^{18}F -FDG PET/CT can be used as an independent predictive factor for EFS and OS with higher prognostic value than SUV_{max}. Patients with MTV5.0 value greater than 4.86 ml should be considered for a more aggressive treatment approach or close monitoring.

Conflicts of Interest None.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani F. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74–108.
2. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:571–8.
3. Leeman CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Wal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer*. 1994;73:187–90.
4. Salatin PY, Abgral R, Querellou S, Couturier O, Valente G, Bizis Y, et al. Does ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve recurrence detection in patients cured of head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow up? *Head Neck*. 2007;29:1115–20.
5. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Fennec A, Moisanowiki K, et al. Does ^{18}F -FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med*. 2009;50:24–9.
6. Cojocaru OM, Huguet F, Lefevre M, Péné S. Prognostic and predictive factors in head-and-neck cancer. *Bull Cancer*. 2009;96:369–78.
7. Chien F, Mauri S, Tsalikis N, Calabrese L, Giugliano G, Anzani M, et al. Surfing prognostic factors in head and neck cancer at the millennium. *Oral Oncol*. 1999;55:590–6.
8. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (^{18}F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*. 1979;6:371–88.
9. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of ^{18}F -FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49:480–508.
10. Bourguet F, Blanc-Vincent MF, Bomeu A, Boquet L, Chaffier B, Corone C, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with

- 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology (2002). *Br J Cancer*. 2003;89:84-91.
11. Halfpenny W, Hein SE, Blassoni L, Maisey MN, Sherman JA, McGuirk M. FDG-PET: A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 2002;86:512-6.
 12. Allal AS, Dulguerov P, Aliaoui M, Haengeli CA, El-Ghazi A, Lehmann W, et al. Standardized uptake value of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:1398-404.
 13. Querleu S, Abgrin R, Le Roux PY, Nowak E, Valette G, Potard G, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012;34:462-8.
 14. Dibble BH, Alvarez AC, Truong MT, Mercier G, Cook EF, Subramaniam RM. 18F-FDG metabolic tumor volume and total lesion glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. *J Nucl Med*. 2012;53:799-15.
 15. Moon SH, Hyun SH, Choi JY. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients. *Korean J Radiol*. 2013;14:1-12.
 16. Zhu D, Ma T, Niu Z, Zheng J, Han A, Zhao S, et al. Prognostic significance of metabolic parameters measured by (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;73:332-7.
 17. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with oropharyngeal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:115-22.
 18. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1966-72.
 19. Tang C, Murphy JD, Khong B, La TH, Kong C, Fischheim ND, et al. Validation that metabolic tumor volume predicts outcome in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:1514-20.
 20. Van de Wiele C, Kruse V, Smets P, Sathkuge M, Maes A. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:290-300.
 21. Chu KK, Murphy JD, La TH, Krakow TE, Igarashi A, Graves EE, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and velocity in predicting head-and-neck cancer outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:1521-7.
 22. La TH, Fillion EJ, Turnbull BB, Chu JN, Lee P, Nguyen K, et al. Metabolic tumor volume predicts for recurrence and death in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:1335-41.
 23. Choi KH, Yoo LR, Han EJ, Kim YS, Kim GW, Na SA, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT in locally advanced head and neck squamous cell carcinomas treated by surgery. *Nucl Med Mol Imaging*. 2011;47:45-51.
 24. Moon SH, Choi JY, Lee HJ, Son YI, Baek CH, Ahn YG, et al. Prognostic value of 18F-FDG PET/CT in patients with squamous cell carcinoma of the tonsil: comparison of volume-based metabolic parameters. *Head Neck*. 2013;35:15-22.
 25. Kao CH, Lin SC, Hsieh TC, Yen KY, Yang SN, Wang YC, et al. Use of pretreatment metabolic tumor volumes to predict the outcome of pharyngeal cancer treated by definitive radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1297-305.
 26. Lim R, Eaton A, Lee NY, Setton J, Olini N, Rao S, et al. 18F-FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Nucl Med*. 2012;53:1506-13.
 27. Chung MK, Jeong HS, Park SG, Jang JY, Son YI, Choi JY, et al. Metabolic tumor volume of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography predicts short-term outcome to radiotherapy with or without chemotherapy in pharyngeal cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15:5861-8.
 28. Seol YM, Kwon YM, Kwon BR, Choi YJ, Shin HD, Chung JS, et al. Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with head and neck cancer treated by chemo-radiation therapy. *Acta Oncol*. 2010;49:201-8.
 29. Kim K, Kim SJ, Kim IJ, Kim YS, Pak K, Kim H. Prognostic value of volumetric parameters measured by F-18 FDG PET/CT in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2012;33:613-20.
 30. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 29-62.
 31. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 7th ed. New York: Wiley-Liss; 2009.
 32. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers, V.2.2008. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_guidelines.asp. Accessed 20 Nov 2008.
 33. Vandierhoeck M, Ferlan SB, Jaraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response. *J Nucl Med*. 2012;53:4-11.
 34. Higgins KA, Hoang JK, Koch MC, Chino J, Yoo DS, Turfington TG, et al. Analysis of pretreatment FDG-PET SUV parameters in head-and-neck cancer: tumor SUV/mean has superior prognostic value. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:548-53.
 35. Schwartz DL, Ford E, Rajendran J, Yueh B, Cohen MD, Virgin J, et al. FDG-PET/CT imaging for pre-radiotherapy staging of head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:329-36.
 36. Wanet M, Lee JA, Weynand B, de Baat M, Ponziet A, Lacomis V, et al. Gradient-based delineation of the primary GTV on FDG-PET in non-small cell lung cancer: a comparison with threshold-based approaches, CT and surgical specimens. *Radiother Oncol*. 2011;98:117-25.
 37. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:24-35.
 38. Abgrin R, Le Roux PY, Rousset J, Querleu S, Valette G, Nowak E, et al. Prognostic value of dual time point 18F-FDG PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nucl Med Commun*. 2013;34:551-6.
 39. Satoh Y, Nambu A, Onishi H, Sawada E, Tominaga I, Kuriyama K, et al. Value of dual time point F-18 FDG-PET/CT imaging for the evaluation of prognosis and risk factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Radiol*. 2012;81:3530-4.
 40. Abe Y, Tamura K, Sakata I, Ishida J, Onishi Y, Tamura A, et al. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Oncol Rep*. 2012;27:333-8.

Original article

Prognostic value of dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma

Ronan Abgral^a, Pierre-Yves Le Roux^a, Jean Rousset^d, Solène Querellou^a,
Gérald Valette^b, Emmanuel Nowak^c, Alexandre Turzo^a, Valentin Tissot^a,
Rémi Marianowski^b and Pierre-Yves Salaün^a

Objective The objective of this study was to investigate the independent prognostic value of dual-time-point ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC).

Methods Patients referred to our department to undergo ^{18}F -FDG PET-CT for staging of HNSCC were prospectively included. Each patient was scanned using a Philips Gemini PET-CT system 1 h (early acquisition) and 2 h (delayed acquisition) after injection. An intratumoral retention index (RI) of ^{18}F -FDG was measured for each examination by the dual-time-point method. Event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were determined by the Kaplan-Meier method and compared with the conventional maximum standardized uptake value (SUV_{max}) at 60 min, SUV_{max} at 120 min, and RI in univariate and multivariate analyses including the usual prognostic factors such as age, sex, primary site, SCC histologic grade, and American Joint Committee on Cancer stage (I, II, III, and IV).

Results Sixty-six consecutive patients (60 men and six women; mean age = 61 ± 9 years) were included in the study. In univariate analysis, besides age and stage, RI was predictive of EFS ($P = 0.01$) but not of OS ($P = 0.1$), whereas

SUV_{max} at 60 min was not predictive of EFS ($P = 0.16$) or OS ($P = 0.08$) and SUV_{max} at 120 min was predictive of OS ($P = 0.02$) but not of EFS ($P = 0.05$). In multivariate analysis, RI persisted as an independent predictive factor for EFS ($P = 0.02$) but not SUV_{max} at 120 min for OS ($P = 0.12$).

Conclusion Our results suggest an additional prognostic interest of RI measured by dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT, independent of usual prognostic factors, in patients with HNSCC. *Nucl Med Commun* 34:551–556 © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Nuclear Medicine Communications 2013, 34:551–556

Keywords: ^{18}F -fluorodeoxyglucose, dual time point imaging, head and neck squamous cell carcinoma, PET, prognosis

Departments of ^aNuclear Medicine, ^bHead and Neck Surgery, ^cClinical Investigation Centre INSERM 0502, University Hospital of Brest and ^dDepartment of Radiology, Military Hospital of Brest, Brest, France

Correspondence to Ronan Abgral, MD, Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Brest, Boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest, France
Tel: +33 2 98 22 33 27; fax: +33 2 98 22 30 64;
email: ronabgral@gmail.com

Received 19 December 2012; Revised 24 January 2013
Accepted 18 February 2013

Introduction

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the eighth most common malignancy worldwide and refers to a group of malignancies involving the upper aerodigestive tract, including the oral cavity, oropharynx, nasopharynx, hypopharynx, and larynx. Patients with head and neck tumors raise many diagnostic and therapeutic challenges. Their disease course is often complicated by recurrent disease, regional lymphatic spread, synchronous primary tumors, and distant metastases. Despite aggressive combined-modality treatment regimens, there remains a high rate ($\leq 40\%$) of locoregional recurrences [1]. Moreover, two-thirds of locoregional recurrences and lymph node metastases occur within the first 2 years [2]. However, these recurrences are still often underdiagnosed, as evidenced by the results of two studies reporting a 30% rate of occult relapse in asymptomatic patients 1 year after treatment [3,4]. Despite careful evaluation of traditional clinical factors such as tumor size/stage, lymph node involvement, and anatomic

site, it is difficult to reliably predict the outcome after selected treatment [5]. Identification of novel pretreatment factors capable of predicting patient outcome is thus of great interest. Patients whose prognoses are likely to be unfavorable under conventional approaches might be selected for alternative strategies. This can be done by moving away from single-modality therapy to multidisciplinary approaches, either by intensifying radiochemotherapy schedules or by adding innovative biological agents.

^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) PET-CT is a medical imaging technique based on the study of glucidic metabolism of tumor cells [6]. Its use has become common practice in oncology not only for diagnosis but also for prognostic or therapeutic evaluation [7]. With regard to HNSCC disease, many series have studied the prognostic value of ^{18}F -FDG PET-CT. In fact, the semiquantified level of tumoral uptake by maximum standardized uptake value (SUV_{max}) is a predictor of

survival, regardless of the size and stage of the tumor, but without a real cutoff set, which varies between 4 and 10 according to the studies [8,9]. For example, in our previous cohort study of 89 patients, we showed that the best cutoff of tumor SUV_{max} was 7 for both event-free survival (EFS) and overall survival (OS) [10].

Recently, to better differentiate benign from malignant conditions, many studies have used dual-time-point acquisition of ^{18}F -FDG PET-CT for various malignant diseases [11–13]. However, few studies have applied this technique for assessment of prognosis in patients with cancer [14,15]. Only one feasibility study conducted on a small cohort ($n=12$), focused on this novel ^{18}F -FDG PET-CT application for a potential prognostic impact in HNSCC [16].

The objective of this prospective study was also to investigate the prognostic value of dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT imaging in comparison with usual prognostic factors of HNSCC, including age, sex, tumor location, SCC histologic grade, stage American Joint Committee on Cancer (AJCC), and SUV_{max} at 60 and 120 min.

Materials and methods

Patients and pathology

Patients referred for an ^{18}F -FDG PET-CT at the initial staging of a histologically proven HNSCC in the Department of Nuclear Medicine of the University Hospital of Brest between February and October 2010 were prospectively included. Patients with a previous history of recurrence, a suspected metastatic disease, or with a suspicion of secondary cancer at initial evaluation of the disease were excluded. This study was approved by the institutional review board at our institution and all patients gave written informed consent.

Imaging technique

Scans were performed using a Gemini GXI PET-CT scanner (Philips, Eindhoven, the Netherlands). PET-CT imaging was performed 1h (early acquisition) and 2h (delayed acquisition) after an injection of ~ 370 MBq (5 MBq/kg) of ^{18}F -FDG. Standard patient preparation consisted of fasting for at least 4h and a serum blood glucose level lower than 7 mmol/l before ^{18}F -FDG administration. The patients were supine, with their neck maintained in a semirigid headrest. They were allowed to breathe normally during the PET-CT acquisitions. The early scan corresponded to a usual whole-body acquisition and the delayed scan to a single cervical step.

PET data were acquired in the three-dimensional mode and, for attenuation correction, were also reconstructed using CT data and a row-action maximum-likelihood iterative algorithm. The Gemini scanner consists of a six-slice multidetector-row spiral CT scanner with a transverse field of view of 600 mm. The CT parameters – a

collimation of 6×5 mm, tube voltage of 120 kV, and effective tube current of 100 mAs – are standard for PET-CT studies and permit differentiation between tissues with good spatial resolution while ensuring that the patient does not receive a high radiation dose. Quality control of PET-CT for attenuation correction and SUV calibration was carried out daily.

Image analysis

^{18}F -FDG PET-CT data sets of early and delayed scans were evaluated blindly by two nuclear medicine physicians without prior knowledge of the clinical history and/or the results of other imaging studies. A spherical region of interest (ROI) was drawn manually over the most intense slice of primary lesions on PET-CT images. ROI was placed in the same area on the selected image for both early and delayed scans. ^{18}F -FDG uptake was recorded using SUVs calculated using the following formula: $SUV = \text{tissue radioactivity concentration (Bq/ml)} / [\text{injected dose (MBq)} / \text{patient weight (g)}]$. SUV_{max} within the ROI chosen by a nuclear medicine specialist was used as the standard value. Early and delayed SUV_{max} were also measured for each tumor. The percentage variation in the standard uptake values [retention index (RI)] was calculated from the results of 1h (early scan) and 2h (delayed scan) imaging according to the following equation: $RI = [SUV_{max} (\text{delayed scan}) - SUV_{max} (\text{early scan})] / SUV_{max} (\text{early scan})$. Any discrepancy in interpretation was resolved by inter-reader consensus.

Clinical evaluation

Clinical data, including sex, tumor location, SCC histologic grade, and initial pathologic stage, were recorded in accordance with the AJCC classification [17]. For staging, patients were subclassified into two subgroups on the basis of prognostic value as follows: subgroup 1, stages I, II, and III; subgroup 2, stage IV. Patients were treated in accordance with standard guidelines of the French Society of Cervicofacial Oncology after obtaining approval from a multidisciplinary board. Patients were clinically followed up for at least 12 months to calculate EFS and OS. Clinical follow-up consisted of a standard head and neck examination including inspection and palpation of all anatomic head and neck subsites and examination of internal structures by a mirror and a flexible endoscope every 1–3 months and every 2–4 months during, respectively, the first and second year after treatment as recommended by the National Comprehensive Cancer Network; a thoracic radiography was also performed each year [18]. EFS was defined as the duration from diagnosis to disease progression, relapse, or death. OS was defined as the duration from diagnosis to death.

Statistical analysis

Prognostic value of tumor uptake was evaluated in accordance with EFS and OS. Univariate analysis was

first performed to test the significance of the following factors: age, sex, AJCC stage, SCC histologic grade, tumor location, SUV_{max} at 60 min, SUV_{max} at 120 min, and RI. The Kaplan-Meier method was used to estimate EFS and OS probabilities. A log-rank test was used to compare survival distributions. Multivariate analysis using a Cox proportional hazard model was then performed to assess the potential independent effect of the kinetic parameters after adjusting for the effect of other relevant variables. Significance level of P -value was 0.05.

Results

Population

Sixty-six patients, comprising 60 men and six women, with a mean age \pm SD of 61 ± 9 years (median, 59.5 years; range, 47–83 years) at the time of diagnosis were included. Patient characteristics including age, sex, site of primary tumor, histologic grade, AJCC stage, and treatment are summarized in Table 1. ^{18}F -FDG PET-CT scans were taken within an average of 16.5 ± 4.9 days before the start of the treatment.

Follow-up

Mean follow-up \pm SD was 15.5 ± 7.3 months. Four patients (6%) were lost to follow-up. Twenty-seven patients (41%) presented a local recurrent disease or distant metastases within a mean delay of 8.2 ± 3.8 months (median, 210 days; range, 28–245 days). Eighteen patients (27%) died during the follow-up period secondary to their head and neck cancer within a mean delay of 9 ± 4.5 months (median, 260 days; range, 28–288 days).

Tumoral ^{18}F -FDG PET parameters

Early and delayed ^{18}F -FDG PET-CT acquisitions were performed 61 ± 3 and 119 ± 2 min after ^{18}F -FDG injection, respectively. Mean SUV_{max} at 60 min \pm SD was 7.2 ± 4.2 (median, 6.8; range, 1.9–21.0) and mean SUV_{max} at 120 min \pm SD was 9.2 ± 5.4 (median, 8.3; range, 1.6–27.6). Mean RI \pm SD was 0.28 ± 0.19 (median, 0.24; range, -0.27 to 0.72). Only one of the 62 patients (1.6%) presented a negative RI because the patient's tumoral SUV_{max} at 60 and 120 min was measured at 2.2 and 1.6, respectively.

Univariate analysis

Table 2 demonstrates factors associated with EFS and OS in univariate analysis. In univariate analysis, using the Kaplan-Meier method, in which each variable was treated as a categorical variable, age and AJCC stage were statistically significantly correlated to EFS and OS. With regard to tumoral ^{18}F -FDG PET parameters and considering variables as continuous, RI was a significant predictor of EFS ($P = 0.01$) but not of OS ($P = 0.1$), whereas SUV_{max} at 60 min was not a significant predictor of EFS ($P = 0.18$) or OS ($P = 0.08$) and SUV_{max} at 120 min was predictive of OS ($P = 0.02$) but not of EFS ($P = 0.05$). There was a significant difference only for

Table 1 Characteristics of patients

Characteristic	Number of patients (n=66) (n (%))
Age (mean \pm SD)	61 (9)
Sex (male/female)	60/6
Tumor location	
Oral cavity	17 (26)
Oropharynx	24 (36)
Hypopharynx	9 (14)
Larynx	16 (24)
SCC histologic grade	
Well differentiated	54 (82)
Moderately differentiated	11 (17)
Poorly differentiated	1 (2)
AJCC	
Subgroup 1	32 (48)
Stage I	8 (12)
Stage II	9 (14)
Stage III	15 (22)
Subgroup 2	34 (52)
Stage IV	34 (52)
Treatment	
Surgery alone	11 (17)
Radiotherapy alone	1 (2)
Chemoradiotherapy	31 (47)
Adjuvant treatment + surgery	14 (21)
Lost to follow-up	4 (6)

AJCC, American Joint Committee on Cancer; SCC, squamous cell carcinoma.

Table 2 Univariate analysis of overall survival and event-free survival according to age, sex, tumor location, American Joint Committee on Cancer staging, tumoral maximum standardized uptake value, and retention index

Variables	P-value	
	EFS	OS
Age	0.003	<0.001
Sex	0.3	0.44
Tumor location	0.81	0.80
SCC histologic grade	0.00	0.76
AJCC staging	0.22	0.1
SC1 vs. SC2	0.04	0.03
SUV_{max} at 60 min	0.18	0.08
SUV_{max} at 120 min	0.05	0.02
RI	0.01	0.1
$\leq 24\%$ vs. $>24\%$	0.02	0.26

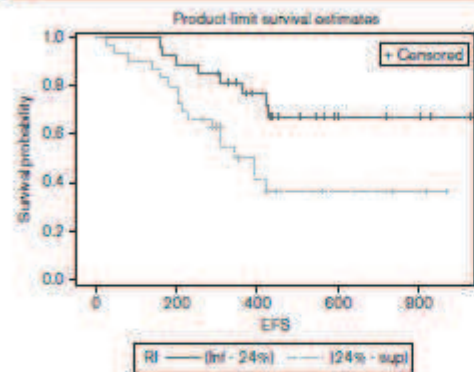
Values given in bold type correspond to statistical significance ($P < 0.05$). AJCC, American Joint Committee on Cancer; EFS, event-free survival; OS, overall survival; RI, retention index; SCC, squamous cell carcinoma; SC, subgroup; SUV_{max} , maximum standardized uptake value.

predicting EFS ($P = 0.02$), but not for predicting OS ($P = 0.26$), between the high RI group ($> 24\%$) and the low RI group ($\leq 24\%$), which was divided by the median (Figs 1 and 2). The latter method was similar to that followed in recent studies evaluating the prognostic value of dual-time-point imaging in solid cancer with ^{18}F -FDG PET-CT [19,20].

Multivariate analysis

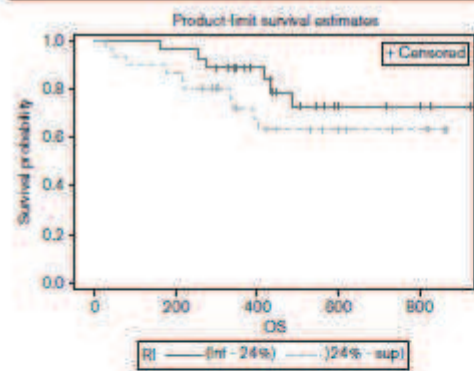
All prognostic factors with significance in the univariate analysis (age, AJCC staging and tumoral RI) were included in the multivariate model to evaluate their interjection and joint effect on the EFS. These parameters and the significance of the obtained estimators are

Fig 1



Kaplan-Meier curves for EFS (days) according to RI dichotomized using median value of 24% ($P=0.02$). EFS, event-free survival; RI, retention index.

Fig 2



Kaplan-Meier curves for OS (days) according to RI dichotomized using median value of 24% ($P=0.26$). OS, overall survival; RI, retention index.

presented in Table 3. The adjusted Cox proportional hazard regression model revealed that the above-mentioned prognostic factors were independently correlated to EFS. Tumoral RI was also a significant predictor of EFS. A 10% increase in RI was predictive of poor EFS (HR 1.27, 95% CI 1.039–1.55, $P=0.019$).

All prognostic factors with significance in the univariate analysis (age, AJCC staging, and SUV_{max} at 120 min) were included in the multivariate model to evaluate their interjection and joint effect on the OS. The adjusted Cox

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of event-free survival according to age, American Joint Committee on Cancer staging and retention index

Variables	EFS			P-value
	HR	95% CI	HR	
AJCC staging	2.707	1.182	8.474	0.025
Age	1.060	1.018	1.106	0.005
RI	1.27	1.039	1.55	0.019

AJCC, American Joint Committee on Cancer; CI, confidence interval; EFS, event-free survival; HR, hazard ratio; RI, retention index.

proportional hazard regression model revealed that age and AJCC staging were independently correlated to OS but not SUV_{max} at 120 min ($P=0.12$).

Discussion

HNSCCs represent a high rate of locoregional recurrences [1]. Moreover, two-thirds of locoregional recurrences and lymph node metastases occur within the first 2 years [2]. Fewer than 50% of patients survive for more than 5 years from diagnosis [21]. With such a background, it seems clinically important to identify a subgroup of poor prognostic patients who may benefit from aggressive therapy, with the aim to improve their survival. Such a subgroup may also benefit from close monitoring by ^{18}F -FDG PET, which has proven its diagnostic accuracy for occult recurrences [3,4].

With regard to HNSCC disease, many series have studied the prognostic value of ^{18}F -FDG PET-CT. In fact, the semiquantified level of tumoral uptake by SUV_{max} at 60 min after injection is a predictor of survival, regardless of the size and stage of the tumor. However, there is disagreement over the prognostic significance of this method for different primary locations of head and neck cancer patients and over the SUV cutoff that can distinguish patients with a poor prognosis. Indeed, there is no real cutoff set, with values varying between 4 and 10 across different studies [8–10,22–25].

We aimed to determine the prognostic role of ^{18}F -FDG PET-CT by searching for more relevant indicators than the SUV_{max} at 1h after injection. Furthermore, in our previous study, we found different SUV_{max} ratios such as tumor/liver or tumor/blood as strong prognostic factors for HNSCC [10].

Our results showed that a high RI significantly predicted a poor EFS in multivariate analysis (HR 1.27, $P=0.019$). In contrast, our results showed that SUV_{max} at 60 min did not seem to be a significant predictor of EFS ($P=0.18$). This is consistent with our initial hypothesis that RI has a better prognostic impact than SUV_{max} 60 min after injection. However, our previous prognostic study on a larger cohort of patients (91 vs 66 in this series) stated that the SUV_{max} at 60 min was significantly correlated to EFS [10]. Given the difference in study power between

these two series, our results with regard to the prognostic role of RI can be further ascertained. Moreover, in this study SUV_{max} at 120 min was predictive of OS ($P = 0.02$) in univariate analysis. However, it did not persist as an independent predictive factor for OS in multivariate analysis. This reinforces our view that RI, obtained from dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT imaging, has a better prognostic impact than a single tumoral SUV_{max} .

To date, dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT imaging has mainly been used to improve the accuracy of tumor diagnosis for different types of solid cancers [11–12], including HNSCC. It has been further used to differentiate malignancy from inflammation [26], particularly in the head and neck [13]. For HNSCC, another study emphasized the advantage of delayed ^{18}F -FDG PET-CT over conventional imaging for diagnosis of recurrent disease following radiochemotherapy [27].

However, few studies have investigated the prognostic value of dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT in patients with solid cancer. A study on 65 patients with confirmed pancreatic cancer showed that patients with RI less than 10% had a higher survival rate compared with patients with RI greater than 10% in univariate and multivariate analyses [15]. Houseni and colleagues investigated the prognostic role of dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT in patients with lung adenocarcinoma. In their cohort study, with pretherapeutic ^{18}F -FDG PET imaging, the percentage SUV_{max} change over time was found to be a strong predictor of mortality. Indeed, patients with more than 25% increase in SUV_{max} had a median survival of 15 months compared with 39 months for those with less than 25% increase in SUV_{max} [14]. However, the role of RI as a prognostic factor for survival from lung cancer remains unclear in two recent published series. In fact, Kim *et al.* [19] reported that RI measured by dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT did not have a prognostic role for OS or EFS for surgically resected non-small-cell lung cancer. Similarly, Satoh *et al.* [20] found that higher RI was not correlated with OS or EFS in a prospective study on 57 patients treated for non-small-cell lung cancer. Nevertheless, the two above-mentioned studies explored only the early stages (I and II) of the disease, which are initially regarded as good prognostic factors.

To the best of our knowledge, this series is the largest published to date on the assessment of prognostic value of dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT in patients with HNSCC. It confirmed the results of only one related study on 12 patients with head and neck cancer by Sanghera *et al.* [16]. Nevertheless, their results had some limitations. At first, the percentage change of SUV_{max} to greater than 16% showed poor survival in univariate analysis but this result was not confirmed by a multivariate analysis. Second, their study lacked power (a too small cohort of patients). Moreover, their assessment of the potential interest of RI measured by dual-time-point

^{18}F -FDG PET-CT has not been reproduced or validated before the present study. We have also reevaluated this hypothesis using a larger population. We found that RI greater than 24% at the time ^{18}F -FDG PET staging in patients with HNSCC was a significant predictor of poor EFS ($P = 0.02$).

Hence, a higher RI might suggest a higher biological activity of the tumor compared with a higher SUV_{max} at 60 min. The exact underlying mechanism of the substantial difference in RI values in patients with different prognoses remains unknown and is still under investigation. This may be explained by the fact that ^{18}F -FDG uptake in cancer lesions corresponds not exclusively to cancer cells but also to non-neoplastic inflammatory elements such as activated macrophages and lymphocytes, which appear in association with growth or necrosis of tumor cells [28]. It was also suggested that ^{18}F -FDG accumulation on delayed PET is related to hexokinase-II and glucose transporter expression and could indicate the phosphorylation rate [29–31]. Demura *et al.* [32] also reported a positive correlation between the dual-time-point change and the degree of cellular differentiation in patients with lung cancers. Finally, we are aware that partial volume effect can reduce the SUV_{max} in case of small lesions, having consequences on RI. However, among the 11 lesions classified as T1 according to TNM classification [33] in our series, only one measured less than 1 cm.

Given our hypothesis of ^{18}F -FDG tumor uptake rate having an impact on survival, we suggest dynamic studies/kinetic modeling combined with histochemical investigations for further evaluation.

Our results showed that RI measured by dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT is a predictive factor for EFS independently of usual prognostic factors in patients with HNSCC. Our study has its limitations. The lack of power and the insufficient follow-up of the present study may explain the fact that neither RI nor SUV_{max} at 60 min was a significant predictor of OS. An adequate number of deaths was not effectively reported during this mean follow-up period of 15.5 months.

Conclusion

Our results suggest that RI calculated with dual-time-point ^{18}F -FDG PET-CT can be used as an independent prognostic factor of strong EFS that can allow accurate identification of those patients who will benefit from intensive treatment at different stages of the disease. More cases and a longer follow-up are required to confirm the role of ^{18}F -FDG PET-CT as a predictive factor for OS in patients with HNSCC.

Acknowledgements

The authors thank Zarrin Alavi (MSc), medical writer at INSERM CIC 0502, for her advice while writing this paper.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

1. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Forst RC, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk factors and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:571-578.
2. Leinani CR, Twaib R, Nauta Z, van der Wal J, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer* 1994; 73:187-190.
3. Sasaki FY, Abjari R, Quenby S, Gourlatier G, Vekette G, Sikes Y, et al. Does 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve recurrence detection in patients cured of head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow up? *Head Neck* 2007; 29: 1115-1120.
4. Abjari R, Quenby S, Fould G, Le-Roux PY, Le-Duc-Pennic A, Marianiowicz R, et al. Does 18 F-FDG PET/CT improve the detection of post-treatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009; 50:24-29.
5. Chiew F, Mauri S, Tredati N, Celiknesic I, Gugliano G, Anselmi M, et al. Surfactant prognostic factors in head and neck cancer at the metastasis. *Otol Otol* 1999; 35:590-598.
6. Phillips ME, Huang SC, Hoffner EJ, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with 18 F-2-deoxyglucose: validation of method. *Ann Neurol* 1979; 6:371-388.
7. Bougari F, Bianco-Vincini MR, Borna A, Bolegati L, Chaffar B, Corvino G, et al. Summary of the standards, options and recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18 F]fluoro-2-deoxyglucose (FDG-PET-scanning) in oncology (2002). *Br J Cancer* 2003; 89:84-91.
8. Halperin W, Hein SF, Benson L, Massey MN, Sherman JA, McGurk M. FDG PET: A possible prognostic factor in head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002; 86:512-516.
9. Alali AS, Dolgopirov F, Alkous M, Hanyafi CA, El-Ghazal A, Lehmann W, et al. Standardized uptake value of 2-[18 F]fluoro-2-deoxyglucose in predicting outcome in head and neck carcinomas treated by radiotherapy with or without chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:1398-1404.
10. Quenby S, Abjari R, Le-Roux PY, Nowak E, Wicks G, Fould G, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2012; 34:462-468.
11. Niu A, Bao S, Cernik TF, Urban M, Saitta M, Thiruvakarasamy D, et al. Potential of dual time point FDG-PET imaging in differentiating malignant from benign pleural disease. *Mol Imaging Biol* 2009; 11:369-378.
12. Tan R, Su M, Tian Y, Li F, Li L, Kang A, et al. Dual time point PET/CT with F-18 FDG for the differentiation of malignant and benign bone lesions. *Skeletal Radiol* 2009; 38:451-458.
13. Haidich R, Smith RJ, Beard F, Razaiehi DJ, Mactay M, Rafter LA, et al. Dual time point fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a potential method to differentiate malignancy from inflammation and normal tissue in the head and neck. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 1999; 26:1945-1948.
14. Hoshino M, Chomura W, Zhang J, Goshi R, Arai A, Zhang H. Prognostic implication of dual phase PET in adenocarcinoma of the lung. *J Nucl Med* 2010; 51:535-542.
15. Lybich A, Higazi T, Nakamoto Y, Fujimoto K, Doi R, Inanaga M, et al. Dual phase 18 F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography as a prognostic parameter in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:389-397.
16. Singhvi S, Wong WL, Lodge MA, Han C, Stoll D, Lowe J, et al. Potential novel application of dual time point SUV measurements as predictor of survival in head and neck cancer. *Head Neck* 2005; 27:861-867.
17. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, et al. Head and neck sites. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. pp. 29-82.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers, V.2.2008. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gf/PDF/head_and_neck.pdf [Accessed 20 November 2008].
19. Kim SJ, Kim YK, Kim J, Kim YD, Lee MK. Limited prognostic value of dual time point F-18 FDG PET/CT in patients with early stage (stage I & II) non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011; 98:105-108.
20. Sato Y, Nambu A, Oishi H, Sawada E, Tomiyama I, Katsushika K, et al. Value of dual time point F-18 FDG PET/CT imaging for the evaluation of prognostic and risk factors for recurrence in patients with stage I non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy. *Eur J Radiol* 2012;9530-3034.
21. Caporaso RM, Hagan F, Lefevre M, Piro S. Prognostic and predictive factors in head-and-neck cancer. *Bull Cancer* 2009; 96:369-378.
22. Kim SY, Roh JL, Kim MR, Kim JS, Choi SH, Nam SY, et al. Use of 18 F-FDG PET for primary treatment strategy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J Nucl Med* 2007; 48:752-757.
23. Roh J, Lee KH, Cho SH, Kim JS, Lee S, Kim SB, et al. 18 F-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography as guideline for primary treatment in patients with advanced-stage metastatic squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 790-795.
24. Schwartz DL, Rajendran J, Yush B, Colburn MD, Lebowitz M, Eary J, et al. FDG-PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:1361-1367.
25. Kim SY, Roh JL, Kim JS, Ryu CH, Lee JH, Cho KJ, et al. Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34:208-215.
26. Zhuang H, Roudsari M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Landi M, Li F, et al. Dual time point 18 F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med* 2001; 42:1412-1417.
27. Kubota K, Yokoyama I, Yamaguchi K, Ono S, Ganshita A, Itoh M, et al. FDG PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radiochemotherapy: comparison with MR/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:590-595.
28. Kubota R, Yamada S, Kubota K, Ishioka K, Tamahashi N, Ito T. Intratumoral distribution of fluorine-18 fluorodeoxyglucose in vivo: high accumulation in macrophages and generation tissues studied by microautoradiography. *J Nucl Med* 1992; 33:1972-1980.
29. Higazi T, Soga T, Nakamoto Y, Ishimizu T, Maruishi MH, Wada M, et al. Relationship between retention index in dual-phase 18 F-FDG PET and heparinase I and glucose transporter 1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002; 43:173-180.
30. Zhao S, Kuge Y, Mochizuki T, Takahashi T, Nakada K, Sato M, et al. Biologic correlates of intratumoral heterogeneity in 18 F-FDG distribution with regional expression of glucose transporter and heparinase I in experimental tumor. *J Nucl Med* 2005; 46:875-882.
31. Waki A, Kato H, Yano R, Sadao N, Yokoyama A, Itoh Y, et al. The importance of glucose transporter activity as the rate-limiting step of 2-deoxyglucose uptake in tumor cells in vivo. *Nucl Med Biol* 1998; 25:593-597.
32. Demura Y, Tsuchida T, Ichihara T, Mizuno S, Tokai Y, Amehara S, et al. 18 F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesions in the thorax. *J Nucl Med* 2003; 44:540-548.
33. Botz IH, Gospodarowicz MK, Witkin C. Head and neck tumours. In: Botz IH, Gospodarowicz MK, Witkin C, editors. *WHO classification of malignant tumours*. 7th ed. New York, NY: Wiley-Liss; 2000. pp. 29-43.

TITRE

Tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluorodesoxyglucose et carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures réfractaire au traitement.

RESUME

Nous avons initialement réalisé une étude prospective évaluant l'intérêt de la TEP-TDM au FDG pour le diagnostic de récurrence infra-clinique des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures. Nos résultats ont montré d'excellentes performances de l'examen en surveillance systématique, permettant notamment le diagnostic de récurrence chez environ 1/3 des patients cliniquement asymptomatiques 1 an après la fin du traitement. Nous avons ensuite étudié le bénéfice d'une évaluation thérapeutique précoce par TEP-TDM au FDG à 2 cures d'une chimiothérapie néoadjuvante par TPF précédant une radiochimiothérapie sur une cohorte de sujets porteurs d'un cancer localement avancé (stade III-IVA). Nos résultats ont montré une corrélation statistiquement significative entre la réponse métabolique et la survie sans récurrence, suggérant l'intérêt d'un examen intermédiaire pour cibler de façon précoce les patients réfractaires au traitement. Nous avons ensuite analysé prospectivement l'impact pronostique de la TEP-TDM au FDG réalisée en situation pré-thérapeutique dans le but de sélectionner encore plus précocement cette population à risque de récurrence. Les résultats de nos 2 études ont prouvé que l'utilisation de paramètres volumétriques ou cinétiques de la captation intra-tumorale du FDG était prédictive de la survie globale, avec une valeur pronostique indépendante et supérieure à celle du SUVmax.

Cette thèse ouvre ainsi des perspectives de nouvelles indications de la TEP-TDM au FDG dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes des VADS, soulève des problématiques de recherche avec notamment l'émergence des nouveaux traceurs permettant de caractériser au mieux la cellule tumorale et s'inscrit dans une volonté actuelle d'une médecine préventive et prédictive personnalisée.

MOTS CLES

Carcinome épidermoïde des VADS, TEP-FDG, Récurrence infra-clinique, Diagnostic, Evaluation thérapeutique, Pronostic.



Docteur Ronan ABGRAL

MCU-PH Biophysique et Médecine Nucléaire

EA GETBO 3878

Université Européenne de Bretagne

Université de Bretagne Occidentale

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Brest