

## **La chimiothérapie néo-adjuvante aujourd'hui.**

**La chimiothérapie néo-adjuvante, dite « première » ou encore d'induction, dans la prise en charge thérapeutique du cancer du sein, repose sur l'étroite dépendance démontrée en préclinique entre tumeur primitive, angiogenèse tumorale et croissance des métastases à distance. Cet article propose une synthèse, avec l'accent sur la place de l'imagerie dans l'évaluation de la réponse au traitement.**

Historiquement initiée pour le traitement initial des tumeurs localement avancées, elle s'est progressivement imposée comme pilier de l'approche thérapeutique multidisciplinaire des sujets avec cancer du sein à tous stades. Des taux de réponses cliniques et radiologiques élevés ont été obtenus, autorisant une chirurgie conservatrice plus fréquente et une survie à cinq ans aux alentours de 50-70%. La réponse histologique au niveau de la tumeur primitive et des ganglions émerge comme le facteur essentiel prédictif de la survie.

### **Chimiothérapie néo-adjuvante : champ d'application**

Le diagnostic de cancer du sein localement avancé est basé sur les caractéristiques de la tumeur mammaire (dimensions habituellement supérieures à 0,5 cm, cancer du sein inflammatoire, extension à la paroi thoracique ou extension cutanée) et /ou sur la présence de métastases ganglionnaires axillaires. Ce type de cancer a un pronostic plutôt péjoratif, a priori, essentiellement du fait du risque de récurrence loco-régionale et du développement de métastases à distance <sup>(1)</sup>.

Actuellement les traitements standards consistent en une chimiothérapie néo-adjuvante, usuellement basée sur les anthracyclines ou plus récemment sur les taxanes <sup>(2, 3, 4, 5, 6)</sup>, suivie d'une mastectomie avec lymphadenectomie axillaire et irradiation thoracique.

Les objectifs de ces traitements systémiques néo-adjuvants sont :

- De tenter d'éliminer les métastases occultes tant au niveau loco-régional qu'à distance <sup>(7)</sup>.
- De réduire le volume tumoral de manière à permettre une chirurgie aussi conservatrice que possible, voire de rendre résécable une tumeur a priori difficilement opérable et par ailleurs, de pouvoir envisager, de manière concomitante à une chirurgie conservatrice, une biopsie du ganglion sentinelle au lieu d'une dissection ganglionnaire axillaire <sup>(8, 9, 10)</sup>.

La chimiothérapie néo-adjuvante du cancer du sein correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement loco-régional (chirurgie et/ou radiothérapie).

Initiée dans les années 1970, elle s'est progressivement imposée dans le traitement du cancer du sein localement avancé <sup>(11, 12, 13)</sup> et/ou inflammatoire <sup>(14, 15, 16)</sup> afin d'améliorer le contrôle local et la survie en comparaison à un traitement local exclusif.

En induisant une régression de la tumeur primaire (voire une stérilisation histologique), un traitement conservateur devient possible dans un grand nombre de cas pour un risque réduit de récurrence métastatique <sup>(17)</sup>.

A cet égard, il convient de rappeler que la chimiothérapie néo-adjuvante entraîne une réduction nette du volume tumoral des cancers du sein de plus de 50% dans plus de 60% des cas. Actuellement, sauf modification encouragée par l'émergence des nouvelles techniques, le curage ganglionnaire axillaire reste le traitement logique, même après réponse complète au niveau de la tumeur primaire.

Face aux résultats encourageants obtenus, les cliniciens ont utilisés, dès la deuxième partie des années 1980, la chimiothérapie néo-adjuvante dans le cancer du sein à tout stade, y compris pour les tumeurs opérables d'emblée <sup>(13, 18, 19,20)</sup>.

Les objectifs dérivent de ceux concernant initialement le traitement du cancer du sein localement avancé, à savoir :

- Permettre plus fréquemment une chirurgie conservatrice.
- Tenter d'obtenir une meilleure éradication de la maladie micro-métastatique par un traitement précoce avant le développement de clones résistants alors que le facteur anti-angiogénique potentiel sécrété par la tumeur primitive est toujours présent. Le but est donc d'augmenter la survie globale.

En effet, la dissémination métastatique se fait non seulement par voie lymphatique mais également par voie sanguine <sup>(21)</sup> et les micrométastases sont observées dans 30 à 90% des tumeurs du sein. Le but recherché est donc d'augmenter la survie globale. A cet égard, il convient de rappeler que des données concernant la maladie micrométastatique médullaire à des stades précoces semblent indiquer que cet envahissement influe significativement sur la survie sans métastases <sup>(22)</sup>.

Par ailleurs, il est démontré que la chimiothérapie néo-adjuvante induit « un down staging » ganglionnaire dans 24 à 40% <sup>(23, 24,25,26,27)</sup>.

- Tester la chimiosensibilité tumorale in vivo, autrement dit sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole classique pouvant être remplacé par une autre association sans résistance croisée avec la précédente. Ainsi la réponse thérapeutique peut constituer un facteur pronostique <sup>(27)</sup>. Cette approche thérapeutique est d'autant plus intéressante du fait du développement actuel de la biologie moléculaire, et en particulier de la génomique et de la protéomique.

L'influence sur la survie d'une adaptation thérapeutique durant la chimiothérapie néo-adjuvante reste cependant à évaluer

### • Indications classiques

La chimiothérapie néo-adjuvante pour cancer du sein opérable s'adresse à des tumeurs, à priori, non métastatiques, de taille supérieure à 30 mm ou plus petites, T2, T3 voire T4, telles qu'une chirurgie conservatrice d'emblée est difficilement envisageable. A ce jour, aucun critère biologique tumoral n'est pertinent pour mieux indiquer ou contre-indiquer la chimiothérapie d'induction même s'il est admis que le cancer lobulaire invasif et que les grades histologiques bas (grade SBR I) répondent moins bien à la chimiothérapie ainsi que les tumeurs peu prolifératives (Ki 67 bas). A l'inverse le profil biologique des meilleures réponses est : grade SBR II, III, récepteurs hormonaux négatifs, Ki 67 élevé, Bcl 2 négatif. La plurifocalité ou la présence de micro-calcifications diffuses est une contre-indication relative au vu d'une réponse tumorale qui peut toujours être individuellement majeure. Par ailleurs, au delà de 75 ans, la chimiothérapie d'induction est rarement de mise.

### • Réponses classiques au traitement néo-adjuvant

L'évaluation de la réponse néo-adjuvante permet une chirurgie conservatrice dans les tumeurs du sein opérables de taille importante (T2, T3, voire T4) éventuellement inflammatoires.

Globalement, après chimiothérapie néo-adjuvante, les réponses cliniques complètes sont observées dans 20 à 50% des cas <sup>(23, 24, 26, 28, 29)</sup>. Or, réponse clinique complète ne signifie pas stérilisation tumorale puisque environ deux tiers des cas sont toujours évolutifs à l'étude histologique <sup>(28, 30)</sup>. Pour les tumeurs opérables d'emblée, les résultats de la chimiothérapie néo-adjuvante se sont confirmés avec des taux de réponse objective et de conservation mammaire de plus en plus élevés. Dans les différentes études non contrôlées de phase II, il est classiquement observé :

- des taux de réponse objective clinique (cRO) de 60 à 90 % dont 15 à 30% de réponse complète clinique (cRC) autorisant une conservation mammaire de 60 à 80%.
- un taux de réponse complète histologique (pRC) de 10 à 15%.
- un taux de chimiorésistance primaire inférieur à 3-5%.

De plus, les essais randomisés démontrent un avantage net sur le taux de chirurgie conservatrice en faveur du traitement néo-adjuvant de 10% régulièrement, et qui semble se maintenir à long terme <sup>(27, 31, 31, 32, 33)</sup>.

La chimiothérapie d'induction semble donc répondre à son premier objectif, c'est à dire l'objectif de conservation mammaire, mais aucune amélioration significative de la survie n'a été démontrée <sup>(32,33,34)</sup>. Cependant, il semble également acquis que la chimiothérapie d'induction ne soit pas délétère sur la survie <sup>(31, 32, 33)</sup>.

#### • **protocoles thérapeutiques reconnus**

Les protocoles ont évolué au fur et à mesure de l'avènement des drogues majeurs du cancer du sein que sont les anthracyclines, la vinorelbine et les taxanes.

Protocoles à base d'anthracyclines :

1. AC (adriamycine, cyclophosphamide)
2. FAC (5FU, adriamycine, cyclophosphamide)
3. FEC 100
4. AVCF

Protocoles à base de Navelbine

1. NE (Navelbine, Epirubicine)
2. NEP (Navelbine, Epirubicine, Cisplatine)
3. NEM (Navelbine, Epirubicine et Methotrexate)

Protocoles à base de taxol

1. AT (Adriamycine-taxol)
2. NET (Navelbine, Epirubicine, taxol)

Protocoles à base de taxotère

1. Taxotère monothérapie
2. Taxotère 75-Epirubicine 75
3. Taxotère séquentiel

### Intérêt de schémas thérapeutiques plus récents

La référence en la matière est le protocole ETNA en ce sens qu'il a randomisé six cycles (117 patientes) contre quatre cycles (115 patientes) d'une combinaison Adriamycine à 60 mg/m<sup>2</sup> et Taxol à 200 mg/m<sup>2</sup>.

L'avantage revient au bras de 06 cycles avec 87% de cRO, 32% de cRC, 64% de conservation mammaire contre 83%, 20% et 61% respectivement. La réponse complète histopathologique est alors de 17% selon Chevallier et 26% selon Sataloff dans le bras 6AT contre 11 et 15% respectivement dans le bras 4 AT <sup>(25)</sup>. Mais la tendance actuelle va vers huit cycles de chimiothérapie d'induction telles que l'ont montré les 2 protocoles ayant utilisé quatre cycles de Taxotère faisant suite à 4 cycles à base d'anthracyclines (Taxotère séquentiel) <sup>(35, 36)</sup>. L'étude de TAX-301 d'Aberdeen a obtenu grâce à 100 mg/m<sup>2</sup> un taux de réponse mammaire per-opératoire de 94% dont 62% de cRC chez 47 patientes ayant répondu à 4 cycles de CVAP. La poursuite de la même chimiothérapie CVAP pour quatre cycles supplémentaires n'a obtenu quant à elle, que 66% de cRO dont 34% de cRC. Le taux de réponse complète histopathologique selon Miller et Payne <sup>(37)</sup> est de 34% dans le bras séquentiel (4 CVAP suivis de 4 TXT) contre 18% pour le bras huit cycles de CVAP (cinquante patientes). Par ailleurs, les 48 patientes non répondeuses à 4 CVAP qui ont reçus 4 TXT 100 ont répondu pour 55% d'entre elles mais le taux de pCR n'a été que de 2% <sup>(36)</sup>.

- **critères interprétatifs des différents types de réponse au traitement**

Si après quatre cures, la régression tumorale clinique est inférieure à 50%, il est peu probable que la conservation soit possible. Néanmoins, la réponse clinique ne reflète pas la réponse histopathologique reconnue comme le gold standard actuel.

La réponse complète histopathologique est plutôt un critère de bon pronostic par un moindre taux de récurrences et une amélioration de la survie globale <sup>(2, 38, 39, 40, 41)</sup> alors que l'absence de réponse est un critère en faveur d'une modification de schéma thérapeutique <sup>(39, 40, 41, 42)</sup>. Elle serait un facteur pronostique beaucoup plus puissant que la réponse clinique dans les cancers du sein localement avancés <sup>(43, 44)</sup> mais également dans les cancers du sein opérables <sup>(27, 45)</sup>.

De même, un envahissement ganglionnaire résiduel après chimiothérapie est un indicateur de mauvais pronostic dans plusieurs séries avec long recul <sup>(27, 31, 45, 46, 47)</sup>.

En l'état actuel des choses, puisque ni la réponse clinique ni l'appréciation de la réponse par l'imagerie classique ne reflète la réponse histopathologique, il est très difficile de déterminer de manière précise l'effet thérapeutique avant l'exérèse chirurgicale.

Sachant que le degré de réponse peut, non seulement être un facteur pronostique, mais permet de mieux cerner le geste chirurgical et le type de chimiothérapie postopératoire.

Actuellement, l'efficacité de la chimiothérapie est constatée au cours du geste chirurgical et par l'analyse histologique. Cette confirmation histologique est une situation optimale pour vérifier la fiabilité des différentes méthodes d'évaluation pré-opératoires.

L'élément prédictif le plus important est l'absence de tumeur résiduelle macroscopique <sup>(42, 46)</sup>. Dans la série de Feldmann <sup>(46)</sup>, le taux de survie à six ans était de 93% pour les patientes sans masse résiduelle macroscopique et de 34% en cas de masse résiduelle.

- **méthodes d'évaluation de la réponse au traitement**

### **Clinique et imagerie**

Considérant les effets secondaires d'une chimiothérapie initiale, il y a clairement un besoin de contrôle de l'effet thérapeutique précoce pour identifier les patients non répondeurs et donc, les absences d'effet du traitement.

Plusieurs méthodes d'imagerie peuvent être utilisées pour évaluer la réponse tumorale.

L'association de l'examen clinique, de la mammographie et de l'échographie est la méthode la plus utilisée en pratique.

Ces méthodes apprécient essentiellement l'évolution du volume tumoral.

L'imagerie conventionnelle et, à un moindre degré l'IRM restent encore limitées malgré les progrès significatifs de certaines méthodes modernes d'évaluation en particulier en imagerie IRM.

**Des études récentes ont démontré qu'une réduction précoce de la captation sur des images TEP-FDG comparatives, avant et durant la chimiothérapie, peuvent identifier les réponses tumorales.**

Les restrictions classiques de ces techniques incluent une précision et une reproductibilité limitées (toujours fonction de la méthodologie et du logiciel de segmentation utilisé) dans la détermination de la taille tumorale et une difficulté dans la détermination du délai entre l'initiation de la thérapie et la réduction tumorale <sup>(48, 49)</sup>.

De plus, chez les patients avec masses résiduelles post-thérapeutiques, l'imagerie anatomique ne fait pas la distinction entre le tissu tumoral viable du tissu fibrotique cicatriciel <sup>(48, 49, 50, 51)</sup>.

La série de Balu-Maestro <sup>(52)</sup> portant sur 60 tumeurs chez 51 patientes a montré que l'examen clinique évaluait correctement la taille du reliquat tumoral dans 52%, la mammographie dans 38%, l'échographie dans 43% et l'IRM dans 63% des cas.

Classiquement, l'analyse histopathologique est nécessaire pour évaluer de manière plus précise la réponse thérapeutique. Pour les métastases à distance, le suivi thérapeutique est souvent plus difficile, du fait que l'analyse histopathologique est rarement possible.

D'autres méthodes d'évaluation, non plus basées sur la seule mesure de la taille et du nombre des lésions mais sur une analyse fonctionnelle (prise de contraste, richesse de la néovascularisation) comme en IRM ou sur la détection d'une activité métabolique tumorale comme en PET-Scan, sont actuellement en cours de validation.

Etant donné les enjeux personnels pour les patientes et les enjeux économiques dus aux coûts des machines et des examens, il est important de connaître la fiabilité et la performance des différentes techniques, leurs avantages et limites et l'opportunité de leur mise en œuvre.

### **Imagerie TEP**

L'imagerie métabolique offre une voie alternative pour visualiser et éventuellement quantifier les effets thérapeutiques.

La transformation maligne d'une cellule est fréquemment associée à une augmentation de l'activité métabolique <sup>(53)</sup>. L'imagerie FDG peut permettre de visualiser les tumeurs mammaires primitives et l'extension ganglionnaire axillaire, pouvant contribuer au staging tumoral <sup>(54, 55)</sup>.

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie scintigraphique dont les performances pour le diagnostic de malignité, le bilan d'extension et le suivi thérapeutique de nombreux cancers sont bien reconnus. Elle consiste à l'administration d'un radiopharmaceutique le 18Fluoro-2-desoxy-glucose (18FDG), molécule marquée par un atome de fluor radioactif, émetteur de positons. De façon générale le <sup>18</sup>FDG s'accumule dans la cellule cancéreuse et pas dans la cellule saine <sup>(67, 68)</sup>. Le 18FDG est un analogue du 2-déoxy-glucose qui, transporté à l'intérieur de la cellule par diffusion facilitée comme le glucose, est ensuite phosphorylé en 6 par l'hexokinase en fluoro-2-DG-6-phosphate. Celui-ci, n'étant ni métabolisé ni déphosphorylé, s'accumule dans la cellule, permettant ainsi la visualisation du tissu tumoral en particulier du fait de son importante consommation et de son transport accru du glucose par rapport aux tissus normaux. L'intensité de la fixation au sein de la tumeur peut être évaluée par une valeur normalisée quantitative appelée SUV (Standardized uptake Value), qui tient compte à la fois de l'activité injectée et de la morphologie du patient. La SUV est l'index d'activité normalisée le plus largement utilisé en pratique clinique. Les tomographes à émission de positons sont de nos jours généralement couplés à un scanner X, qui permettent dans le même temps la réalisation d'une acquisition scintigraphique et d'une acquisition morphologique. Cette technique présente l'important avantage de pouvoir fusionner les données métaboliques du 18FDG avec les données anatomiques du scanner X.

La fixation du 18FDG sur les tumeurs du sein a été confirmée par Wahl RL en 1991<sup>(54)</sup>. L'intensité de fixation du FDG sur les tumeurs mammaires est corrélée au type et grade histologique ainsi qu'aux indices de prolifération cellulaire. Les conclusions de ces études sont cependant contradictoires <sup>(69, 70, 71,72)</sup>.

Quelques travaux ont également montré que le degré de fixation du 18FDG (SUV) était un facteur indépendant pronostique de survie <sup>(73)</sup>. Sur 70 patients, Oshida et coll montrent que le groupe de patientes ayant une tumeur fixant peu le 18FDG a une survie statistiquement supérieure au groupe ayant une tumeur fixant de façon importante le 18FDG.

Concernant le bilan d'extension de la maladie au moment de la prise en charge initiale, la 18FDG-TEP semble la modalité d'imagerie la plus sensible et la plus spécifique, en particulier dans le cas du cancer du sein localement avancé. Plusieurs auteurs ont montré pour ce groupe de mauvais pronostic que la 18FDG permettait le diagnostic de métastases viscérales ou ganglionnaires non connues dans 10 à 30% des cas <sup>(74,75)</sup>. Ces études concernaient des effectifs de faible nombre.

La mise en évidence d'une réponse thérapeutique effective à une phase précoce, devrait être possible, par comparaison à l'imagerie structurelle, du fait que les perturbations métaboliques tumorales précèdent une réduction de la taille de la tumeur, pour autant que les méthodes d'évaluation soient validées.

Plusieurs études ont clairement montré l'intérêt de la TEP-FDG, pour l'aide au suivi de la réponse thérapeutique, en chimiothérapie néo-adjuvante par le biais d'une réduction significative et rapide de la glycolyse cellulaire *in vivo*, induite par un effet significatif de drogues cytotoxiques <sup>(45, 56, 57)</sup>. A l'heure actuelle, la majorité des études rapportées concernent des petits groupes de patients et soulèvent des difficultés méthodologiques pour lesquelles des essais de solution sont progressivement proposés <sup>(45, 47, 56, 57, 58, 59, 60)</sup>. Néanmoins, ces études suggèrent que la quantification du métabolisme du glucose de la tumeur est suffisamment précise pour suivre les effets thérapeutiques d'une chimiothérapie.

Des études récentes ont démontré qu'une réduction précoce de la captation sur des images TEP-FDG comparatives, avant et durant la chimiothérapie, peuvent identifier les réponses tumorales <sup>(20, 21, 30)</sup>.

Les résultats sont indépendants de la densité du tissu mammaire. Dans la série de Schelling <sup>(66)</sup>, des différences significatives de captation du traceur entre les patientes répondeuses et non répondeuses ont été mises en évidence dès le premier cycle de chimiothérapie, bien avant la réponse radiologique. Cette évaluation précoce pourrait conduire à un changement de protocole en cas d'inefficacité. La résolution spatiale est améliorée par le couplage avec le scanner, associant l'imagerie anatomique et métabolique.

### **Evaluation histopathologique**

Pour évaluer la réponse tumorale après chimiothérapie, Chollet et al. <sup>(61)</sup> ont utilisé la classification de Chevallier <sup>(62)</sup>, qui permet une évaluation simultanée de la réponse au niveau du sein et des aires ganglionnaires axillaires et prend en compte la présence de carcinome in situ résiduel, au pronostic imprécis.

Ainsi la réponse complète histopathologique est un facteur de meilleur pronostic individuellement valable quand elle est obtenue sur le sein et les ganglions axillaires.

La plupart des études ont attribué un rôle pronostique à la réponse histopathologique évaluée sur le sein uniquement.

Cependant l'importance de l'atteinte ganglionnaire résiduelle est telle que l'on doit recommander de continuer à effectuer le curage axillaire post-chimiothérapie ou au minimum la technique du ganglion sentinelle. En effet la maladie micrométastatique au niveau axillaire semble être un facteur pronostique potentiel, après traitement par chimiothérapie néo-adjuvante <sup>(63, 64, 65)</sup>. Ces données méritent toutefois confirmation.

La réponse complète histopathologique ne garantit pas une guérison absolue et une partie des patientes, malgré une réponse histopathologique, va rechuter. Cette constatation montre la nécessité d'étudier les paramètres cliniques et/ou biologiques associées, voire de paramètres dérivant d'une technique d'imagerie, d'une part à la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante et d'autre part à la survie des patientes.

**Dr Roland AMIR**

Centre Médical Bonsecours  
5500 Dinant

### **Bibliographie**

1. Krak NC, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31 Suppl 1 : S103-11.
2. Fisher B, et al. J Clin Oncol 1998; 16(8) : 2672-85.
3. Eltahir A, et al. Am J Surg 1998; 175(2) : 127-32.
4. Formenti SC, et al. J Clin Oncol 2003; 21(5) : 864-70.
5. Hutcheon et al. Breast Cancer Res Treat 2003; 79 Suppl 1 : S19-24.
6. Dixon JM, et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 86(3-5) : 295-9.
7. Pinedo HM, et al. Oncologist 2000; 5(6) : 497-500.
8. Moneer M, et al. preliminary report. Breast 2001; 10(3) : 220-4.
9. Stearns V, et al. Ann Surg Oncol 2002; 9(3) : 235-42.
10. Breslin TM, et al. J Clin Oncol 2000 ;18(20) : 3480-6.
11. De Lena M, et al. Cancer Clin Trials 1981; 4(3) : 229-36.
12. Hortobagyi GN, et al. Cancer 1988; 62(12) : 2507-16.
13. Jacquillat C, et al. Cancer 1990; 66(1) : 119-29.
14. Chevallier B, et al. J Clin Oncol 1995 ; 13(7) : 1564-71.

15. Jaiyesimi IA, et al. *J Clin Oncol* 1992; 10(6) : 1014-24.
16. Viens P, et al. *Br J Cancer* 1999; 81(3) : 449-56.
17. Swain SM, et al. *Oncol* 1989 : 129-50.
18. Bonadonna G, et al. *J Clin Oncol* 1998; 16(1) : 93-100.
19. Smith IE, et al. *Eur J Cancer* 1993; 29A(12) : 1796-9.
20. Smith I, et al. In: De Vita VT HS, Rosenberg SA, editor. *Important advances in oncology*. Philadelphia: JB lippincott compagny; 1995.
21. Fisher B, et al. *Prog Clin Biol Res* 1990; 354A : 47-60.
22. Braun S, et al. *N Engl J Med* 2000; 342(8) : 525-33.
23. Fisher B, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16 : 127 (Abst.449).
24. Green MC, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21 : 35a (Abst. 135).
25. Kuerer HM, et al. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(8) : 673-80.
26. Mauriac L, et al. *Ann Oncol* 1999; 10(1) : 47-52.
27. Scholl SM, et al. *Eur J Cancer* 1994; 30A(5) : 645-52.
28. Veronesi U, et al. *Ann Surg* 1995; 222(5) : 612-8.
29. NSABP2001. *Cancer Res Treat*; 69 : 210 (Abstr. 5).
30. Segel MC, et al. *Radiology* 1988; 169(1) : 49-54.
31. Fisher B, et al. *J Clin Oncol* 1997; 15(7) : 2483-93.
32. Mauriac L, et al. *Ann Oncol* 1991; 2(5) : 347-54.
33. Powles TJ, et al. *J Clin Oncol* 1995; 13(3) : 547-52.
34. Sataloff DM, et al. *J Am Coll Surg* 1995; 180(3) : 297-306.
35. Bear HD, et al. *J Clin Oncol* 2003; 21(22) : 4165-74.
36. Heys SD, et al. *Clin Breast Cancer* 2002; 3 Suppl 2 : S69-74.
37. Ogston KN, et al. *Breast* 2003; 12(5) : 320-7.
38. Brain E, et al. *Br J Cancer* 1997; 75(9) : 1360-7.
39. Honkoop AH, et al. *Br J Cancer* 1998; 77(4) : 621-6.
40. Kuerer HM, et al. *J Clin Oncol* 1999; 17(2) : 460-9.
41. Pierga JY, et al. *Br J Cancer* 2000; 83(11) : 1480-7.
42. Machiavelli MR, et al. *Cancer J Sci Am* 1998; 4(2) : 125-31.
43. Lagalla R, et al. *Eur J Radiol* 1998; 27 Suppl 2 : S149-56.
44. Avril N, et al. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88(17) : 1204-9.
45. Wahl RL, et al. *J Clin Oncol* 1993; 11(11) : 2101-11.
46. Feldman LD et al. *Cancer Res* 1986; 46(5) : 2578-81.
47. Bruce DM, et al. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21(3) : 280-3.
48. Abraham DC, et al. *Cancer* 1996; 78(1) : 91-100.
49. Yang WT, et al. *J Ultrasound Med* 1997; 16(12) : 791-7.
50. Vinnicombe SJ, et al. *Radiology* 1996; 198(2) : 333-40.
51. Helvie MA, et al. *Radiology* 1996; 198(2) : 327-32.
52. Balu-Maestro C, et al. In; 2002.
53. Warbury O. *Science* 1956; (123) : 309-321.
54. Wahl RL, et al. *Radiology* 1991; 179(3) : 765-70.
55. Smith IC, et al. *Eur J Surg Oncol* 1998; 24(4) : 320-9.
56. Bassa P, et al. *J Nucl Med* 1996; 37(6) : 931-8.
57. Jansson T, et al. *J Clin Oncol* 1995; 13(6) : 1470-7.
58. Smith IC, et al. *J Clin Oncol* 2000; 18(8) : 1676-88.
59. Tiling R, et al. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(6) : 711-20.
60. Mankoff DA, et al. *J Nucl Med* 2003; 44(11) : 1806-14.
61. Chollet P, et al. *Br J Cancer* 2002; 86(7) : 1041-6.
62. Chevallier B, et al. *Am J Clin Oncol* 1993; 16(3) : 223-8.
63. Cody HS, *Breast Cancer Res* 2001; 3(2) : 104-8.



64. Cohen LF, et al. Am J Surg Pathol 2000; 24(9) : 1266-72.
65. Julian TB, et al. Am J Surg 2001; 182(4) : 407-10.
66. Schelling M, et al. J Clin Oncol 2000; 18 : 1869-95
67. Warburg O et al. Biochem Zeitschr 1924; 152 : 129-169
68. Silverman D, et al. Oncol 1998; jul 8(3) : 183-96
69. Oshida M, et al. Cancer 1998; jun 82(11) : 2227-34
70. Avril N, et al. J Nucl Med 2001 ; 42(1) : 9-16
71. Bos R, et al. J Clin Oncol 2002 ; 20(2) : 379-87
72. Buck A, et al. Eur J Nucl Med Ol Imaging 2002 ; 29(10) : 1317-23
73. Mankoff DA, et al. J Nucl Med 2003; 44(11) : 1806-14
74. Yap CS, et al. J Nucl Med 2001; 42(9) : 1334-7
75. Eubank WB, et al. Am J Roentgenol 2004; 183(2) : 479-86

*In L'Agenda Gynécologie 2005, n°40, juillet /août pp.28-31.*