

LA TEP au [¹⁸F]-FDG DANS LES CANCERS EXTRAPULMONAIRES ET LEUR EVALUATION THERAPEUTIQUE

J.N. TALBOT

Service de Médecine nucléaire, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris.

L'utilisation du fluoro-2-désoxyglucose marqué au fluor-18 (FDG) connaît un développement rapide en cancérologie. La scintigraphie pratiquée avec ce radiopharmaceutique émetteur de positons est maintenant disponible pour des applications de routine dans plusieurs hôpitaux d'Ile de France, soit à l'aide de caméras dédiées à la tomographie par émission de positons (TEP), soit à l'aide de gamma-caméras double-tête équipées pour la détection en coïncidence des photons X de dématérialisation (TEDC), ce qui est actuellement le cas de notre service. Pour l'instant, le cancer bronchopulmonaire non à petites cellules fournit les indications les plus répandues de l'examen au FDG, les seules, par exemple, à faire l'objet d'un remboursement national aux Etats-Unis. Mais il existe bien d'autres indications documentées. Certaines sont incluses dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du FDG en France dont vient de bénéficier un industriel du radiopharmaceutique, d'autres pas ou pas encore.

Pour chaque cancer, il existe plusieurs indications potentielles de l'examen au FDG : dépistage systématique, caractérisation d'une masse tumorale comme étant néoplasique, stadage de ce cancer, pronostic, recherche de la tumeur primitive devant une métastase, contrôle d'un geste chirurgical pouvant être incomplet, évaluation précoce de l'efficacité de la chimiothérapie, recherche de tissu tumoral viable au sein de masses résiduelles, recherche de récurrence qu'elle soit systématique ou motivée par des signes cliniques et/ou l'élévation de la concentration d'un marqueur tumoral, évaluation de l'efficacité à long terme de la radiothérapie ... L'AMM n'est actuellement accordée au FDG que dans certains cancers et pour certaines de ces indications.

Tumeurs mentionnées dans l'AMM française du FDG

Cancer colorectal

La caractérisation d'une tumeur colique comme maligne et son bilan d'extension préopératoire ne sont pas actuellement inclus dans l'AMM ; on ne dispose, dans cette indication, que d'un nombre réduit de publications.

L'application la plus reconnue et celle qui fait l'objet de l'AMM est la recherche de récurrences et de métastases pour le bilan d'opérabilité. Lorsqu'il existe une masse cicatricielle, en particulier dans le cancer du rectum, ou une suspicion de récurrence locale, le FDG s'avère supérieur aux techniques morphologiques, TDM ou IRM, généralement prises en défaut. En regroupant les cas des études récentes, on aboutit, pour la recherche de récurrence chez 227 patients, à une sensibilité de 96 % et une spécificité de 85% contre respectivement 74% et 50% pour la TDM.

Le FDG apparaît également intéressant pour la détection précoce d'une récurrence face à une augmentation isolée de la concentration de l'ACE circulant, avec une valeur prédictive positive de 89% et négative de 100% sur une série de 22 patients.

Lymphomes

Les indications de l'AMM sont étendues : bilan initial des lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens, suivi thérapeutique précoce et recherche de maladies résiduelles. La première description d'une hyperfixation du FDG dans les lymphomes date de 1987. Le degré de fixation apparaît corrélé au grade et a une valeur pronostique. Dans le bilan d'extension, le FDG est capable de déceler toutes les lésions visibles en TDM mais aussi d'autres foyers qui peuvent conduire à réviser le stade à la hausse. L'envahissement splénique et digestif est plus facilement détectable que l'envahissement médullaire. L'examen TEP peut permettre de déterminer le meilleur site pour une biopsie lorsque le principal site connu est d'accès difficile. Sur une série de 50 patients présentant un lymphome (dont 12 hodgkiniens), l'aspect visuel de la fixation médullaire en FDG-TEP était en accord avec l'histologie dans 78% des cas ; une discordance restée inexplicée n'est intervenue que dans 10% des cas. Ces résultats amènent les auteurs à conclure que la TEP au FDG peut potentiellement réduire le nombre de biopsies médullaires en vue du stadage des lymphomes.

Une indication intéressante est l'évaluation de la réponse thérapeutique, le FDG identifiant d'une part les patients à réponse rapide et bon pronostic, et d'autre part ceux à captation inchangée après deux à trois cycles de chimiothérapie et mauvais pronostic. De même, la TEP permet de différencier le tissu fibreux de la maladie résiduelle, ainsi que de détecter les récurrences précoces.

Mélanome cutané

L'AMM comporte le bilan d'extension initial des mélanomes. Bien que les lésions primitives soient capables de fixer le FDG de façon intense, l'examen n'a pas de place dans le diagnostic initial. En revanche, il apparaît très sensible et très utile pour la détection de l'extension viscérale et ganglionnaire. Steinert et col. rapportent, pour cette détection par le FDG chez 119 patients, une sensibilité de 92% et une spécificité de 90% lorsque l'examen est lu en ignorant le contexte clinique, augmentant respectivement à 96% et 95% lorsqu'il est connu. Ces performances sont très supérieures à celle de

l'examen clinique et/ou échographique. Rinne et col. ont localisé les 9 métastases ganglionnaires retrouvées chez 52 patients alors que la TDM n'en avait localisé aucune. Chez 76 patients, les métastases viscérales ont été mises en évidence par le FDG avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 83%, contre respectivement 55% et 84% pour la TDM. Les quatre faux négatifs étaient tous des mélanomes de moins de 5 mm de diamètre.

Cancers ORL

L'AMM y est actuellement restreinte au bilan d'extension initial des cancers du rhinopharynx, affection plus fréquente en extrême orient qu'en France. En associant les études publiées sur le bilan d'extension initial des cancers ORL, toutes localisations confondues, on aboutit, chez 268 patients, à une sensibilité de 84% et une spécificité de 90% contre respectivement 67% et 79% pour TDM, IRM et/ou échographie. Contrairement aux autres équipes, Mac Guirt et coll. discutent l'intérêt du FDG-TEP de façon très critique dans une série d'articles. D'après ces auteurs, l'examen présente des hautes performances mais est, dans le bilan d'extension, d'une utilité clinique généralement comparable à celle de l'imagerie conventionnelle : même imparfaites, les techniques morphologiques ont des performances acceptables et fournissent certains renseignements utiles pour le traitement qui ne peuvent pas être obtenus par la TEP.

Le diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose est, selon Mac Guirt et col. qui rapportent une série de 38 patients, la seule indication ORL où un avantage se dégage clairement en faveur du FDG. Sans partager cette exclusive, de nombreux auteurs s'accordent sur son intérêt dans cette indication, après un délai d'au moins 4 mois.

Autres tumeurs malignes

Dans le cancer du **sein**, les premiers rapports sur la détection de la tumeur primitive, de l'envahissement ganglionnaire axillaire et des métastases à distance ont été très encourageants. Bien que ces résultats aient été largement confirmés par d'autres études, y compris en TEDC, les populations étudiées présentaient bien souvent des tumeurs nettement supracentimétriques. Les performances diagnostiques de la TEP au FDG pour la caractérisation de la malignité des nodules mammaires ne semblent pas être très nettement supérieures à celles de l'examen beaucoup moins onéreux au Tc-99m-sestamibi (qui vient d'obtenir une AMM dans cette indication). La détection des ganglions est également très clairement limitée par leur taille, comme en atteste la dispersion des valeurs de sensibilité comprise selon les équipes entre 57% et 100% avec la TEP-FDG qui s'avère supérieure au MIBI dans cette indication. Les techniques de repérage colorimétrique et surtout isotopique du ganglion sentinelle axillaire représentent par ailleurs une alternative séduisante par leur faible coût et leur sensibilité potentiellement supérieure. Le domaine de la détection des récurrences et des métastases à distance sera peut-être celui où la TEP se révélera la plus efficace. Le FDG a été également proposé dans de nombreuses tumeurs digestives, en dehors du cancer colorectal.

Dans le cancer de l'**oesophage** des résultats préliminaires encourageants ont été obtenus. En ce qui concerne les tumeurs primitives du **foie**, l'hépatocarcinome donne lieu à des faux négatifs du fait de l'activité de la glucose-6-phosphatase. Notre expérience très préliminaire en TEDC est décevante dans l'hépatocarcinome. Par contre, elle est plus encourageante dans les tumeurs des voies biliaires. Dans le cancer du **pancréas**, plusieurs études prospectives s'accordent pour reconnaître que l'examen au FDG est supérieur aux approches conventionnelles, aussi bien pour le diagnostic positif que dans le bilan d'extension. Cependant, il convient de tenir compte de la glycémie du patient, bien que les 4 cas de faux négatifs rapportés par Stolfuss et col. n'aient pas correspondu à des patients diabétiques. Enfin une étude démontre que la TEP permet d'isoler, parmi les patients porteurs d'un adénocarcinome du pancréas, un sous-groupe ayant un pronostic moins sombre (5 mois de survie moyenne pour les patients avec fixation élevée, 14 mois pour ceux avec faible fixation). Les données publiées dans le cancer de l'**ovaire** sur un total de 203 patientes démontrent les bonnes performances du FDG-TEP face à celles de l'imagerie traditionnelle dans le stadage pre- et post opératoire du cancer de l'ovaire. Globalement, la sensibilité est de 87% et la spécificité de 94% contre respectivement 70% et 42% pour la TDM et 30% et 70% pour l'IRM.

Dans le cancer de la **thyroïde**, la détection des récurrences ou des métastases pose souvent un difficile problème en l'absence de fixation de l'iode-131. Il existe une expérience francilienne dans ce domaine, développée par Helal et col. L'utilisation du FDG en imagerie du corps entier (et pas seulement du tronc) permet le bilan d'extension et la recherche de récurrence des **sarcomes** musculo-squelettiques et de leurs métastases. Le diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose dans les **gliomes** traités figure parmi les plus anciennes indications de la TEP au FDG en oncologie. Toutefois, de nombreux articles démontrent la supériorité de la méthionine marquée au carbone-11 sur le FDG dans cette indication. Dans le cancer de la **prostate**, il est reconnu que les métastases osseuses fixent très faiblement le FDG et que cette indication n'est donc pas à retenir.

La recherche d'un **primitif de localisation inconnue** est une indication difficile où, par définition, les autres examens ont échoué ; un succès du FDG plus d'une fois sur 3 peut être considéré comme cliniquement utile.