



IRM de perfusion et TEP-TDM avant chimiothérapie néoadjuvante pour prédire la réponse histologique des cancers du sein

Loïc Colleter

► To cite this version:

Loïc Colleter. IRM de perfusion et TEP-TDM avant chimiothérapie néoadjuvante pour prédire la réponse histologique des cancers du sein. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01305983

HAL Id: dumas-01305983

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305983>

Submitted on 22 Apr 2016

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 137

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

IRM de perfusion et TEP-TDM avant chimiothérapie néoadjuvante
pour prédire la réponse histologique des cancers du sein

Présentée et soutenue publiquement
le 7 octobre 2015

Par

Loïc COLLETER

Né le 18 février 1987 à Marseille (13)

Dirigée par M. Le Professeur Cédric de Bazelaire, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Éric de Kerviler, PU-PH Président

M. Le Docteur Anne Tardivon, PH

M. Le Professeur Bruno Boyer, PH

M. Le Professeur Nicolas Sellier, PU-PH

M. Le Docteur Marc Espié, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

A Monsieur le Professeur Eric De Kerviler,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. J'ai eu la chance de travailler à vos côtés. Vous m'avez initié à la radiologie interventionnelle. Je vous témoigne mon infinie reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Cédric De Bazelaire,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Vous m'avez donné goût à la radiologie. Vous m'avez initié à l'imagerie mammaire avec pédagogie et patience, dans une ambiance agréable. Votre disponibilité permanente et vos conseils tout au long de ce travail ont été une motivation. Je vous en suis extrêmement reconnaissant. Je vous témoigne mon infinie reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Marc Espié,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et je vous en suis reconnaissant.

A Madame le Docteur Anne Tardivon,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et je vous en suis reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Nicolas Sellier,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et je vous en suis reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Bruno Boyer,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail et je vous en suis reconnaissant.

A mes grands-parents,

A mes parents, ma sœur Marie et mon frère Yann,

A ma famille,

A mes amis,

A mes collègues internes, chefs de clinique, et séniors qui m'ont accompagné tout au long de ma formation,

A Flavie,

Table des matières

REMERCIEMENTS	2
GLOSSAIRE.....	6
INTRODUCTION.....	7
CHAPITRE 1. MATERIEL ET METHODES	11
1.1 POPULATION	11
1.2 IMAGERIE	12
1.3 ANALYSE HISTOLOGIQUE	14
1.4 STATISTIQUES	16
CHAPITRE 2. RESULTATS	17
2.1 POPULATION.....	17
2.2 CORRELATION ENTRE PARAMETRES D'IMAGERIE ET FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES.....	19
2.3 CORRELATION ENTRE PARAMETRES D'IMAGERIE ET PHENOTYPES GENETIQUES	22
2.4 CORRELATION ENTRE PHENOTYPES GENETIQUES ET REPONSE HISTOLOGIQUE.....	224
2.5 CORRELATION ENTRE PARAMETRES D'IMAGERIE ET REPONSE HISTOLOGIQUE	25
2.6 PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE v_e ET SUV_{max}	27
CHAPITRE 3. DISCUSSION.....	30
CONCLUSION.....	37
BIBLIOGRAPHIE	38

Table des Figures

FIGURE 1. SCHEMA DE LA MODELISATION QUADRI-COMPARTMENTALE SELON TOFTS ET AL. POUR CALCULER LES PARAMETRES QUANTITATIFS	9
FIGURE 2. COUPES HISTOLOGIQUES DE PIECES D'EXERESE APRES CNA, FAIBLE GROSSISSEMENT.  CONTINGENTS TUMORAUX	15
FIGURE 3. DISTRIBUTION DES VALEURS MEDIANES DE V_E EN FONCTION DU GRADE SBR	20
FIGURE 4. DISTRIBUTION DES VALEURS MEDIANES DE V_E EN FONCTION DU TAUX DE Ki67	21
FIGURE 5. DISTRIBUTION DES VALEURS DE SUV_{MAX} EN FONCTION DU GRADE SBR	21
FIGURE 6. DISTRIBUTION DES VALEURS MEDIANES DE V_E EN FONCTION DES PHENOTYPES GENETIQUES	23
FIGURE 7. DISTRIBUTION DES VALEURS DE SUV_{MAX} EN FONCTION DES PHENOTYPES GENETIQUES	23
FIGURE 8. DIAGRAMME DE LA REPARTITION DES PHENOTYPES EN FONCTION DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE	24
FIGURE 9. DISTRIBUTION DES VALEURS MEDIANES DE V_E EN FONCTION DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE TUMORALE	26
FIGURE 10. DISTRIBUTION DES VALEURS DE SUV_{MAX} EN FONCTION DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE TUMORALE	26
FIGURE 11. PATIENTE DE 63 ANS, CCI DU SEIN GAUCHE SBR III, PHENOTYPE BASALOÏDE (RE ET RP NEGATIFS, ABSENCE DE SUREXPRESSION DE HER2), AVEC TAUX DE Ki67>15% ET P53 MUTE. $V_E = 0,115$ ET $SUV_{MAX} = 13,9$. REPONSE HISTOLOGIQUE SATALOFF B. CLASSEE REPONDEUR	28
FIGURE 12. PATIENTE DE 48 ANS, CCI, SBR II, PHENOTYPE LUMINAL B (RE ET RP FAIBLEMENT POSITIFS), Ki67<15%, P53 NON MUTE. $V_E = 0,615$ ET $SUV_{MAX} = 5,0$. REPONSE HISTOLOGIQUE SATALOFF C. CLASSEE NON-REPONDEUR	29

Table des Tableaux

TABLEAU 1. CLASSIFICATION DE SATALOFF	15
TABLEAU 2. VALEURS DES PARAMETRES ETUDIES (N=88)	18
TABLEAU 3. VALEURS MEDIANES DES PARAMETRES D'IMAGERIE ETUDIES	19
TABLEAU 4. VALEURS MEDIANES DES PARAMETRES MICROPERFUSIONNELS ET DU SUV_{MAX} EN FONCTION DES FACTEURS HISTO-PRONOSTIQUES	20
TABLEAU 5. CORRELATION ENTRE LES PARAMETRES D'IMAGERIE ET LES PHENOTYPES GENETIQUES	22
TABLEAU 6. REPARTITION DES PHENOTYPES SELON LA REPONSE HISTOLOGIQUE	24
TABLEAU 7. VALEURS DES PARAMETRES MICROPERFUSIONNELS ET DU SUV_{MAX} EN FONCTION DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE Tumorale ET Ganglionnaire	25
TABLEAU 8. ANALYSE COMBINEE DE V_E ET SUV_{MAX} POUR PREDIRE LA REPONSE HISTOLOGIQUE Tumorale	27
TABLEAU 9. PRINCIPALES CLASSIFICATIONS DE LA REPONSE HISTOLOGIQUE APRES CNA DANS LE CANCER DU SEIN	32

Glossaire

CNA : Chimiothérapie néoadjuvante

CSLA : Cancer du sein localement avancé

SBR : Scarff Bloom et Richardson

K^{trans} : Constante de transfert reflétant la perméabilité capillaire entre le secteur vasculaire et le secteur extravasculaire extracellulaire

k_{ep} : Constante de transfert reflétant la perméabilité entre le secteur extravasculaire extracellulaire et le secteur vasculaire

v_e : Fraction volumique extracellulaire extravasculaire

SUV_{max} : Standardized uptake value

R : Répondeurs

NR : Non-répondeurs

ADC : Coefficient apparent de diffusion

RE : Récepteurs aux estrogènes

RP : Récepteurs à la progestérone

HER2 : Human epidermal growth factor receptor 2

CCI : Carcinome canalaire infiltrant

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant

E : Epirubicine

C : Cyclophosphamide

T : Docetaxel

H : Trastuzumab (Herceptin®)

A : Bevacizumab (Avastin®)

ROC : Receiver operating characteristic

Introduction

Depuis une vingtaine d'années, la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) est utilisée dans le traitement des cancers du sein localement avancés (CSLA) non métastatiques avant la chirurgie et les traitements adjuvants (radiothérapie et/ou thérapies hormonales) [1]. Les buts de la CNA sont de réduire le volume tumoral avant chirurgie pour augmenter les possibilités de résection carcinologique et de conservation mammaire, de traiter précocement d'éventuelles micro-métastases occultes, d'évaluer la sensibilité tumorale aux molécules composant la CNA et d'établir un pronostic après analyse de la réponse histologique [2, 3]. La littérature a rapporté une survie améliorée des patientes ayant une réponse complète histologique après CNA [3, 4].

La microvascularisation tumorale est connue depuis plusieurs années pour jouer un rôle pronostic dans les cancers du sein, en plus des facteurs histo-pronostiques classiques que sont la taille tumorale, le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) et le statut ganglionnaire. Hansen et al. (2000, 836 patientes) [5] ont montré qu'une densité microvasculaire élevée était corrélée à une plus grande taille tumorale, à un envahissement ganglionnaire axillaire et au grade SBR. Weider et al. (1992, 165 patientes) [6] ont montré que la densité de microvaisseaux était corrélée à la survie globale et la survie sans récurrence même chez les patientes avec des ganglions axillaires positifs. Et Gasparini et al. (1998, 531 patientes) [7] ont montré que la densité de microvaisseaux était corrélée à la survie globale.

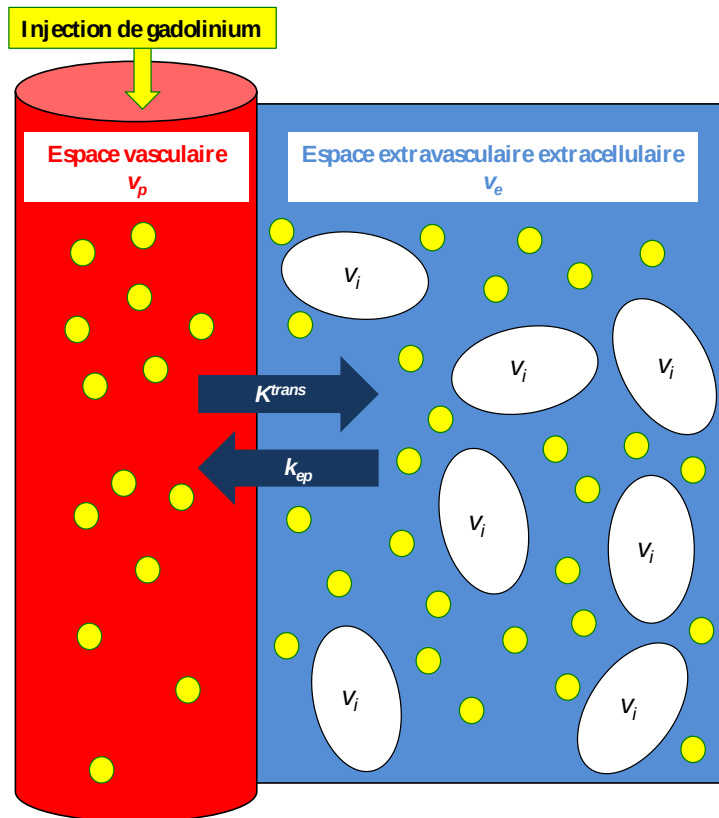
Ces résultats ont montré la place que pourrait avoir l'IRM de perfusion dans la prise en charge et le suivi des CSLA en permettant une évaluation non invasive de la microvascularisation tumorale, de manière qualitative ou quantitative à l'aide de modèles pharmaco-cinétiques complexes [8, 9].

Après injection de gadolinium, le produit de contraste passe des artères au réseau capillaire et extravase par perméabilité de l'espace intravasculaire à l'espace extravasculaire extracellulaire. On rappelle que les chélates de gadolinium ont une distribution exclusivement intravasculaire et extravasculaire extracellulaire. Les molécules de produit de contraste au sein des vaisseaux et de l'espace extravasculaire extracellulaire raccourcissent la relaxation locale du signal en T1, entraînant un hypersignal sur les séquences pondérées T1.

L'analyse multicompartimentale du rehaussement tissulaire consiste à quantifier au cours du temps à l'aide de modèles pharmaco-cinétiques (Tofts [9]) la variation de la quantité de produit de contraste au sein d'un compartiment à l'aide de constantes de transfert (K^{trans} et k_{ep}) (Figure 1).

Les compartiments sont exprimés en fraction de volume tissulaire. v_e est la fraction volumique d'espace extravasculaire extracellulaire, v_p est la fraction volumique occupée par l'espace intravasculaire et v_i la fraction volumique occupée par l'espace intracellulaire. K^{trans} représente la perméabilité du produit de contraste entre le v_p et le v_e et k_{ep} le retour du produit de contraste entre le v_e et le v_p lorsque la concentration de produit de contraste dans le sang v_p devient inférieure à la concentration dans v_e . Les trois paramètres sont liés par la relation $v_e = K^{trans} / k_{ep}$.

Figure 2. Schéma de la modélisation quadri-compartimentale selon Tofts et al. [9, 10] pour calculer les paramètres quantitatifs.



Les paramètres microperfusionnels ont montré une corrélation avec les facteurs histopronostiques classiques. Koo et al. (2012, 68 patientes) [11] ont montré une valeur abaissée de v_e et élevée de K^{trans} dans les tumeurs de grade SBR III et avec récepteurs aux estrogènes négatifs. Kim et al. (2015, 50 patientes) [12] ont également montré des valeurs élevées de K^{trans} et k_{ep} dans les tumeurs avec un taux de Ki67 élevé (> 5%).

Dans une méta-analyse de Yuan et al. (2010, 25 études) [13], l'IRM en fin de CNA a montré une sensibilité de 63% et une spécificité de 91% dans l'identification des Répondeurs et des Non-répondeurs.

Plusieurs auteurs ont donc proposé d'évaluer précocement la réponse thérapeutique (après 1 et/ou 2 cycles), notamment à l'aide des paramètres microperfusionnels, avec des résultats variables [8, 14, 15]. Li et al. (2011, 62 patientes) [15] ont montré chez les patientes avec une survie diminuée que la valeur de K^{trans} augmentait après 2 cycles de CNA. Padhani

et al. (2006, 25 patientes) [14] ont montré une valeur de K^{trans} inchangée entre les Répondeurs et les Non-répondeurs après 1 cycle et une diminution de K^{trans} après 2 cycles chez les Répondeurs.

En allant plus loin, l'identification des Répondeurs ou des Non-répondeurs avant traitement à l'aide de l'IRM et/ou de la TEP-TDM permettrait de motiver une poursuite du traitement en cas de bonne réponse ou un changement précoce de CNA voire une chirurgie d'emblée en cas de mauvaise réponse, réduisant les toxicités à court et long termes et le coût d'un traitement inefficace. Elle permettrait également d'éviter une surveillance par IRM trop rapprochée, source de stress et de cout important.

La valeur des paramètres IRM, notamment fonctionnels (diffusion et perfusion), et de la TEP-TDM avant traitement pour prédire la réponse à la CNA a été peu étudié, avec des paramètres IRM variés (taille de la tumeur, signal T2, ADC, perfusion qualitative, semi-quantitative ou quantitative), des critères pronostiques variés (RECIST, classifications histologiques différentes, survie) et des résultats discordants [16-23].

L'objectif principal de notre travail était d'établir un pronostic de réponse histologique avant CNA dans les cancers du sein localement avancés à l'aide des données de l'IRM de perfusion (K^{trans} , k_{ep} et v_e), de diffusion et de la TEP-TDM (SUV_{max}) disponibles avant traitement. Dans un second temps, nous avons étudié s'il existait une corrélation entre les données de l'IRM (perfusion et diffusion) et de la TEP-TDM et les facteurs histopronostiques ou les sous-types immuno-histochimiques des cancers du sein.

CHAPITRE 1. Matériel et méthodes

1.1 Population

Cette étude rétrospective et monocentrique incluait les patientes ayant bénéficié d'une IRM mammaire avant CNA d'un cancer du sein localement avancé histologiquement prouvé. Elle a été approuvée par le comité d'éthique de notre institution (1595659 v 0).

Les critères d'inclusion étaient : patientes prises en charge pour un cancer du sein localement avancé histologiquement prouvé, un bilan en imagerie pré-thérapeutique incluant une IRM comprenant des séquences de perfusion en basse résolution temporelle et des séquences de diffusion et une TEP-TDM. Enfin les patientes devaient avoir bénéficié d'une exérèse chirurgicale après CNA avec étude histo-pathologique complète.

Les critères d'exclusion étaient : le refus du traitement, un protocole IRM incomplet, ou des artéfacts de mouvements trop importants (problème de recalage d'images).

Pour chaque patiente, les informations suivantes ont été collectées : âge de la patiente, données histologiques de la biopsie avant traitement (type histologique, grade SBR, récepteurs hormonaux (estrogènes (RE) et progestérone (RP)), surexpression de HER2, mutation de p53, taux de Ki67), date de l'IRM avant traitement, taille de la tumeur en IRM, type de CNA, type de chirurgie, résultats anatomopathologiques de la pièce opératoire selon la classification de Sataloff.

Le protocole de CNA associait 6 cycles d'association variable d'épirubicine (E), de cyclophosphamide (C), de docetaxel (T) et de trastuzumab (H). En fonction des particularités de chaque patiente, le bevacizumab (A) a été utilisé épisodiquement.

1.2 Imagerie

- Acquisition des séquences d'IRM :

Toutes les IRM mammaires ont été réalisées avant CNA sur une IRM Siemens 1,5 Tesla (Siemens Symphony TIM, Erlangen, Allemagne) avec une antenne sein 4 canaux dédiée (patientes positionnées en procubitus ventral). Les séquences ont comporté des acquisitions T2 3D Space (TR/TE en ms, 1200/96 ; angle de bascule, 170° ; champ de vue, 320 x 320 mm ; 120 coupes de 0,9 mm ; matrice, 384x384), des séquences dynamiques T1 3D Echo de gradient ultra-rapide (TR/TE en ms, 411/144 ; angle de bascule, 10° ; champ de vue, 380 x 320 mm ; matrice, 320 x 320 ; 120 coupes de coupe de 0,9 mm), en basse résolution temporelle (une première séquence sans injection puis toutes les 20 secondes à partir de la fin de l'injection de Gadolinium (Dotarem ® jusqu'à octobre 2010, puis Prohance ®), soit un total de 18 séquences)). L'injection était obtenue à l'aide d'un injecteur automatique (Spectris, Medrad, Royaume Uni) à un débit de 2ml/s suivie d'un bolus de 20cc de sérum physiologique. Le dosage était adapté au poids de la patiente (0,1 mmol/kg). L'ensemble des séquences a été réalisé en 3D avec couverture de l'ensemble des deux glandes mammaires jusqu'au prolongement axillaire. Une cartographie T1 a également été réalisée à l'aide de la séquence T1 3D Echo de gradient ultra rapide en faisant varier l'angle de bascule : $\alpha=5^\circ$, $\alpha=10^\circ$, $\alpha=15^\circ$, $\alpha=21^\circ$ et $\alpha=25^\circ$.

Les séquences de diffusion étaient réalisées avant injection de produit de contraste, dans le plan axial, en écho de gradient et comprenaient successivement une exploration avec un gradient de diffusion $b=50\text{s/mm}^2$ puis avec un gradient de diffusion $b=700\text{s/mm}^2$, avec les paramètres suivants : TR/TI/TE en ms, 5100/150/54 ; matrice, 150 x 192 ; champ de vue, 320 x 320 mm ; épaisseur, 5 mm. Les cartographies du coefficient apparent de diffusion étaient automatiquement fournies par le logiciel de post-traitement (Syngo, Siemens Healthcare).

- Acquisition des images de TEP-TDM :

Après 4 à 6 heures à jeun, une injection intra-veineuse de 5Mbq/kg de ^{18}F -FDG était réalisée. L'acquisition des images commençait 1 heure après, allant du vertex jusqu'à mi-cuisse sur une machine Gemini XL PET/CT (Philips Medical Systems) combinant une tomographie à émission de position (TEP) avec détecteur en oxy-orthosilicate de germanium et un scanner Brilliance 16 barrettes. Les données du scanner étaient acquises à 120 kV, 110 mAs, 0,938 de pitch et une épaisseur de coupe de 2,5 mm. Les données de la TEP étaient acquises en 3D, durant 2 minutes par palier, suivie d'une reconstruction utilisant un algorithme RAMLA. Toutes les images scanner étaient reconstruites avec une matrice 512 x 512, permettant une correction d'atténuation normalisée avec le poids et la dose injectée puis convertie en SUV.

- Mesures des paramètres d'imagerie :

Les valeurs obtenues à partir des données de l'IRM ont été mesurées par deux radiologues (1 interne en formation et un senior spécialisé en sénologie) et du TEP-TDM par un médecin nucléaire :

- le plus grand diamètre de la tumeur, mesuré dans le plan axial sur les séquences T1 après injection de Gadolinium sur le viewer (Syngo, Siemens Healthcare)
- le coefficient apparent de diffusion (ADC), mesuré dans une région d'intérêt (ROI) obtenue manuellement sur les séquences à b élevé ($b=700 \text{ s/mm}^2$)
- les valeurs médianes des paramètres microperfusionnels (K^{trans} , v_e et k_{ep}), calculées à l'aide du logiciel Tissue 4D (Siemens Healthcare) selon le modèle de Tofts [24] après avoir tracé une région d'intérêt (ROI) sur la tumeur afin d'obtenir des cartes paramétriques microperfusionnelles tumorale
- le SUV_{max} , mesuré après avoir tracé un ROI sur la tumeur

1.3 Analyse histologique

- Biopsie :

Le type histologique de la tumeur, le grade SBR, la quantification des récepteurs hormonaux (RE et RP) ainsi que la surexpression de HER2 ont été obtenues sur les biopsies réalisées avant chimiothérapie. Les autres données immuno-histochimiques (mutation p53 et taux de Ki67) ont été récupérées rétrospectivement sur les fragments de biopsies. L'ARN a été extrait sur les pièces congelées des biopsies. Un microgramme d'ARN a été rétrotranscrit en cDNA dans un volume de 20µl en utilisant 50 UI de Superscript II RNase H-reverse transcriptase (Intrivogen ®). Les PCR Ki67 quantitative ont été réalisées à l'aide d'un appareil de PCR en temps réel (ABI Prism 7500 Sequence Detection System (Applied Biosystems)) dans un volume total de 25µL, 10ng d'équivalent ARN et du Taqman PCR Core Reagent kit (Applied Biosystems). Chaque analyse a été réalisée en duplicate indépendant. Deux témoins négatifs et une courbe de calibration à 7 points de gamme ont été inclus dans chaque série d'analyses. Les résultats ont été communiqués en unité arbitraires et exprimés en 2^{DDCt} .

Le phénotypage génétique a été établi en fonction des statuts hormonaux, de la surexpression de HER2 et du taux de Ki67 [25-27] : Luminal A (RE et RP +++, Ki67<15%), Luminal B (RE et RP+, Ki67>15%), HER2 (RE et RP-, surexpression de HER2) et Basaloïde (RE et RP-, absence de surexpression de HER2).

- Chirurgie :

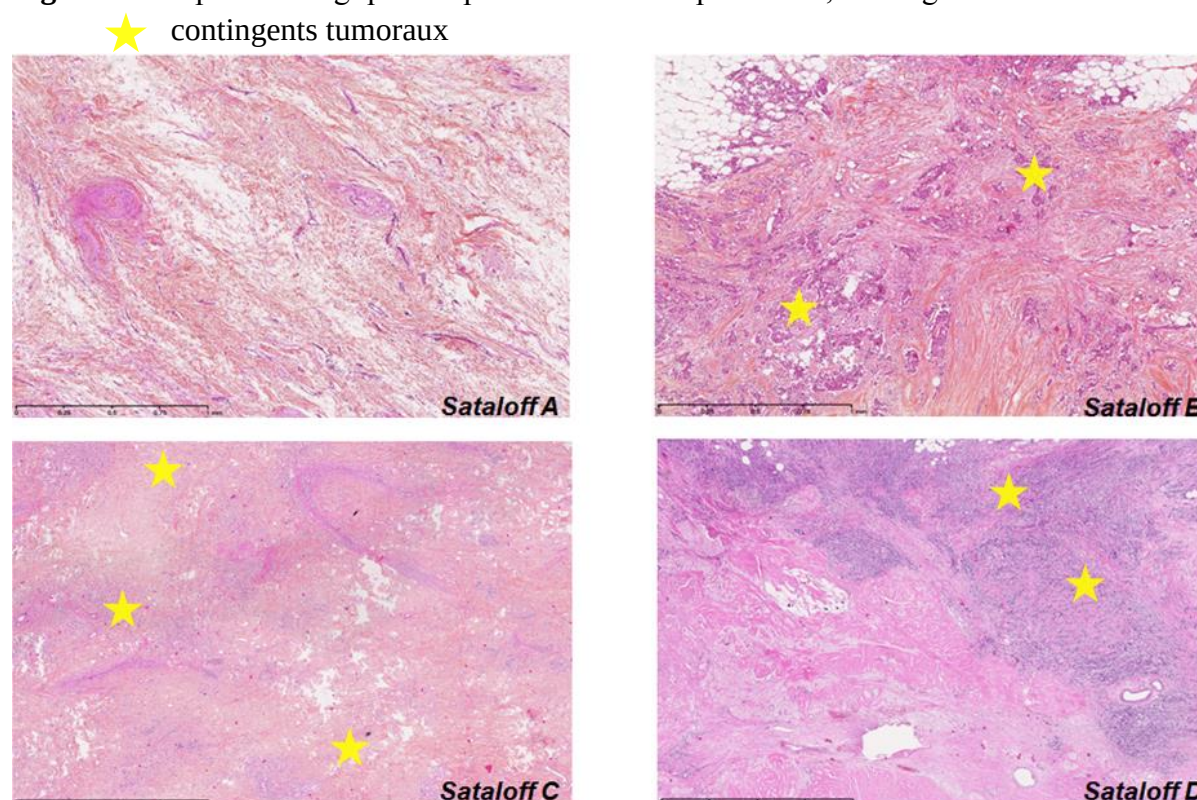
Au terme de la CNA, le traitement chirurgical consistait en une tumorectomie ou une mastectomie, associée à un curage ganglionnaire axillaire. Les découpes de chaque pièce opératoire (tumorectomie ou mastectomie, curage ganglionnaire) ont été réalisées dans un plan frontal, par tranche de 3 à 4 mm, parallèle au muscle pectoral. Une coupe de 2-3 microns d'épaisseur était prélevée sur chacune de ces tranches, puis étalée sur lame et colorée

(Hématoxyline, Eosine, Safran). Les pièces opératoires ont été analysées par un anatomopathologiste spécialisé en sénologie avec pour objectif d'apprécier la réponse histologique tumorale et ganglionnaire à la CNA en utilisant la classification de Sataloff [28] (Tableau 1 et Figure 2).

Tableau 1. Classification de Sataloff

Sataloff	Tumeur primitive mammaire (T)	Ganglions axillaires (N)
A	effet thérapeutique total ou presque total	pas de ganglion envahi, effet thérapeutique
B	effet thérapeutique supérieur à 50% mais pas total	pas de ganglion envahi, pas d'effet thérapeutique
C	effet thérapeutique inférieur à 50%	ganglion envahi, effet thérapeutique
D	absence d'effet thérapeutique	ganglion envahi, pas d'effet thérapeutique

Figure 2. Coupes histologiques de pièces d'exérèse après CNA, faible grossissement.



La réponse tumorale (T) et ganglionnaire (N) à la CNA a été établie selon 2 sous-groupes :

- Répondeurs (R) : Sataloff TA ou TB et NA ou NB
- Non-répondeurs (NR) : Sataloff TC ou TD et NC ou ND

1.4 Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Analys-it version 3.60 (Leeds, United Kingdom). Le Test de Kolmogorov-Smirnov a montré que les valeurs d'ADC, les valeurs médianes de K^{trans} , k_{ep} , v_e et le SUV_{max} ne suivaient pas une distribution normale.

Les paramètres d'IRM et de TEP-TDM pour prédire la réponse thérapeutique ont été évalués par un test Mann-Whitney pour déterminer s'il existait une différence significative entre les groupes R versus NR au niveau de la tumeur et des ganglions. Le test Kruskal-Wallis a été utilisé pour comparer les valeurs de l'ADC, v_e , k_{ep} , K^{trans} et SUV_{max} entre les 4 phénotypes génétiques et avec le grade SBR. Pour déterminer s'il existait une différence significative des valeurs des paramètres d'IRM et de SUV_{max} en fonction de la présence ou de l'absence des facteurs histo-pronostiques, le test Mann-Whitney a été utilisé pour les récepteurs hormonaux RE et RP, la surexpression d'HER2, la mutation de p53 et le taux de Ki67.

Les courbes ROC ont été réalisées pour les paramètres d'imagerie ayant une corrélation significative avec la réponse histologique. Leur analyse a permis de déterminer un seuil pour l'identification des R et des NR. Les performances diagnostiques des paramètres d'imagerie analysés ont été comparés en utilisant l'approche de DeLong et Clarke-Pearson [29].

L'analyse combinée des paramètres significativement corrélés à la réponse histologique a été réalisée à l'aide d'un test de Chi2.

CHAPITRE 2. Résultats

2.1 Population

Nous avons étudié les dossiers de 88 patientes, âgées de 23 à 83 ans (âge moyen : 53 ans) entre février 2009 et mai 2012.

L'histologie retrouvait 84 carcinomes canalaux infiltrants (CCI) et 4 carcinomes lobulaires infiltrants (CLI). Parmi ces tumeurs, les grades SBR ont révélé 1 tumeur de grade I (1%), 32 tumeurs de grade II (36%) et 55 tumeurs de grade III (63%). D'un point de vue immuno-histochimique, les récepteurs hormonaux RE et RP étaient positifs respectivement dans 26 et 10 tumeurs. La surexpression d'HER2 était retrouvée dans 17 tumeurs et le taux de Ki67 était supérieur à 15% dans 61 tumeurs.

Cinquante-sept tumeurs (65%) ont été traitées par mastectomie totale et 31 tumeurs (35%) par tumorectomie. Après analyse des pièces opératoires, 54 patientes ont été classées dans le groupe R et 34 patientes dans le groupe NR. L'ensemble des valeurs des paramètres étudiés est résumé dans le Tableau 2.

Tableau 2. Valeurs des paramètres étudiés (n=88)

Paramètre étudié	Nombre de patientes
Age moyen	53 ans (23-83)
Type histologique	
CCI	84
CLI	4
Grade SBR	
I	1 (1%)
II	32 (36%)
III	55 (63%)
Facteurs histo-pronostiques	
RE (positif/négatif)	26/61
RP (positif/négatif)	10/72
HER2 (positif/négatif)	17/71
p53 (positif/négatif)	39/41
Ki67 (<15%/>15%)	27/61
Phénotype génétique	
Luminal A	3 (3,4%)
Luminal B	52 (59,1%)
HER2	8 (9,1%)
Basaloïde	25 (28,4%)
Type de CNA	
EC	25
ECT	41
ECTH	15
T	2
TA	3
TH	2
Chirurgie	
Mastectomie	57 (65%)
Tumorectomie	31 (35%)
Réponse histologique tumorale	
Répondeurs	54 (Sataloff A = 17 et B = 37)
Non-répondeurs	34 (Sataloff C = 30 et D = 4)
Réponse histologique ganglionnaire	
Répondeurs	42 (Sataloff A = 19 et B = 23)
Non-répondeurs	43 (Sataloff C = 35 et D = 8)

En IRM, la taille tumorale mesurée moyenne était de 44 mm (15-102 mm). Le Tableau 3 résume les valeurs médianes des paramètres d'imagerie étudiés (K^{trans} , v_e , k_{ep} et SUV_{max}).

Tableau 3. Valeurs médianes des paramètres d'imagerie étudiés

Taille moyenne	44 mm +/- 18,7 (15-102mm)
K^{trans}	0,166 +/- 0,098
v_e	0,305 +/- 0,132
k_{ep}	0,602 +/- 0,329
SUV_{max}	6,44 +/- 2,96

2.2 Corrélation entre paramètres d'imagerie et facteurs histo-pronostiques

La taille tumorale et l'ADC n'ont pas montré de corrélation avec les facteurs histo-pronostiques.

La valeur médiane de v_e était plus basse lorsque le grade SBR était élevé (grade I = 0,4960 grade II = 0,3560 et grade III = 0,2500 ; $p=0,0012$; Figure 3), plus basse dans les tumeurs avec RE négatifs (0,2800) par rapport à celles avec RE positifs (0,3335 $p=0,0204$), plus basse en cas de mutation p53 (0,2410) qu'en l'absence de mutation p53 (0,3050 $p=0,0206$), et plus basse dans les tumeurs avec un taux de Ki67 > 15% (0,2780) que celles avec un taux < 15% (0,3380 $p=0,0113$; Figure 4). Il n'existait pas de corrélation entre les autres paramètres microperfusionnels (k_{ep} et K^{trans}) et les facteurs histo-pronostiques.

Le SUV_{max} était plus élevé dans les tumeurs de grade SBR III (9,1) que dans celles de grade II (5,1 $p<0,0001$; Figure 5), plus élevé en cas de mutation p53 (9,0) qu'en l'absence de mutation p53 (6,0 $p=0,0044$). Il n'existait pas de corrélation entre les valeurs de SUV_{max} et les autres facteurs histo-pronostiques.

Le Tableau 4 résume les valeurs médianes de v_e , k_{ep} et K^{trans} , ainsi que du SUV_{max} pour chaque facteur histo-pronostique (grade SBR, récepteurs hormonaux RE et RP, surexpression de HER2, mutation de p53, taux de Ki67).

Tableau 4. Valeurs médianes des paramètres microperfusionnels et du SUV_{max} en fonction des facteurs histo-pronostiques

		v_e	k_{ep}	K^{trans}	SUV_{max} (n=79)
Grade histo-pronostique (n=88)	SBR I (n=1)	0,4960	0,4160	0,2100	/
	SBR II (n=32)	0,3560	0,5355	0,1520	5,1
	SBR III (n=55)	0,2500	0,5330	0,1330	9,1
		$p=0,0012$	NS	NS	$p<0,0001$
Récepteurs aux estrogènes (n=88)	Positif (n=27)	0,3335	0,5215	0,1565	6,5
	Négatif (n=61)	0,2800	0,5470	0,1450	8,45
		$p=0,0204$	NS	NS	NS
Récepteurs à la progestérone (n=82)	Positif (n=10)	0,3720	0,4255	0,1230	7,7
	Négatif (n=72)	0,2905	0,5360	0,1520	7,6
		NS	NS	NS	NS
Surexpression HER2 (n=88)	Positif (n=17)	0,2950	0,5270	0,1510	9,1
	Négatif (n=71)	0,3000	0,5330	0,1450	7,0
		NS	NS	NS	NS
Mutation p53 (n=80)	Positif (n=39)	0,2410	0,5270	0,1270	9,0
	Négatif (n=41)	0,3050	0,5390	0,1610	6,0
		$p=0,0206$	NS	NS	$p=0,0044$
Ki67 (n=88)	>15% (n=61)	0,2780	0,5270	0,1330	8,0
	<15% (n=27)	0,3380	0,5770	0,1790	5,7
		$p=0,0113$	NS	NS	NS

Figure 3. Distribution des valeurs médianes de v_e en fonction du grade SBR

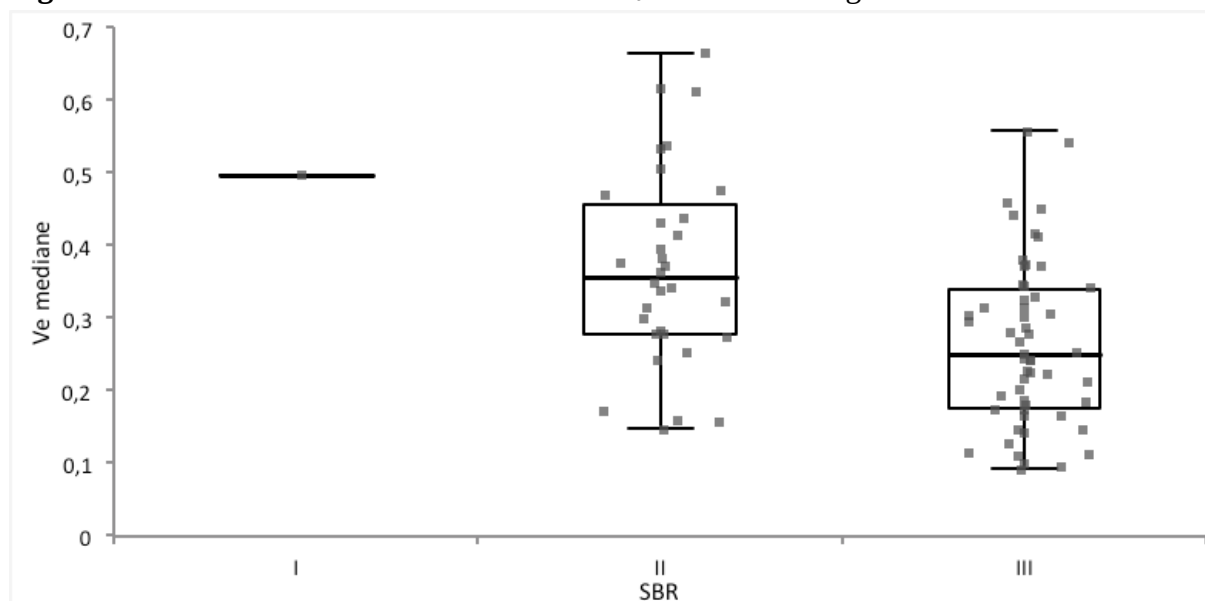


Figure 4. Distribution des valeurs médianes de v_e en fonction du taux de Ki67 (Non <15% ou Oui >15%)

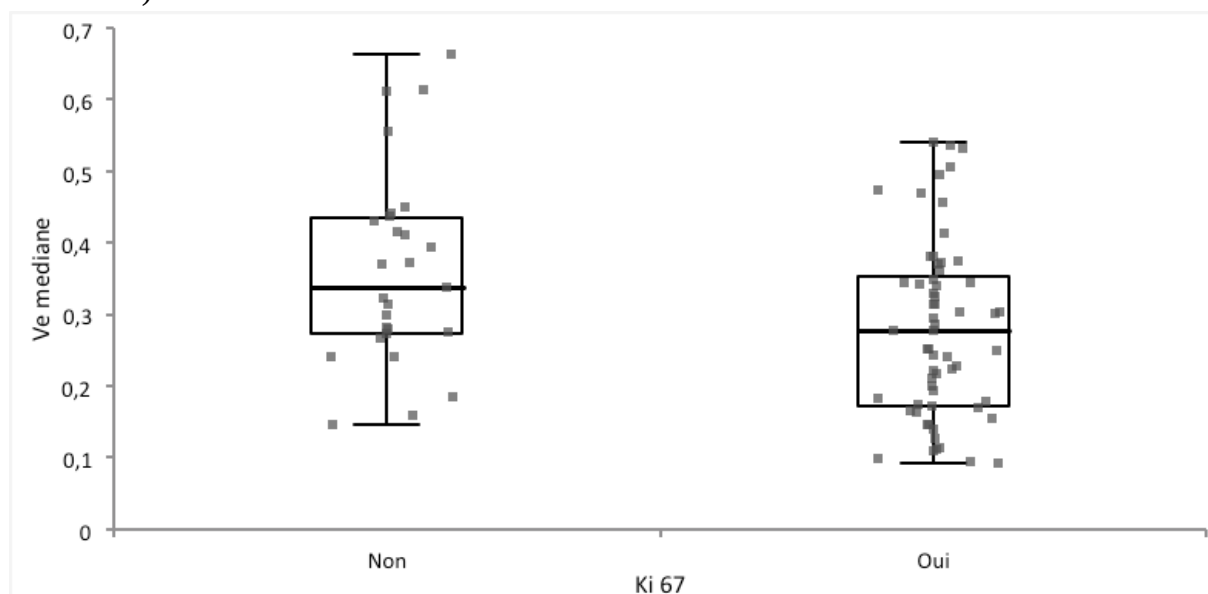
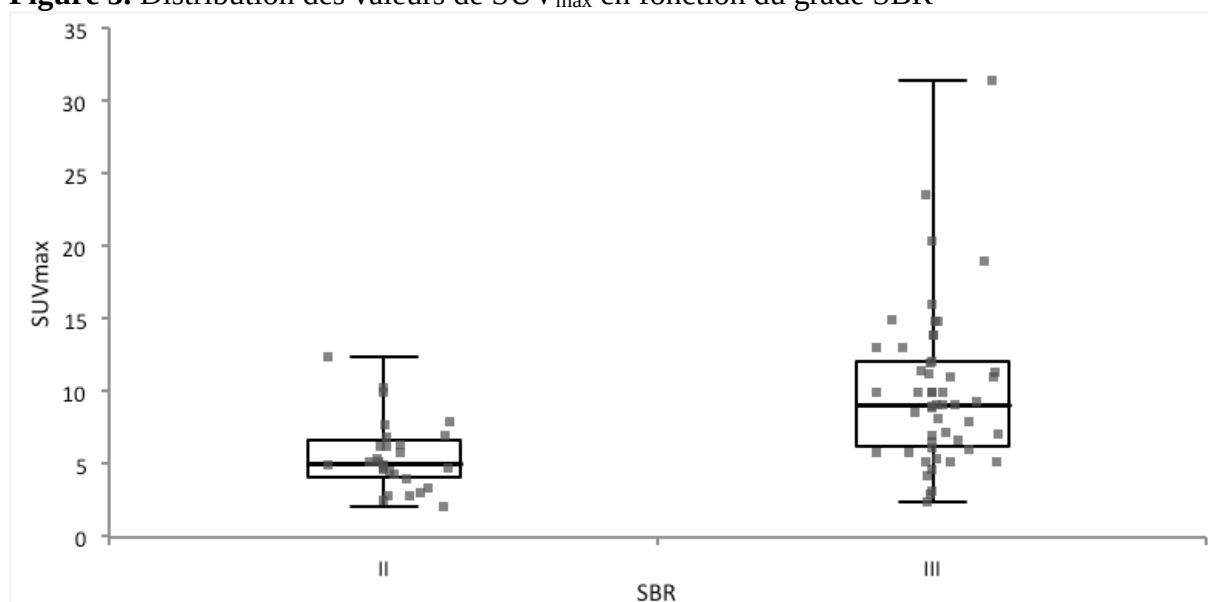


Figure 5. Distribution des valeurs de SUV_{max} en fonction du grade SBR



2.3 Corrélation entre paramètres d'imagerie et phénotypes génétiques

Trois tumeurs présentaient un phénotype Luminal A, 52 un phénotype Luminal B, 8 un phénotype HER2 et 25 un phénotype Basaloïde. L'analyse de la variance (Kruskal-Wallis) a permis de déterminer qu'il existait une différence significative des valeurs de v_e et de SUV_{max} entre ces phénotypes ($p=0,0006$ et $p=0,0002$ respectivement) (Tableau 5, Figures 6 et 7) avec une valeur médiane de v_e plus basse dans le phénotype Basaloïde (0,1860) par rapport aux autres phénotypes, et un SUV_{max} plus élevé dans les phénotypes HER2 (11,2) et Basaloïde (10,0) par rapport aux Luminaux A et B. Il n'existait pas de différence entre les phénotypes génétiques pour les autres paramètres d'imagerie (ADC , k_{ep} et K^{trans}).

Tableau 5. Corrélation entre les paramètres d'imagerie et les phénotypes génétiques

Phénotypes	v_e	k_{ep}	K^{trans}	SUV_{max}
Luminal A (n=3)	0,2770	0,3990	0,1200	7,45
Luminal B (n=52)	0,3330	0,5360	0,1630	5,80
HER 2 (n=8)	0,2680	0,5020	0,1245	11,2
Basaloïde (n=25)	0,1860	0,5470	0,1230	10,0
	$p=0,0006$	NS	NS	$p=0,0002$

Figure 6. Distribution des valeurs médianes de v_e en fonction des phénotypes génétiques

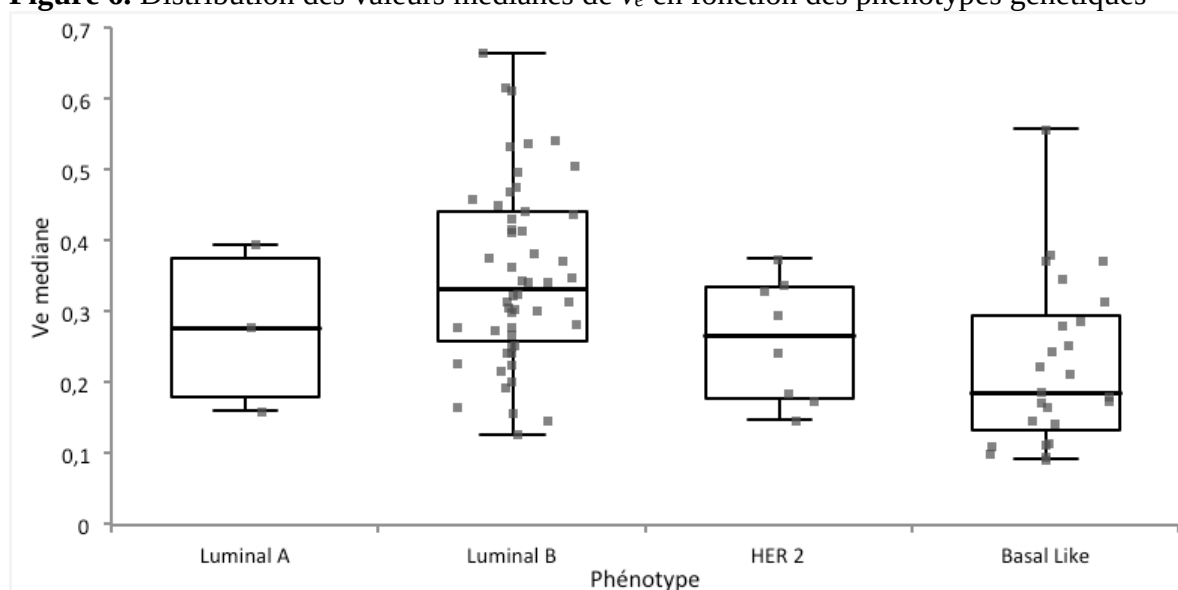
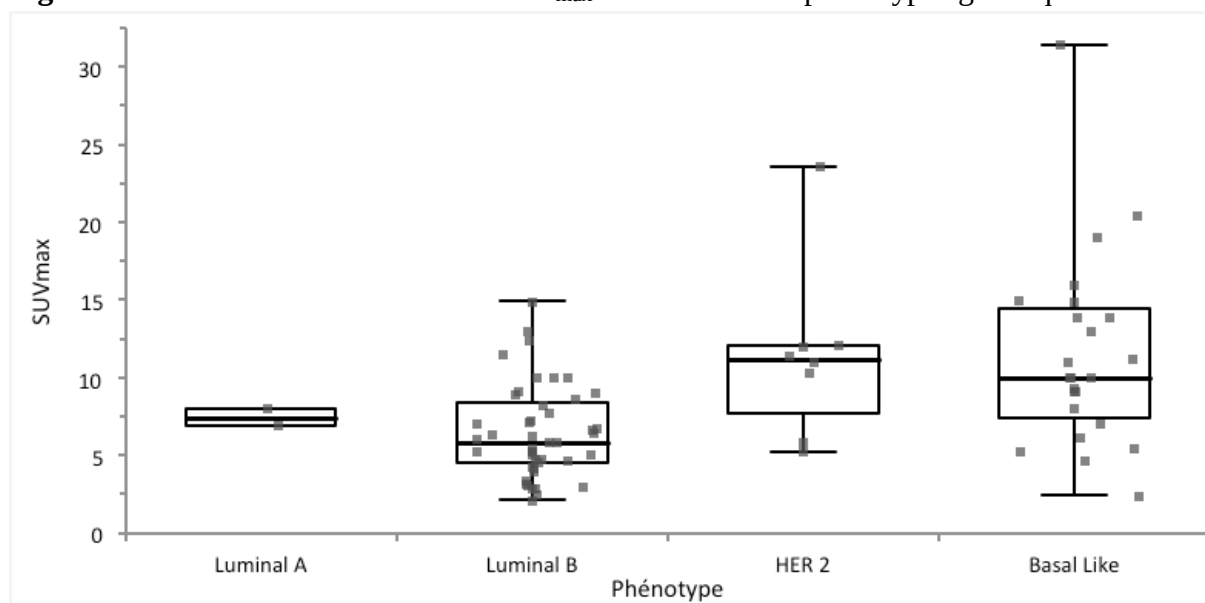


Figure 7. Distribution des valeurs de SUV_{max} en fonction des phénotypes génétiques



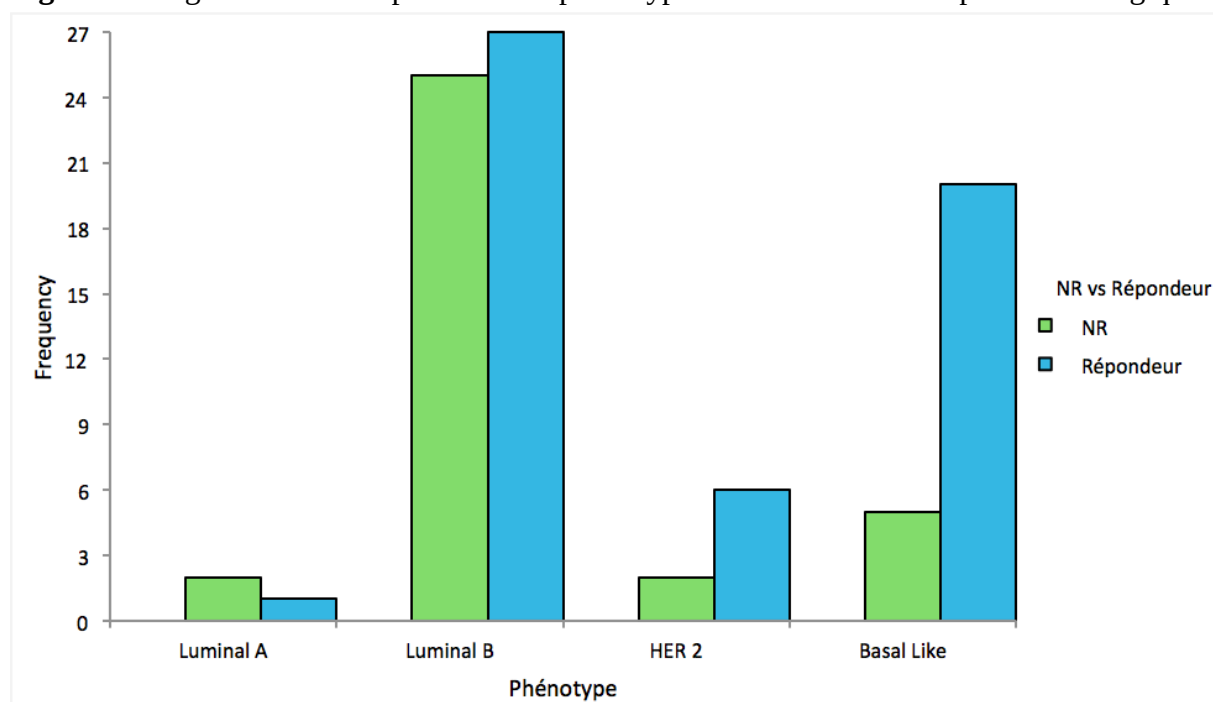
2.4 Corrélation entre phénotypes génétiques et réponse histologique

On retrouvait une réponse histologique plus importante dans les sous-types Basaloïde et HER2 (20 R/5 NR et 6 R/2 NR respectivement) que dans le sous-type Luminal B (27 R/25 NR) (Tableau 6 et Figure 8), sans différence significative ($p=0,0647$).

Tableau 6. Répartition des phénotypes selon la réponse histologique

Phénotypes	Répondeurs	Non-répondeurs	TOTAL
Luminal A	2	1	3
Luminal B	27 (51%)	25	52
HER 2	6 (75%)	2	8
Basaloïde	20 (80%)	5	25
TOTAL	54	34	88

Figure 8. Diagramme de la répartition des phénotypes en fonction de la réponse histologique



2.5 Corrélation entre paramètres d'imagerie et réponse histologique

Avant traitement, il n'existait pas de différence significative de la taille et de l'ADC entre les groupes R et NR au niveau tumoral et ganglionnaire.

L'analyse fonctionnelle montrait au niveau tumoral une différence significative des valeurs médianes de v_e et de SUV_{max} entre les groupes R ($v_e=0,2750$ et $SUV_{max}=9,1$) et NR ($v_e=0,3455$ et $SUV_{max}=6,1$) ($p=0,0035$ et $p=0,0265$ respectivement, Figures 9 et 10). Il n'y avait pas de différence significative des autres paramètres microperfusionnels (k_{ep} et K^{trans}) entre les groupes R et NR.

Au niveau ganglionnaire, on retrouvait une différence à la limite de la significativité des valeurs de v_e entre les groupes R ($v_e=0,2630$) et NR ($0,3140$) ($p=0,048$). Il n'y avait pas de différence significative des autres paramètres microperfusionnels (k_{ep} et K^{trans}) et du SUV_{max} entre les groupes R et NR.

Les valeurs des paramètres microperfusionnels et du SUV_{max} pour chaque groupe de réponse histologique tumorale et ganglionnaire sont résumées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Valeurs des paramètres microperfusionnels et du SUV_{max} en fonction de la réponse histologique tumorale et ganglionnaire

		v_e	k_{ep}	K^{trans}	SUV_{max} (n=79)
Réponse tumorale (n=88)	Répondeurs (n=54)	0,2750	0,5460	0,1410	9,1
	Non-répondeurs (n=34)	0,3455	0,5325	0,1585	6,1
		$p=0,0035$	NS	NS	$p=0,0265$
Réponse ganglionnaire (n=85)	Répondeurs (n=42)	0,2630	0,5710	0,1485	9,20
	Non-répondeurs (n=43)	0,3140	0,5320	0,1430	6,5
		$p=0,048$	NS	NS	NS

Figure 9. Distribution des valeurs médianes de v_e en fonction de la réponse histologique tumorale $p=0,0035$

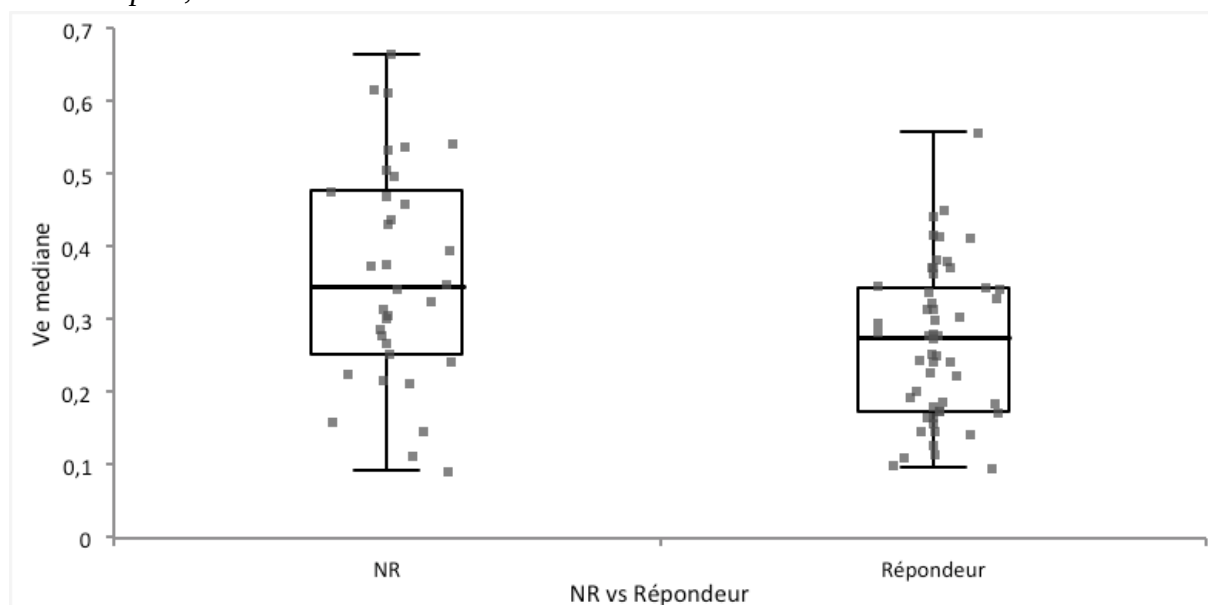
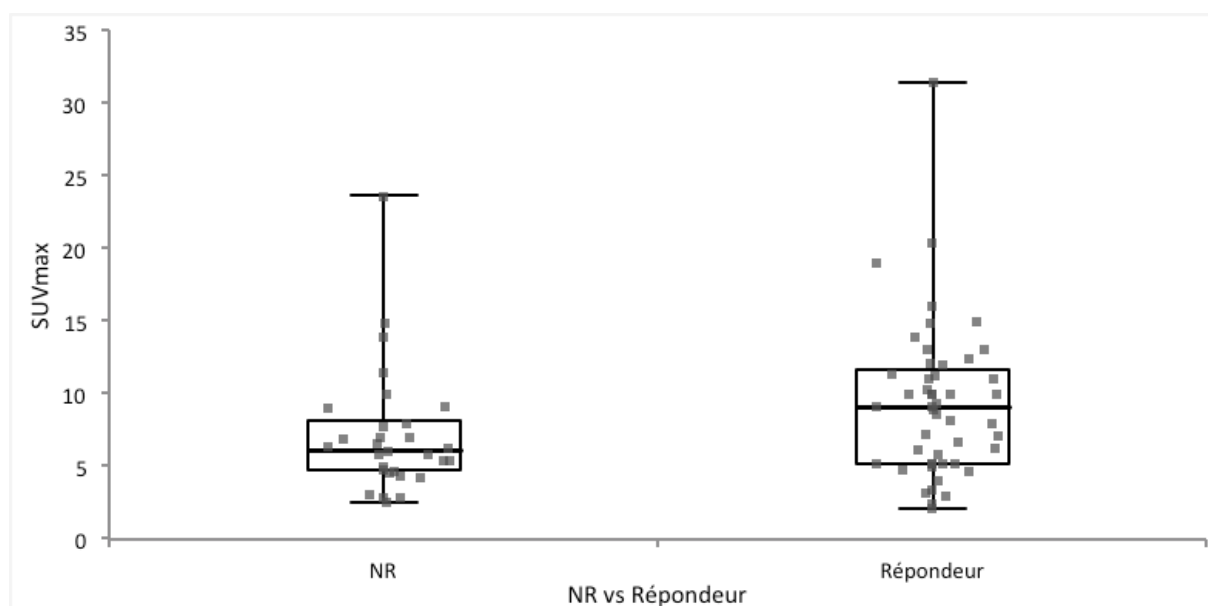


Figure 10. Distribution des valeurs de SUV_{max} en fonction de la réponse histologique tumorale $p=0,0265$



2.6 Performances diagnostiques de v_e et SUV_{max}

Les courbes ROC ont été réalisées pour évaluer les performances diagnostiques des paramètres v_e et SUV_{max} pour distinguer les Répondeurs des Non-répondeurs. L'analyse de l'aire sous la courbe (AUC) pour les deux paramètres a permis de déterminer le seuil permettant de classer les R et les NR avec la meilleure sensibilité et spécificité.

Une valeur de v_e inférieure à 0,458 permet d'identifier correctement 11 des 34 Non-répondeurs (Spécificité de 32 %) et 53 des 54 Répondeurs (Sensibilité de 98 %) (VPP (valeur prédictive positive) : 70% et VPN (valeur prédictive négative) : 92% ; AUC:0,686 ; 95% CI : 0,566 to 0,805) (Figures 11 et 12).

Une valeur de SUV_{max} supérieure à 7,0 permet d'identifier correctement 19 des 30 Non-répondeurs (Spécificité de 63 %) et 31 des 49 Répondeurs (Sensibilité de 63 %) (VPP : 74% et VPN : 51% ; AUC:0,649 ; 95% CI : 0,524 to 0,775).

La comparaison des courbes ROC de v_e et SUV_{max} n'a pas montré de différence significative entre les deux paramètres pour distinguer les R des NR.

L'analyse combinée de v_e et SUV_{max} pour prédire la réponse histologique tumorale en utilisant les seuils définis par l'analyse des courbes ROC permet d'identifier correctement 26 des 34 Non-répondeurs (Spécificité de 76 %) et 35 des 54 Répondeurs (Sensibilité de 65 %) avec une VPP de 81% et une VPN de 58% ($p=0,0002$) (Tableau 8).

Tableau 8. Analyse combinée de v_e et SUV_{max} pour prédire la réponse histologique tumorale

Réponse	NR	R	Total
NR (v_e et SUV_{max})	26	19	45
R (v_e et SUV_{max})	8	35	43
Total	34	54	88

Figure 11. Patiente de 63 ans, CCI du sein gauche SBR III, phénotype Basaloïde (RE et RP négatifs, absence de surexpression de HER2), avec taux de Ki67>15% et p53 muté. $v_e = 0,115$ et $SUV_{max} = 13,9$. Réponse histologique Sataloff B. Classée Répondeur.

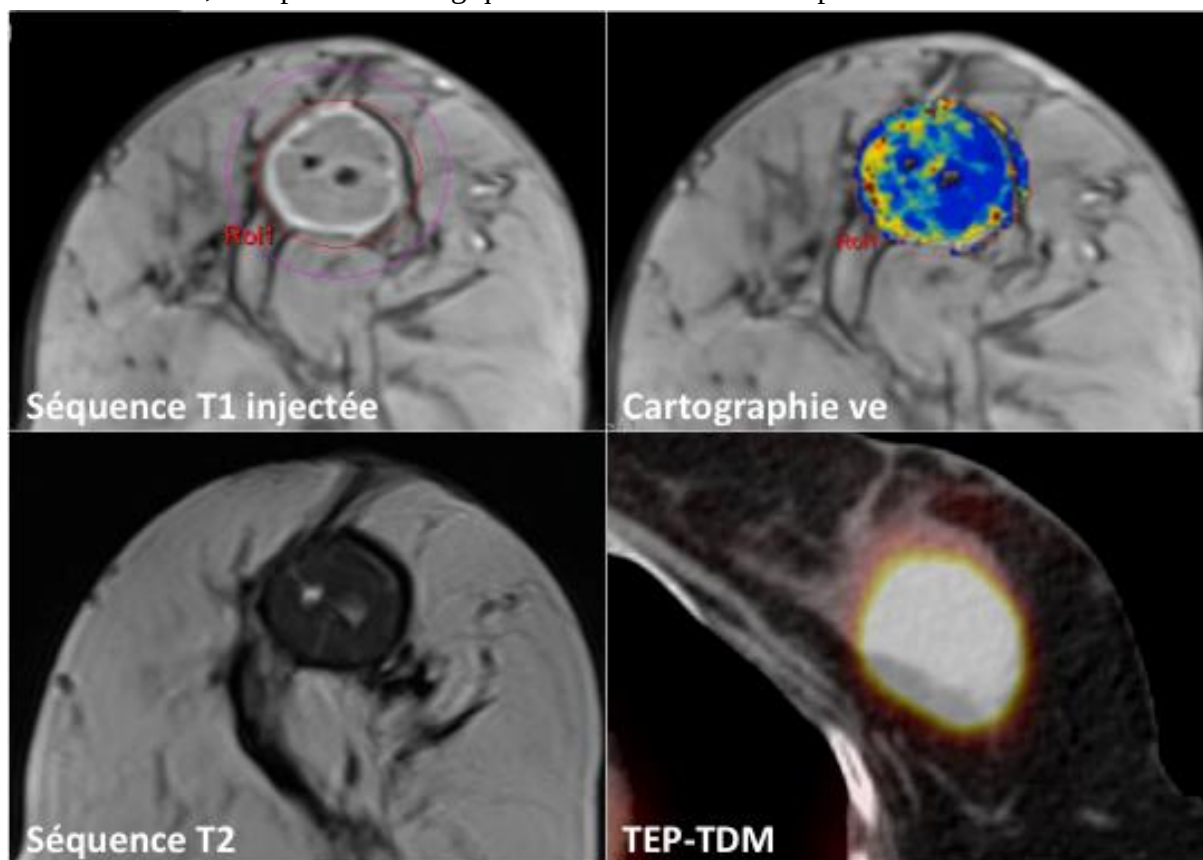
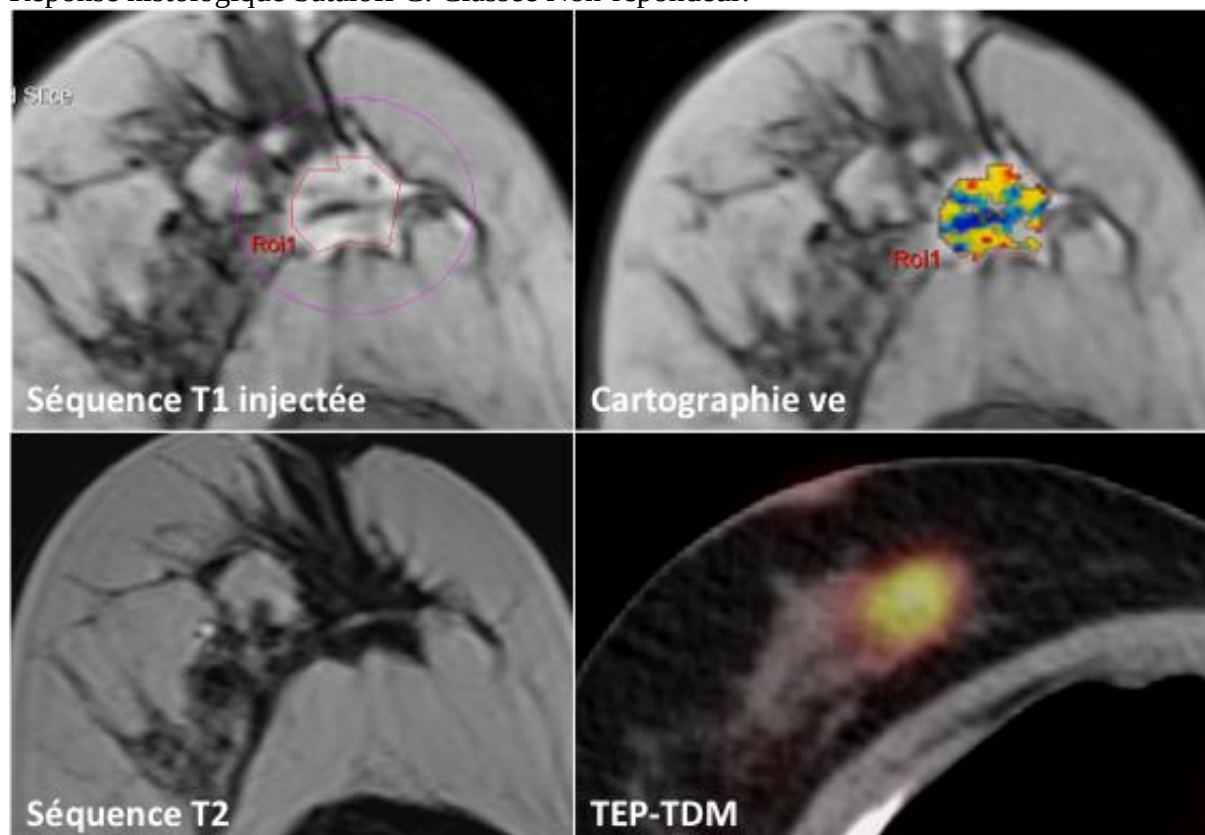


Figure 12. Patiente de 48 ans, CCI, SBR II, phénotype Luminal B (RE et RP faiblement positifs), Ki67<15%, p53 non muté. $v_e = 0,615$ et $SUV_{max} = 5,0$. Réponse histologique Sataloff C. Classée Non-répondeur.



CHAPITRE 3. Discussion

Nos résultats ont montré qu'une valeur de v_e basse était associée significativement à certains facteurs histo-pronostiques d'agressivité (grade SBR élevé, RE négatifs, mutation de p53 et taux de Ki67 > 15%), au phénotype Basaloïde. Une valeur élevée de v_e permettrait de prédire une mauvaise réponse histologique tumorale à la CNA avec une VPN de 92%. Une valeur élevée de SUV_{max} était également associée significativement à certains facteurs histo-pronostiques d'agressivité (grade SBR élevé et mutation de p53), aux phénotypes HER2 et Basaloïde. Une valeur élevée de SUV_{max} serait de bon pronostic pour la réponse histologique tumorale.

Concernant la corrélation des paramètres microperfusionnels avec les facteurs histo-pronostiques, nos résultats sont concordants avec ceux de Koo et al. (2012, 68 patientes) [11] qui ont montré une valeur abaissée de v_e dans les tumeurs de grade SBR III et avec RE négatifs. Dans cette même étude, les auteurs ont également montré des valeurs élevées de K^{trans} et k_{ep} dans les tumeurs de grade SBR III et avec RE négatifs. Kim et al. (2015, 50 patientes) [12] ont également montré des valeurs élevées de K^{trans} et k_{ep} dans les tumeurs avec un taux de Ki67 élevé (> 5%), sans montrer de corrélation avec v_e .

A propos de la corrélation des paramètres microperfusionnels avec les sous-types de cancers du sein, nos résultats sont concordants avec ceux de Li et al. (2011) [30] qui retrouvaient une valeur plus basse de v_e dans le sous-type Basaloïde que dans les autres sous-types. La proportion de chaque sous-type était comparable à plusieurs études notamment Carey et al. (2007) [31] : 58% de Luminaux, 10% de HER2 et 32% de Basaloïdes. Dans notre étude, la proportion de Luminal A était faible (3,4%). Ce chiffre est concordant avec la

conférence de consensus de St Gallen 2011 [32] qui a établi que les tumeurs de sous-type Luminal A étaient moins sensibles à la chimiothérapie, et donc ne préconisait aucune CNA.

La valeur de v_e selon le modèle de Tofts représentant la fraction volumique extravasculaire et extracellulaire, est liée aux caractéristiques intrinsèques de la tumeur. Une tumeur plus compacte, plus cellulaire et plus hypervascularisée pourrait expliquer une valeur plus basse de v_e observée dans les cancers avec des facteurs histo-pronostiques d'agressivité (grade SBR III, RE négatifs, mutation de p53 et Ki67>15%) et dans les sous-types de cancers du sein de mauvais pronostic (HER2 et Basaloïde).

Dans notre étude, le pourcentage de NR (39%) était comparable à celui des séries de Ogston et al. (39%) [33] et de Chollet et al. (46%) [34].

Concernant notre critère de réponse thérapeutique, la réponse histologique est un critère pronostique reconnu. Dans la littérature, plusieurs critères sont utilisés pour évaluer la réponse à la CNA : l'évolution de la taille tumorale sur l'IRM en fin de CNA comparé à la taille avant CNA (critères RECIST), l'analyse du tissu tumoral résiduel en histologie ou l'étude de la survie.

Pickles et al. (2005, 68 patientes) [17], en utilisant la diminution de volume (>65%) de la tumeur sur l'IRM en fin de CNA, sans considérer la réponse histologique, ont montré des résultats en contradiction avec nos résultats, avec des valeurs de K^{trans} et de v_e avant CNA plus élevées chez les Répondeurs.

L'évolution de la taille en fin de CNA a montré une sensibilité de 63% et une spécificité de 91% pour prédire la réponse histologique [13, 35]. Ces résultats n'en font pas un critère de réponse thérapeutique assez performant par rapport à l'analyse directe de la réponse histologique.

Il n'existe cependant pas de standardisation internationale quant à l'évaluation histologique de la réponse à la CNA. Les procédures d'analyse varient selon les équipes et le protocole de recherche clinique utilisé, répondant à des classifications étudiant le tissu tumoral mammaire et/ou le tissu ganglionnaire. Les classifications de Chevalier [36] et Sataloff [28] sont les plus utilisées en France, alors qu'aux USA, ce sont celles de Miller-Payne [33] et la Residual Disease in Breast and Nodes (RDBN) [37]. Un résumé des caractéristiques principales des classifications les plus utilisées est présenté dans le Tableau 9 (Classification de Sataloff cf. Tableau 1).

Tableau 9. Principales classifications de la réponse histologique après CNA dans le cancer du sein

Classification de Chevallier <i>Analyse de la tumeur et des ganglions</i>	Classe 1 : rémission complète : disparition tumorale complète macroscopique et microscopique dans le sein et l'aisselle Classe 2 : carcinome in situ, pas d'atteinte ganglionnaire Classe 3 : carcinome invasif avec altération stromale Classe 4 : rares altérations ou absence d'altération des cellules tumorales.
Classification de Miller-Payne <i>Analyse uniquement la tumeur</i>	Comparaison de la cellularité tumorale sur la pièce de chirurgie avec celle de la biopsie : Grade 1 : pas de réduction de la cellularité Grade 2 : < 30% de perte de cellularité Grade 3 : 30% à 90% de perte de cellularité Grade 4 : > 90% de perte de cellularité Grade 5 : absence de carcinome invasif (CIS possible)
Classification RDBN (Residual Disease in Breast and Node) <i>Analyse de la tumeur et des ganglions</i>	Niveau 1 : réponse complète tumorale et ganglionnaire, avec ou sans CIS Niveaux 2 à 4 : maladie résiduelle avec formule : 0,2 x taille du résidu tumoral (cm) + ganglions atteints (0 si N0, 1 pour 1 à 4 N+, 2 pour 5 à 7 N+, 3 pour plus de 8 N+) + grade SBR (1 à 3)

L'étude de Sataloff et al. (1995) [28] n'avait pas montré de corrélation entre les paramètres cliniques classiques et la réponse histologique alors qu'elle retrouvait une différence significative en terme de survie à 5 ans des patientes en réponse complète (79%) versus non-réponse complète (34%). Plusieurs études ont analysés la corrélation entre les classifications histologiques après CNA et la survie sans récurrence [38]. Récemment, Corben et al. (2013) [39] ont montré que les classifications de Sataloff tumorale et de Miller Payne ne

corrélaient pas avec la survie sur une série de 62 patientes. Seule la classification RDBN était associée significativement à la survie sans récurrence. Mombelli et al. (2015, 318 patientes) [40] ont étudié la classification RDBN et celle de Chevallier. Ils ont montré que la classification RDBN était la classification la mieux corrélée à la survie sans récurrence et à la survie globale.

Les études publiées à ce jour étudiant la corrélation entre les paramètres IRM microperfusionnels avant traitement et la réponse à la CNA n'ont pas montré de résultats significatifs.

Abramson et al. (2013, 21 patientes avec étude des paramètres microperfusionnels qualitatifs et semi-quantitatifs) [16] et Cho et al. (2014, 48 patientes avec étude des paramètres microperfusionnels quantitatifs) [41] n'ont pas montré de corrélation entre les paramètres microperfusionnels avant CNA et la réponse histologique.

La méta-analyse de Prevost et al. (2012), portant sur 15 études ayant étudié les performances de l'IRM de perfusion avant et/ou précocement pendant la CNA pour prédire la réponse thérapeutique, pointe l'hétérogénéité des paramètres IRM utilisés (31 paramètres différents) et les faibles effectifs de ces études (en moyenne 43 patientes par étude, la plus grande série avec 120 patientes puis la seconde avec 68 patientes). Elle conclue elle aussi à une absence de paramètres IRM avant CNA permettant une bonne identification des R et NR.

Nous retrouvons une corrélation entre les valeurs de v_e et la réponse histologique. Des études ont montré que certains facteurs histo-pronostiques d'agressivité tels que le grade SBR élevé ou des RE négatifs étaient associés à de meilleurs taux de réponse histologique à la CNA [42, 43]. Il a été également montré que les sous-types HER2 et Basaloïde avaient une meilleure sensibilité à la CNA que les Luminaux A et B, mais avec une survie moins bonne [44]. Ce phénomène a été dénommé par Carey et al. [31] le "Triple negative paradox". Nous retrouvons également dans notre étude une réponse histologique plus importante dans les

sous-types Basaloïde et HER2 (20 R/5 NR et 6 R/2 NR respectivement) que dans le sous-type Luminal B (27 R/25 NR).

Dans notre étude, v_e avait une sensibilité élevée (98%) (53 patientes R sur les 54 avaient une valeur de v_e inférieure à 0,458) et avait une VPN élevée (92%) (sur les 12 patientes identifiées comme NR avec des valeurs de v_e supérieures au seuil de 0,458, seule 1 patiente était R). On peut donc conclure de ces résultats qu'en cas de patientes avec une valeur médiane de v_e supérieure à 0,458, cette patiente sera très probablement NR en fin de CNA. Par contre, en cas de patiente avec une valeur de v_e inférieure au seuil, il est impossible de prédire une réponse histologique en fin de CNA.

En cas de validation de ces résultats par d'autres études incluant davantage de patientes, l'identification des patientes NR avant tout traitement permettrait hypothétiquement de proposer une CNA différente à ces patientes (autres molécules, durée), ou de proposer une chirurgie plus précoce, évitant une possible progression sous CNA ainsi que les effets secondaires de la CNA. Aucune étude à ce jour n'ayant étudié les conséquences d'un changement de CNA en fonction des données de l'IRM avant CNA, cette hypothèse n'est pour l'instant pas d'actualité. On pourrait cependant proposer à ces patientes, identifiées comme probables NR, une surveillance IRM rapprochée à C1 ou C2 afin d'avoir plus d'argument en faveur d'une mauvaise réponse à la CNA.

Aucune étude publiée à ce jour n'a montré d'association entre le SUV_{max} avant traitement et la réponse histologique après CNA.

En ce qui concerne la corrélation du SUV_{max} avec les facteurs histo-pronostiques et les sous-types de cancers de sein, notre étude montre des résultats concordants avec la littérature

notamment Kim et al. (2015) [45] qui retrouvaient un SUV_{max} plus élevé en cas de grade SBR III, de RE et RP négatifs, de Ki67 > 15% et dans le sous-type Basaloïde.

Limites

Notre étude comprend certaines limites. L'AIF utilisée était une AIF théorique calculée avec la méthode de Weinmann. Bazelaire et al. (2011) [46] ont montré que l'utilisation d'une AIF théorique avait un impact sur l'estimation des paramètres notamment K^{trans} dont les petites valeurs sont surestimées et les grandes valeurs sous estimées. Pour v_e les courbes ROC montraient une discrète amélioration des performances pour distinguer les Répondeurs des Non-répondeurs avec des valeurs mesurées par rapport à celles calculées, sans différence significative. Deux techniques seraient envisageables afin d'estimer individuellement l'AIF : - détection de l'artère mammaire interne, notamment avec des images IRM à 3T (meilleure résolution spatiale et meilleur signal/bruit que dans le cas d'images à 1.5T); - modélisation dynamique d'un tissu tel que le muscle pectoral et estimation paramétrique de l'AIF.

Ensuite, du fait d'une possible hétérogénéité des tumeurs, notamment en cas de zone nécrotique, les valeurs médianes des paramètres microperfusionnels pourrait masquer des disparités à l'échelle du pixel. L'analyse des histogrammes de ces paramètres pourrait alors avoir un intérêt.

Les images de perfusion ne sont pas encore utilisées en routine clinique, du fait de leur complexité d'acquisition et de leur post-traitement long et technique. Cela est amené à changer dans les années à venir, du fait d'un accès plus simple à des consoles de post-traitement ergonomiques et à une littérature plus fournie quant à ses possibilités et ses limites. Une autre limite actuelle de l'IRM de perfusion est sa mauvaise reproductibilité intra et inter-

observateurs [47], et ses variabilités entre les centres. Cela rend difficile l'établissement de seuils optimaux.

Perspectives

La prochaine étape de notre travail sera de corréler les données d'imagerie IRM et TEP-TDM recueillies avec la survie sans récurrence. Notre l'étude portant sur une période de 2009 à 2012, les données pourront bientôt être disponibles avec un recul suffisant de 5 ans. Pickles et al. (2009, 54 patientes) [18] n'ont pas montré de différence significative entre les paramètres microperfusionnels avant CNA et la survie.

Cela permettra dans le même temps d'évaluer la corrélation entre la classification de Sataloff et la survie sans récurrence.

Conclusion

Cette étude a montré que des valeurs basse de v_e et élevée de SUV_{max} avant CNA étaient corrélées aux facteurs histo-pronostiques d'agressivité.

v_e et SUV_{max} étaient également significativement différents selon les sous-types de cancers du sein. Par ailleurs, les valeurs de v_e et SUV_{max} mesurées avant traitement étaient différentes selon la réponse à la CNA.

v_e et SUV_{max} pourraient donc être des biomarqueurs de l'agressivité tumorale et pourraient servir à prédire la réponse tumorale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Connolly RM, Stearns V. Current approaches for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *European journal of pharmacology*. 2013; 717(1-3):58-66.
2. Kaufmann M, von Minckwitz G, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007; 18(12):1927-1934.
3. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet (London, England)*. 2014; 384(9938):164-172.
4. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(2):CD005002.
5. Hansen S, Grabau DA, Sorensen FB, Bak M, Vach W, Rose C. The prognostic value of angiogenesis by Chalkley counting in a confirmatory study design on 836 breast cancer patients. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2000; 6(1):139-146.
6. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992; 84(24):1875-1887.
7. Gasparini G, Toi M, Verderio P, Ranieri G, Dante S, Bonoldi E, et al. Prognostic significance of p53, angiogenesis, and other conventional features in operable breast cancer: subanalysis in node-positive and node-negative patients. *International journal of oncology*. 1998; 12(5):1117-1125.
8. Padhani AR, Khan AA. Diffusion-weighted (DW) and dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) for monitoring anticancer therapy. *Targeted oncology*. 2010; 5(1):39-52.
9. Tofts PS, Wicks DA, Barker GJ. The MRI measurement of NMR and physiological parameters in tissue to study disease process. *Progress in clinical and biological research*. 1991; 363:313-325.
10. Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 1999; 10(3):223-232.
11. Koo HR, Cho N, Song IC, Kim H, Chang JM, Yi A, et al. Correlation of perfusion parameters on dynamic contrast-enhanced MRI with prognostic factors and subtypes of breast cancers. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2012; 36(1):145-151.
12. Kim JY, Kim SH, Kim YJ, Kang BJ, An YY, Lee AW, et al. Enhancement parameters on dynamic contrast enhanced breast MRI: do they correlate with prognostic factors and subtypes of breast cancers? *Magnetic resonance imaging*. 2015; 33(1):72-80.
13. Yuan Y, Chen XS, Liu SY, Shen KW. Accuracy of MRI in prediction of pathologic complete remission in breast cancer after preoperative therapy: a meta-analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2010; 195(1):260-268.
14. Padhani AR, Hayes C, Assersohn L, Powles T, Makris A, Suckling J, et al. Prediction of clinicopathologic response of breast cancer to primary chemotherapy at contrast-enhanced MR imaging: initial clinical results. *Radiology*. 2006; 239(2):361-374.

15. Li SP, Makris A, Beresford MJ, Taylor NJ, Ah-See ML, Stirling JJ, et al. Use of dynamic contrast-enhanced MR imaging to predict survival in patients with primary breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Radiology*. 2011; 260(1):68-78.
16. Abramson RG, Li X, Hoyt TL, Su PF, Arlinghaus LR, Wilson KJ, et al. Early assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy by semi-quantitative analysis of high-temporal resolution DCE-MRI: preliminary results. *Magnetic resonance imaging*. 2013; 31(9):1457-1464.
17. Pickles MD, Lowry M, Manton DJ, Gibbs P, Turnbull LW. Role of dynamic contrast enhanced MRI in monitoring early response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2005; 91(1):1-10.
18. Pickles MD, Manton DJ, Lowry M, Turnbull LW. Prognostic value of pre-treatment DCE-MRI parameters in predicting disease free and overall survival for breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *European journal of radiology*. 2009; 71(3):498-505.
19. Prevos R, Smidt ML, Tjan-Heijnen VC, van Goethem M, Beets-Tan RG, Wildberger JE, et al. Pre-treatment differences and early response monitoring of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients using magnetic resonance imaging: a systematic review. *European radiology*. 2012; 22(12):2607-2616.
20. Fangberget A, Nilsen LB, Hole KH, Holmen MM, Engebraaten O, Naume B, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer-response evaluation and prediction of response to treatment using dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging. *European radiology*. 2011; 21(6):1188-1199.
21. Li XR, Cheng LQ, Liu M, Zhang YJ, Wang JD, Zhang AL, et al. DW-MRI ADC values can predict treatment response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2012; 29(2):425-431.
22. Nagashima T, Sakakibara M, Nakamura R, Arai M, Kadowaki M, Kazama T, et al. Dynamic enhanced MRI predicts chemosensitivity in breast cancer patients. *European journal of radiology*. 2006; 60(2):270-274.
23. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: correlation between the baseline MR imaging findings and responses to therapy. *European radiology*. 2010; 20(10):2315-2322.
24. Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. *Magnetic resonance in medicine*. 1991; 17(2):357-367.
25. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010; 28(10):1684-1691.
26. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797):747-752.
27. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009; 101(10):736-750.
28. Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *Journal of the American College of Surgeons*. 1995; 180(3):297-306.
29. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988; 44(3):837-845.

30. Li SP, Padhani AR, Taylor NJ, Beresford MJ, Ah-See ML, Stirling JJ, et al. Vascular characterisation of triple negative breast carcinomas using dynamic MRI. *European radiology*. 2011; 21(7):1364-1373.
31. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007; 13(8):2329-2334.
32. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(8):1736-1747.
33. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2003; 12(5):320-327.
34. Chollet P, Charrier S, Brain E, Cure H, van Praagh I, Feillel V, et al. Clinical and pathological response to primary chemotherapy in operable breast cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997; 33(6):862-866.
35. Charehbili A, Wasser MN, Smit VT, Putter H, van Leeuwen-Stok AE, Meershoek-Klein Kranenbarg WM, et al. Accuracy of MRI for treatment response assessment after taxane- and anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy in HER2-negative breast cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014; 40(10):1216-1221.
36. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995; 13(7):1564-1571.
37. Chollet P, Abrial C, Durando X, Thivat E, Tacca O, Mouret-Reynier MA, et al. A new prognostic classification after primary chemotherapy for breast cancer: residual disease in breast and nodes (RDBN). *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2008; 14(2):128-132.
38. Zhao Y, Dong X, Li R, Ma X, Song J, Li Y, et al. Evaluation of the pathological response and prognosis following neoadjuvant chemotherapy in molecular subtypes of breast cancer. *OncoTargets and therapy*. 2015; 8:1511-1521.
39. Corben AD, Abi-Raad R, Popa I, Teo CH, Macklin EA, Koerner FC, et al. Pathologic response and long-term follow-up in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: a comparison between classifications and their practical application. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013; 137(8):1074-1082.
40. Mombelli S, Kwiatkowski F, Abrial C, Wang-Lopez Q, de Boissieu P, Garbar C, et al. Prognostic factors in operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: towards a quantification of residual disease. *Oncology*. 2015; 88(5):261-272.
41. Cho N, Im SA, Park IA, Lee KH, Li M, Han W, et al. Breast cancer: early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy using parametric response maps for MR imaging. *Radiology*. 2014; 272(2):385-396.
42. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A. [Roles of the pathologist in neoadjuvant chemotherapy: evaluation of response, prognostic and predictive factors]. *Annales de pathologie*. 2003; 23(6):555-563.
43. Abrial C, Bouchet-Mishellany F, Raoelfils I, Cayre A, Cure H, Chollet P, et al. [Place of anatomopathology in evaluation of response to neoadjuvant chemotherapy. Prognostic and predictive markers: example of breast cancer]. *Bulletin du cancer*. 2006; 93(7):663-668.

44. Houssami N, Macaskill P, von Minckwitz G, Marinovich ML, Mamounas E. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2012; 48(18):3342-3354.
45. Kim YH, Lee JA, Baek JM, Sung GY, Lee DS, Won JM. The clinical significance of standardized uptake value in breast cancer measured using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Nuclear medicine communications*. 2015; 36(8):790-794.
46. de Bazelaire C, Calmon R, Thomassin I, Brunon C, Hamy AS, Fournier L, et al. Accuracy of perfusion MRI with high spatial but low temporal resolution to assess invasive breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a retrospective study. *BMC cancer*. 2011; 11:361.
47. Beresford MJ, Padhani AR, Taylor NJ, Ah-See ML, Stirling JJ, Makris A, et al. Inter- and intraobserver variability in the evaluation of dynamic breast cancer MRI. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2006; 24(6):1316-1325.

IRM de perfusion et TEP-TDM avant chimiothérapie néoadjuvante pour prédire la réponse histologique des cancers du sein

Résumé :

But : Etablir un pronostic de réponse avant chimiothérapie néoadjuvante (CNA) dans les cancers du sein localement avancés en IRM de perfusion et TEP-TDM.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective monocentrique de patientes ayant bénéficié avant CNA d'une IRM perfusionnelle et d'un PET-TDM avec cartographie microcirculatoire (K^{trans} , k_{ep} , v_e) et mesure du SUV_{max} . Les paramètres d'imagerie ont été comparés avec la réponse tumorale et ganglionnaire après chirurgie selon Sataloff, les facteurs histo-pronostiques des tumeurs (grade SBR, récepteurs hormonaux, HER2, p53, Ki67) et les sous-types de cancers du sein.

Résultats : 88 patientes âgées de 23 à 83 ans (moyenne 53 ans) ont été incluses dont 3 Luminal A, 52 Luminal B, 8 HER2 et 25 Basaloïde. Les répondeurs étaient 54 (Sataloff A + B) et les non-répondeurs 34 (Sataloff C + D). Un v_e bas et un SUV_{max} élevé étaient associés significativement avec une réponse tumorale à la CNA (v_e $p=0,0035$; SUV_{max} $p=0,0265$). Les autres paramètres microcirculatoires n'étaient pas significativement associés à la réponse histologique.

Une valeur médiane de v_e basse était associée significativement aux facteurs histo-pronostiques d'agressivité (SBR III, RE négatifs, p53 muté et Ki67>15%) et au sous-type basaloïde. Une valeur de SUV_{max} élevée était associée significativement aux facteurs histo-pronostiques d'agressivité (SBR III, p53 muté) et aux sous-types HER2 et Basaloïde.

Conclusion : Une valeur basse de v_e et élevée de SUV_{max} étaient associés à la réponse tumorale, aux facteurs histopronostiques d'agressivité et aux sous-types de cancers du sein de mauvais pronostic. v_e et SUV_{max} pourraient donc être des biomarqueurs de l'agressivité tumorale et pourraient servir à prédire la réponse tumorale.

Mots clés : Cancer du sein; chimiothérapie néo-adjuvante; IRM de perfusion; TEP-TDM; facteurs pronostiques

Titre en anglais :

Baseline DCE-MRI and PET-CT as a predictor of pathologic response in patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC) for locally advanced breast cancer

Abstract :

Purpose: To evaluate DCE-MRI and PET-CT at baseline for prediction of pathological response to neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with locally advanced breast cancer

Materials and methods: 88 patients with locally advanced breast cancer treated with NAC followed in DCE-MRI at 1.5T and PET-CT were included in this retrospective study. Perfusion parameters (K^{trans} , k_{ep} , v_e) and SUV_{max} were measured at baseline of the NAC. Imaging datas were compared with tumoral and nodal pathologic response, prognostic factors (histologic grade, expression of hormonal receptors, human epidermal growth factor receptor 2, p53 and Ki-67) and subtypes of breast cancers. Results: Response were observed in 54 patients (61%) and non-response in 34 patients. Low v_e and high SUV_{max} were significantly associated with tumoral response to NAC (v_e , $p=0,0035$; SUV_{max} , $p=0,0265$). Other perfusion parameters were not significantly associated to pathological response. Low v_e was significantly associated with high histologic grade (SBR III), negative estrogen receptor, p53 muted and Ki67 >15%). Triple negative cancers showed a lower v_e than other subtypes. High SUV_{max} was significantly associated with high histologic grade (SBR III) and p53 muted. Triple negative and HER2 subtypes showed a higher SUV_{max} than the luminal type.

Conclusion: v_e and SUV_{max} before NAC were associated with tumoral response and histopathological aggressivity markers.

Keywords : dynamic contrast-enhanced MRI; breast cancer; angiogenesis; prognostic factors; PET-CT

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06