

LA TEP-FDG DANS LES CANCERS GYNECOLOGIQUES.

Dr Roland AMIR - Centre médical Bonsecours, 5500 DINANT

La tomographie par émission de positons (TEP) au 18 Fluoro deoxyglucose (18-FDG) est une technique d'imagerie fonctionnelle dont les applications cliniques en oncologie sont de plus en plus nombreuses.

Elle est utilisée pour le diagnostic, parfois la stadification et le suivi de nombreux cancers, la recherche de récurrences dans certains cas et enfin, l'évaluation précoce de l'action thérapeutique dans d'autres cas. Par ailleurs, elle est appliquée de plus en plus en gynécologie.

La 18-FDG est, actuellement, au sein des systèmes de détection les plus modernes, le plus souvent couplé à la tomодensitométrie (TEP-TDM). Ainsi, l'imagerie fonctionnelle, reflet plutôt du métabolisme, est directement associée à l'imagerie anatomique, facilitant et améliorant l'interprétation des fixations de FDG.

Le fluor 18 radioactif est le traceur le plus communément utilisé en imagerie TEP, même si d'autres traceurs ayant des propriétés plus spécifiques pour des pathologies déterminées trouvent également des applications cliniques de plus en plus étendues.

Sa durée de vie de 110 minutes permet une utilisation en dehors du cyclotron de production.

L'imagerie obtenue, de manière hybride avec le scanner, réalisé avant la TEP, avec une reconstruction dans les trois plans de l'espace (imagerie scanner en coupes axiales soit de 5mm soit de dimension plus réduite en fonction des performances de détection et de reconstruction du système), est représentative, à quelques incertitudes près, de la distribution de la consommation du glucose par l'organisme.

L'imagerie reconstruite avec le patient dans la même position est une image mixte permettant l'addition de l'information tomодensitométrique et de l'information scintigraphique. Elle est considérée comme une image de fusion lors du repérage topographique, voire anatomique d'une fixation.

Les zones de fixation renforcées représentent, en théorie, les localisations de l'organisme où la consommation de glucose est anormalement élevée.

Cela peut concerner les cellules cancéreuses, surtout lorsque l'intensité de fixation est très élevée, mais également des cellules en hyperactivité ou des foyers inflammatoires.

Les cellules cancéreuses consomment, en effet, 20 à 30 fois plus de glucose que les cellules normales, bien que des variations, parfois non négligeables, subsistent en fonction du type de cancer et de l'organe concerné.

L'élaboration des Standards Options et Recommandations (SOR) par un groupe d'experts nationaux et internationaux, basée sur une revue exhaustive et critique de la littérature, permet une remise en cause permanente des connaissances et des indications et la place exacte de l'imagerie TEP par rapport aux autres techniques d'imagerie est ainsi évalué et amélioré régulièrement.

• TEP-TDM ET CANCER DU SEIN.

Diagnostic tumoral.

Pour la détection de malignité, la mammographie reste l'examen-clé permettant d'identifier les masses mammaires avec une résolution de détection satisfaisante. Cependant, si la mammographie est très sensible, sa contribution est moindre dans les seins denses ou remaniés par des traitements antérieurs. Elle ne permet pas de faire le bilan d'extension de la maladie - en particulier en cas de mise au point de gros nodule suspect - et elle est largement insuffisante pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie.

La ponction-biopsie demeure incontournable dans la majorité des cas pour le diagnostic de malignité.

Bilan d'extension ganglionnaire.

La recherche du ganglion sentinelle par méthode isotopique est la technique de choix afin de sélectionner les patientes justifiant d'un curage axillaire.

Cette technique est fiable (faux négatifs inférieurs ou égaux à 5%) et si le ganglion sentinelle n'est pas envahi, la probabilité de skip-métastases n'est que de 1%. De plus ; cette technique bénéficie d'une complémentarité des compétences pluridisciplinaires, en progrès durant ces dernières années (chirurgie, anatomo-pathologie, médecine nucléaire).

Néanmoins, les facteurs pronostiques les plus importants au stade initial de la maladie cancéreuse sont le nombre de métastases ganglionnaires et la présence d'une effraction capsulaire, éléments qui ne peuvent à l'heure actuelle, être obtenus qu'après un curage axillaire.

La résolution de la TEP ne permet pas de répondre à ces deux questions:

- le nombre de ganglions atteints, car celui-ci peut être sous-estimé,
- l'intégrité capsulaire qui nécessite une analyse histologique.

Les modalités techniques d'évaluation de l'extension ganglionnaire, le bilan d'extension métastatique, le suivi thérapeutique et la recherche de récurrence loco-régionale ou métastatique, pourrait faire l'objet d'un article à part entière en raison des nombreuses évolutions dans ces domaines.

• TEP-TDM ET CANCER DE L'OVAIRE.

Le cancer de l'ovaire reste une cause majeure de mortalité des patientes traitées pour une tumeur gynécologique.

Les techniques d'imagerie conventionnelle ne sont actuellement pas optimales pour le diagnostic du cancer de l'ovaire et le bilan de l'extension tumorale, lesquels sont souvent réalisés au cours de l'intervention chirurgicale.

La récurrence du cancer de l'ovaire est également souvent difficilement identifiable par imagerie conventionnelle, d'autant qu'il existe fréquemment des remaniements post chirurgicaux au niveau du pelvis et de l'abdomen.

Par ailleurs, les examens utilisés pour le diagnostic de la tumeur primitive (échographie transvaginale, TDM ou IRM) montrent une précision insuffisante.

Actuellement, une laparotomie complétée par une biopsie des lésions suspectes est le moyen le plus sûr de diagnostiquer le cancer de l'ovaire.

La récurrence peut être suspectée sur une élévation sérique du marqueur CA125 mais l'imagerie ne retrouve souvent pas de masse tumorale identifiable et il est difficile de proposer un traitement par chimiothérapie générale agressive ou un CHIP (chimiothérapie hyperthermique intra péritonéale) local agressif basé sur une seule donnée biologique.

L'analyse des études de Hubner, Karlan, Baum, Shankar, Garcia, Torizuka et Kubikhuch montre que sur un ensemble de 154 patientes, la TEP-FDG offre de bonnes performances pour la détection du tissu néoplasique d'origine ovarienne. La sensibilité a varié de 55 à 100%, la spécificité de 50 à 100%, la valeur prédictive positive de 80 à 100%, et la valeur prédictive négative de 17 à 100%.

La TEP-FDG permet de détecter une récurrence alors que l'imagerie conventionnelle par TDM reste négative^(1, 2), parfois même avant l'élévation de la concentration sérique des marqueurs⁽²⁾.

La maladie microscopique reste toutefois une source de résultats faussement négatifs quelle que soit la technique utilisée (TEP-FDG ou TDM).

La carcinose péritonéale microscopique n'est détectée par la TEP-FDG que dans sept cas sur 16 (sensibilité de 44%) dans l'expérience de Turkalow et al⁽³⁾.

Deux études prospectives portant sur des séries de 24 et 25 patientes traitées par chirurgie pour un cancer de l'ovaire et présentant une suspicion de récurrence, ont comparé les résultats de la TEP-FDG avec ceux du scanner et de l'IRM et du dosage du CA125 ^(4,5).

Dans l'étude de Yen et al. Les résultats ont montré une sensibilité et une spécificité respective de 91% et 92% pour l'examen TEP versus, 91% et 46% pour l'imagerie conventionnelle versus, 91% et 77% pour le dosage du CA125.

La TEP-FDG a montré une spécificité significativement meilleure que l'imagerie conventionnelle, en ce qui concerne le diagnostic des récurrences (P <0,05) ⁽⁴⁾.

Le **tableau** ci-dessous résume les différentes données publiées.

Tableau 1 : Cancers de l'ovaire. Diagnostic de récurrence *

Références	Effectifs	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact
Etudes prospectives							
(NAKAMOTO 2001) Mise à jour 2003	24	IC IC+TEP-FDG	73% 92%	75% 100%	np	np	73% 94%
(YEN 2001) Mise à jour 2003	24	TEP-FDG IC CA125	91% 91% 91%	92% 46% 77%	np	np	92% 67% 83%
(TORIZUKA 2002) Mise à jour 2003	25	TEP-FDG IC CA125	80% 55% 75%	100% 100% 100%	94% 92% 100%	55% 36% 50%	84% 64% 80%
Etudes rétrospectives							
(ZIMNY 2001) Mise à jour 2003	54	TEP-FDG	83%	83%	96%	50%	83%
(CHO 2002) Mise à jour 2003	21	CT TEP-FDG CT+TEP-FDG	100% 82% 100%	90% 90% 90%	92% 90% 92%	100% 82% 100%	95% 86% 95%

* L'examen de référence est histologique; CT : scanner; IC : imagerie conventionnelle; CA125 : dosage du CA125; np : non précisé.

Dans l'étude de Torizuka et al., la sensibilité et la spécificité ont été de 80% et 100% pour la TEP versus, 55% et 100% pour l'imagerie conventionnelle versus, 75% et 100% pour le dosage du CA125.

Une étude rétrospective sur 22 patientes montre d'ailleurs que la détection de la maladie péritonéale microscopique reste un écueil de l'examen TEP-FDG, la TEP s'avérant moins sensible que la chirurgie "de second regard" pour l'évaluation de la réponse histologique complète après chimiothérapie ⁽⁶⁾.

Conclusion :

L'examen TEP-FDG offre globalement de bonnes performances pour détecter les tissus néoplasiques d'origine ovarienne, mais les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure quant aux indications de la TEP-FDG dans le bilan pré-chirurgical et l'évaluation thérapeutique.

Globalement, les performances de la TEP-FDG pour le diagnostic des récurrences locales ou métastatiques semblent supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle.

L'intérêt de l'examen TEP est donc confirmé dans cette indication, en complément de l'imagerie conventionnelle.

- **CANCERS DE L'UTERUS ET DU VAGIN.**

Il n'existe pas d'indications validées pour le cancer de l'endomètre et du vagin.

Pour le cancer du col de l'utérus, l'imagerie standard fait appel à l'IRM pour le volume du cancer du col et au scanner abdomino-pelvien pour la recherche du cancer ganglionnaire.

Le statut ganglionnaire est un facteur pronostique important, car le traitement fait appel à la radiochimiothérapie si le bilan a détecté un envahissement extra-cervical ou ganglionnaire. Or la TDM est insuffisante puisque l'on peut observer 10 à 20% de ganglions envahis alors que la TDM est normale.

L'IRM est parfois aussi utilisée et certaines équipes font un staging pré-thérapeutique par coelioscopie avec curage par coelioscopie.

Le bilan d'extension des cancers de col de l'utérus reste donc vraisemblablement à améliorer, d'autant que cette extension est difficile à évaluer par l'imagerie conventionnelle, qu'elle modifie le schéma thérapeutique et qu'elle représente l'un des facteurs pronostiques les plus importants.

Par ailleurs, il existe peu d'études prospectives avec corrélation histologique vu que, en cas d'extension extra-cervicale ou ganglionnaire, le traitement fait appel à la radiochimiothérapie avant la chirurgie.

Trois études prospectives ont évalué les performances de la TEP-FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire ^(7, 8, 9).

L'étude de Grigsby et al. a porté sur 101 patientes et a montré que la TEP-FDG permettait de détecter des foyers suspects d'adénopathies pelviennes, para-aortiques et sus-claviculaires plus souvent que la TDM.

Quatre études prospectives avec corrélation histologique ont porté sur un total de 112 patientes et ont obtenu des résultats comparables ^(10, 11, 12, 13).

Dans ces études, la TEP-FDG a été plus performante que la TDM et l'IRM pour le bilan de l'extension ganglionnaire pelvienne et latéro-aortique, et aurait permis de modifier la taille des champs d'irradiation prévus initialement sur la base des résultats de l'imagerie conventionnelle seule ^{12, 13)}. La TEP-FDG ne peut cependant pas visualiser l'atteinte ganglionnaire histologique microscopique, en particulier dans les territoires latéro-aortiques ⁽¹³⁾.

Deux études ont évalué les performances de la TEP-FDG pour l'évaluation de la maladie résiduelle en fin de traitement ^(14, 15).

Dans la série de Nakamoto et al. Portant sur 20 patientes, la sensibilité, la spécificité et l'exactitude de diagnostic de la TEP ont été de 100%, 60% et 70%⁽¹⁴⁾.

Dans une étude rétrospective sur 76 patientes, la présence de foyers détectés par la TEP-FDG en fin de traitement a été le facteur pronostique de survie le plus significatif en analyse multi variée ⁽¹⁵⁾.

Deux études ont porté sur l'évaluation de la TEP dans la détection des récurrences ^(16, 17). La TEP-FDG a permis de détecter les sites de récurrences loco-régionales ou métastatiques chez 18 des 20 patientes dans la série de Sun et al, et chez 13 des 38 patientes en surveillance dans l'étude de Belhocine et al., alors que les examens d'imagerie conventionnelle étaient négatifs (RX, TDM, IRM).

- **Conclusion.**

La TEP permet:

- D'aider à préciser l'extension intra et extra-utérine et les métastases à distance.

- De réaliser le bilan d'extension ganglionnaire et parfois d'éviter la chirurgie chez les patientes présentant une extension ganglionnaire, avec une meilleure délimitation des champs de radiothérapie.

En ce qui concerne le cancer du vagin ou le cancer de l'endomètre, il n'y a pas d'indication de la TEP-FDG. Les éventuelles performances de la TEP-FDG dans ces indications doivent être précisées par des études prospectives multicentriques et comparatives.

BIBLIOGRAPHIE. Réf 46

- 1.- HUBNER KF, McDONALD TW, et al., Gynecologic Oncology 1993; 5(12) : 197-204
- 2.- GARCIA MJ, CRESPO-JARA AA, et al., J. Nucl. Med. 1999; 40(5) : (abstract A-424)
- 3.- TURKALOW A., YEUNG HW, et al., J. Nucl. Med. 2000; 41(5) : (abstract A-140)
- 4.- YEN RF, SUN SS, et al., Anticancer Research 2001; 21(5) : 3691-3694
- 5.- TORIZUKA T, NOBESAWA S, et al., 2002; 29(6) : 797-803
- 6.- ROSE PG, FAULHABER P, et al., Gynecologic Oncology 2001; 82(1) : 17-21
- 7.- UMESAKI N, TAMAKA T, et al., Oncology Reports 2000; 7(6) : 1261-1264
- 8.- KERR IG, MANJI MF, et al., Gynecologic Oncology 2001; 81(3) : 477-480
- 9.- GRIGSBY PW, SIEGEL BA, et al., J. Clinical Oncology 2001; 19(17) : 3745-3749
- 10.- SUGAWARA Y, EISBRUCH A, et al., J. Nucl. Med. 1999; 40(7) : 1125-1131
- 11.- ROSE PG, ADLER LP, et al., J. Clinical Oncology 1999; 17(1) : 41-45
- 12.- REINHARDT MJ, EHRITT-BRAUN C, et al., Radiology 2001; 218(3) : 776-782
- 13.- NARAYAN K, HICKS RJ, et al., Intern. J. Gynecological Cancer 2001; 11(4) : 263-71
- 14.- NAKAMOTO Y, ZASADNY KR, et al., Mol. Imaging Biol. 2002; 4(2) : 171-178
- 15.- GRIGSBY PW, SIEGEL BA, et al., Intern. J. Radiation Oncology, Biology Physics 2003; 55(4) : 907-913
- 16.- SUN SS, CHEN TC, et al., 2001; 21(4B) : 2957-2961
- 17.- BELHOCINE T, THILLE A, et al., Gynecology Oncology 2002; 87(1) : 90-97

In : L'Agenda Gynécologique 2007, janvier / mars, n°46, pp.4-6.