

# Place de la TEP-FDG dans les cancers urologiques

**La validation clinique des nouvelles techniques d'imagerie médicale ne s'effectue pas de manière identique et selon des modalités unanimement admises dans les pays de l'Union Européenne.**

**Le concept des SOR, (Standards, Options, Recommandations) est un outil potentiellement intéressant à cet égard, et de plus communément utilisé en France.**

**C'est sur cette base que s'appuie cet article qui fait le point sur les explorations d'imagerie par TEP-FDG en oncologie urologique.**

La recherche de consensus dans la reconnaissance officielle des indications des différentes techniques ou différentes explorations d'imagerie dans le domaine diagnostique est toujours de mise, que cela soit dans le domaine de l'imagerie morphologique ou structurelle que de l'imagerie fonctionnelle ou métabolique.

Ce besoin existe également dans différentes disciplines cliniques, en particulier au niveau du versant thérapeutique et parfois au niveau de la reconnaissance d'algorithme décisionnel à visée diagnostique. Le concept des SOR, (Standards, Options, Recommandations) est un outil potentiellement intéressant à cet égard, et de plus communément utilisé, au moins au titre de repères, tant pour le versant diagnostique que thérapeutique, de manière de plus en plus répandue aussi bien en imagerie médicale qu'en activité clinique de routine. Il constitue un outil de référence pour la recherche de consensus tant au niveau interdisciplinarité qu'en échange interdisciplinaire.

Classiquement, sauf exception, en médecine nucléaire, la validation des explorations d'imagerie par TEP-FDG inclue les situations correspondant aux standards et options. Cette validation peut servir comme base de travail pour le remboursement éventuel d'une indication reconnue par cette démarche.

## **Application du concept SOR à l'imagerie par TEP-FDG : expérience par pathologie d'organe.**

Initié par la FNCLCC en collaboration avec la société française de médecine nucléaire et de biophysique.

### **1. Cancer du rein.**

Les études cliniques dans cette indication, à la fois pour la caractérisation de la tumeur primitive, l'évaluation du stade initial avant néphrectomie et la recherche de récidives ou de métastases à distance de la néphrectomie, sont très peu nombreuses.

#### **a. Diagnostic de la tumeur primitive.**

La détection de la tumeur primitive rénale comporte une difficulté particulière liée au fait que le parenchyme rénal sain et les voies excrétrices, fixent le FDG de façon physiologique. Le contraste entre la fixation d'une tumeur rénale maligne et la fixation du parenchyme sain avoisinant est ainsi souvent très modéré et difficile à interpréter. Goldberg et coll. rapportent une étude de caractérisation tumorale comportant dix tumeurs malignes de 20 à 70 mm de diamètre et 11 kystes <sup>(2)</sup>. Les tumeurs malignes correspondaient à six carcinomes à cellules claires, trois lymphomes et une métastase de cancer du sein. Le FDG a correctement caractérisé neuf tumeurs malignes sur dix, le seul faux négatif étant observé chez un diabétique mal équilibré. Les autres études correspondant souvent à de petites séries n'ont pas

fourni d'argument particulièrement convaincant sur l'intérêt de l'imagerie TEP dans cette indication.

#### **b. Bilan d'extension avant néphrectomie.**

- Evaluation de l'extension locorégionale.

Les quelques études disponibles dans cette indication semblent prometteuses, mais relativement insuffisantes pour une validation clinique.

- Détection de métastases à distance lors du bilan initial.

Lors du bilan initial, des métastases à distance de la tumeur primitive ont été visualisées par la TEP-FDG dans cinq cas : deux cas de métastases osseuses multiples<sup>(3-4)</sup> (dont un où la tumeur primitive ne fixait pas le FDG alors que les métastases osseuses étaient détectables), un cas de métastase pulmonaire<sup>(4)</sup> et deux cas de métastases pluriviscérales<sup>(5)</sup>.

#### **c. Recherche de récidives locales ou métastatiques.**

Le nombre d'études disponibles et les différents cas répertoriés ne permettent pas de se faire une opinion argumentée, même si la capacité de détection des métastases semble prometteuse.

### **Prise en charge des cancers du rein (Conclusion SOR mise à jour 2003)**

**Standard :** Il n'y a pas d'attitude standard.

**Option :** La TEP-FDG peut être indiquée pour la recherche de récidives locales ou de métastases à distance lorsqu'il existe un point d'appel (douleurs, images douteuses visualisées sur les examens morphologiques) (niveau de preuve C).

#### **Indications à confirmer dans le cadre de protocoles évalués**

La place de la TEP-FDG pour le diagnostic de la tumeur primitive (niveau de preuve C) et le bilan d'extension initial (niveau de preuve C) doit être confirmée par des études prospectives.

**Recommandation :** L'intérêt de la TEP-FDG pour l'évaluation de la réponse aux nouvelles thérapeutiques doit faire l'objet d'évaluations prospectives (accord d'experts).

## **2. Cancer de la prostate.**

La mise en évidence d'un cancer prostatique primitif, son degré d'extension et la détection d'éventuelles métastases restent encore parfois un problème en pratique clinique courante, en dépit de la disponibilité des méthodes d'imagerie modernes (TDM, IRM, échographie transrectale, scintigraphie, TEP-FDG).

Le cancer de la prostate est une tumeur de croissance lente<sup>(6)</sup> pour laquelle le rôle de la TEP-FDG apparaît moins bien établi que dans d'autres types de tumeurs malignes. Cependant, une étude réalisée chez la souris axénique mâle<sup>(7)</sup> a permis de mettre en évidence une fixation significative de FDG par des cellules d'une lignée d'adénocarcinome de prostate d'origine humaine greffées à cet animal. La constatation d'une diminution très nette de la fixation après castration de ces souris souligne l'importance du rôle des hormones mâles sur la captation du FDG. Cette diminution de la fixation survenait dès 48 heures après la castration, s'accroissant jusqu'au dixième jour et précédait la diminution de volume tumoral. Néanmoins, la tomographie par émission utilisant le C-11-acétate semble plus utile que la TEP-FDG pour la détection des récidives locale et de l'extension ganglionnaire régionale<sup>(8)</sup>.

Par ailleurs, de nombreuses études ont montré que la sensibilité de détection de la récidive, suite à une élévation du taux de PSA, en status post prostatectomie radicale ou radiothérapie, est significativement plus haute en utilisant soit le C-11-acétate ou le fluor-18-choline. Le F18

fluoride peut fournir une cartographie osseuse plus sensible et plus discriminante lorsque la valeur de PSA est supérieure à 20ng/ml chez les patients avec haute suspicion de métastases ou métastases osseuses documentées.

**La mise en évidence d'un cancer prostatique primitif, son degré d'extension et la détection d'éventuelles métastases restent encore parfois un problème de pratique clinique courante.**

**a. Différentiation entre carcinome prostatique, hyperplasie prostatique bénigne et prostate normale.**

La variabilité des résultats de différentes études qui pourrait s'expliquer par le niveau d'agressivité de la tumeur (corrélation préalable possible entre la fixation initiale de la tumeur, le stade de Gleason et l'extension à distance, selon certaines études) et l'absence d'une performance satisfaisante n'encourage pas le recours à la TEP-FDG dans cette situation.

**b. Evaluation de l'atteinte ganglionnaire lors du bilan d'extension initial.**

La grande dispersion des résultats dans quelques études sur des petites séries ne permet pas une réponse suffisamment argumentée dans cette indication.

**L'objectif actuel est d'instituer un traitement efficace, mais le moins agressif possible, afin d'éviter les séquelles de traitement lourds chez des patients jeunes.**

**c. Recherche de récurrence après traitement radical de la tumeur prostatique.**

Seltzer et coll.<sup>(9)</sup> rapportent une étude de comparaison de la TDM, de la TEP-FDG et de l'immunoscintigraphie (Indium 111 capromab pentetide) chez 45 patients présentant une augmentation de la concentration circulante de PSA après traitement radical d'un cancer de la prostate localisé. Les résultats de la TEP-FDG et de la TDM étaient superposables et supérieurs à ceux de l'immunoscintigraphie, la TDM et la TEP-FDG ont permis de détecter la ou les récurrences chez 50% des patients présentant une concentration circulante de PSA supérieure à 4ng/ml, mais chez seulement 17% des patients présentant une concentration circulante de PSA inférieure à 4 ng/ml.

**d. Détection des métastases osseuses.**

La sensibilité de détection des métastases chez les patients recevant un traitement hormonal semble largement insuffisante.

La scintigraphie du squelette semble globalement plus performante, même en l'absence de traitement.

**Prise en charge des cancers de la prostate  
(Conclusion SOR mise à jour 2003)**

**Standard :** Il n'y a pas d'indication actuelle de la TEP-FDG pour le diagnostic d'une tumeur primitive de la prostate (niveau de preuve B2).

**Indications à confirmer dans le cadre de protocoles évalués :** L'intérêt de la TEP-FDG pour le bilan d'extension initial locorégional (niveau de preuve C), la suspicion de récurrences et notamment la recherche de maladie occulte après traitement radical, devant une augmentation isolée de la concentration circulante de PSA chez les patients n'ayant pas encore reçu de traitement hormonal (niveau de preuve C) demandent à être réévalués en mettant en œuvre des techniques de reconstruction et de traitement d'images qui devraient permettre une meilleure différenciation de l'activité vésicale (même réduite grâce au sondage vésical) et

périvésicale. La place de la TEP-FDG pour le diagnostic de malignité de certaines anomalies douteuses en scintigraphie du squelette, chez les patients non encore traités par hormonothérapie, doit également être confirmée par des études complémentaires (niveau de preuve C).

**Recommandation :** L'intérêt de la TEP-FDG pour l'évaluation précoce de l'efficacité du traitement hormonal conjointement à l'évolution de la concentration circulante de PSA doit être évalué de façon prospective (accord d'experts).

### 3. Cancer du testicule.

Le cancer du testicule est un cancer rare puisqu'il ne représente que 1 à 2% des cancers de l'homme et environ 3,5% des cancers traités en urologie. Son incidence est en augmentation dans tous les pays industrialisés, même si le pronostic des tumeurs malignes du testicule s'est beaucoup amélioré depuis quelques années en raison des avancées des chimiothérapies <sup>(10)</sup>.

En effet, en dehors des circonstances de découverte classique, la tumeur peut être révélée par une métastase : perception d'une masse abdominale, d'un ganglion cervical ou dans le creux sus claviculaire. Une fois le diagnostic posé, le dosage des marqueurs tumoraux, bêta HCG, (taux souvent élevé en cas de choriocarcinome) et AFP (taux souvent augmenté en cas de carcinome embryonnaire ou de tumeur du sac vitellin) est souhaitable. L'objectif actuel est d'instituer un traitement efficace, mais le moins agressif possible, afin d'éviter les séquelles de traitements lourds chez des patients jeunes. Parmi les cancers issus de cellules germinales, (95% des cas), on distingue les tumeurs séminomateuses (30 à 40% des cancers du testicule), souvent localisées au testicule et souvent traitées par radiothérapie et les tumeurs non séminomateuses (60 à 70% des tumeurs testiculaires) qui nécessitent, dans la majorité des cas, une chimiothérapie. L'extension du cancer testiculaire se fait par voie lymphatique. Les premiers ganglions touchés sont ceux qui se situent le long de l'aorte abdominale, puis les ganglions thoraciques et sus claviculaires gauches. Des métastases peuvent également survenir au niveau des poumons, du foie, du cerveau, des os ou des reins. Il est également très important, au terme d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie, si le cancer n'est pas localisé au niveau du testicule, de pouvoir détecter la caractéristique active ou non des masses résiduelles. En effet, dans ce dernier cas, l'exérèse chirurgicale des masses résiduelles actives peut permettre d'obtenir une rémission complète alors que le traitement préalable ne permettait d'obtenir qu'une rémission partielle<sup>(11)</sup>. Dans ces deux situations, le rôle de la TEP-FDG est à considérer car les examens d'imagerie conventionnelle sont souvent pris en défaut pour l'évaluation du stade initial (en particulier l'atteinte ganglionnaire n'est pas détectable en imagerie conventionnelle lorsque la taille des ganglions n'est pas supérieure à 10 mm) et pour le diagnostic des masses résiduelles après traitement.

En revanche, en ce qui concerne le diagnostic de la tumeur testiculaire elle-même, la TEP-FDG n'a pas de place, le diagnostic étant clinique, biologique (dosage des marqueurs tumoraux) et échographique avant décision d'orchidectomie. La fixation physiologique de FDG par le testicule normal, d'autant plus intense que le sujet est jeune <sup>(12)</sup>, rendrait de toute façon cette technique non applicable pour la caractérisation de la tumeur primitive.

#### a. Evaluation du stade des tumeurs germinales.

Les patients considérés comme atteints d'une tumeur non séminomateuse de stade I sur les données de la TDM sont sous-évalués dans 30% des cas (métastases de petit volume non détectées par la TDM <sup>(13)</sup>). Un traitement complémentaire par curage rétropéritonéal systématique ou par chimiothérapie est souvent pratiqué et 70% des patients reçoivent ainsi de

façon, semble-t-il, inutile ce traitement complémentaire. Néanmoins, les patients atteints de tumeurs germinales non séminomateuses guérissent dans environ 98% des cas, si la maladie est localisée, et dans plus de 85% des cas, si elle est métastatique. Dans le cas des séminomes, 20% des tumeurs classées en stade I sont, semble-t-il, également sous-évaluées par la TDM<sup>(13)</sup>.

**Les patients considérés comme atteints d'une tumeur non séminomateuse de stade I sur les données de la TDM sont sous-évalués dans 30% des cas.**

La radiothérapie complémentaire pratiquée de façon systématique serait, à priori, inutile chez 80% de ces patients. La question du rôle de la TEP-FDG pour sélectionner les patients nécessitant un traitement complémentaire, en particulier dans les formes à haut risque de rechute (prédominance de carcinome embryonnaire et présence d'embolies tumorales dans le testicule tumoral) se pose donc, un des objectifs étant de limiter également les interventions thérapeutiques toxiques.

Albers et coll.<sup>(13)</sup> rapportent une étude sur 37 patients avec une TEP-FDG réalisée après orchidectomie et avant curage rétropéritoneal systématique en cas de tumeur non séminomateuse (24 tumeurs non séminomateuses et 13 séminomes). La TEP-FDG est apparue plus performante que la TDM (sensibilité de 70% versus 40%, spécificité de 100% versus 78%), mais aucune des deux techniques n'était capable de détecter une atteinte ganglionnaire de taille inférieure à 5mm.

**b. Evaluation des masses résiduelles après chimiothérapie.**

Les masses résiduelles visualisées en TDM et/ou IRM après chimiothérapie correspondent à :

- la persistance de tissu tumoral viable dans 20 à 40% des cas,
- des lésions de tératome mature dans 12 à 40% des cas,
- une nécrose ou du tissu cicatriciel (fibrose) dans 40 à 50% des cas.

La TEP-FDG permet de différencier la tumeur viable (fixant significativement le FDG) et les lésions de tératome mature des lésions cicatricielles ou nécrosées (qui ne fixent pas le FDG). Tératomes matures et lésions cicatricielles ne sont donc pas différenciables, tout au moins lorsque l'examen est réalisé selon un protocole classique (analyse de la fixation du FDG une heure après l'injection). A noter que Sugawara et coll.<sup>(14)</sup> décrivent la possibilité de différencier un tératome mature d'une nécrose ou d'une fibrose grâce à une étude dynamique de la fixation du FDG débutant dès l'injection et se poursuivant pendant une heure. Au temps précoce, une fixation modérée des tératomes matures serait en effet visible alors qu'aucune fixation des lésions fibreuses ou nécrosées ne serait observée. Ce type de validation devrait néanmoins être confirmé. Dans cette rubrique, l'intérêt semble plus évident pour l'évaluation des masses résiduelles des séminomes que dans mes tumeurs germinales non séminomateuses et encore moins dans les autres types de tumeurs relativement peu étudiées.

**c. Recherche de récurrence occulte en cas d'augmentation isolée de la concentration d'un marqueur tumoral lors du suivi.**

Indication à confirmer malgré une étude prometteuse (étude de Maszelin et al. )<sup>(17)</sup>.

**Prise en charge des cancers du testicule  
(Conclusion SOR mise à jour 2003)**

**Standards :** La TEP-FDG n'a pas de place pour le diagnostic d'une tumeur primitive testiculaire ; elle ne permet pas de différencier une masse fibreuse résiduelle et un tératome mature.

**Options :** Malgré le petit nombre d'études rapportées, la TEP-FDG peut être indiquée : pour la recherche d'une activité maligne des masses résiduelles post-thérapeutiques (niveau de preuve B2), pour la recherche du ou des sites de récurrence en cas d'augmentation de la concentration sérique du ou des marqueurs tumoraux ( $\alpha$ FP, HCG) lors du suivi (niveau de preuve C).

**Indication à confirmer dans le cadre de protocoles évalués.** La place de la TEP-FDG dans le bilan d'extension initial (niveau de preuve C) est à confirmer par des études complémentaires.

**Recommandation :** Le rôle de la TEP-FDG dans le bilan de l'extension initial (niveau de preuve C) et pour l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique (niveau de preuve C) est à confirmer par des études complémentaires.

#### **4. Cancer de la vessie.**

Des cellules d'une lignée de cancer humain de vessie (souche UM-UC-2) greffées à la souris axénique ont fixé significativement le FDG deux heures après injection. L'intensité de la fixation était intermédiaire entre la fixation des cellules d'une souche de cancer du côlon (la moins intense) et des cellules d'une lignée de mélanome malin (la plus élevée)<sup>(15)</sup>. Dans un modèle animal de cancer de la vessie, des tissus tumoraux et métastatiques transplantés ont également montré une fixation significative du FDG deux heures après injection<sup>(11)</sup>. Ces observations démontrent l'intérêt potentiel de la TEP-FDG dans ce type de tumeur, les travaux cliniques étant encore très peu nombreux dans cette indication, en raison de la difficulté technique particulière liée à l'activité vésicale physiologique par accumulation du FDG dans les urines.

##### **a. Evaluation du stade de la tumeur primitive.**

L'évaluation du stade est importante pour définir le traitement optimal, l'essentiel du pronostic reposant sur l'infiltration de la paroi vésicale. Or, les techniques conventionnelles sont souvent prises en défaut. Pour la détection de l'envahissement ganglionnaire, les résultats de la TDM sont faussement négatifs dans 25 à 40% des cas<sup>(16)</sup>. A l'inverse, l'augmentation de taille des ganglions n'est pas toujours un critère d'envahissement puisque des ganglions inflammatoires volumineux non néoplasiques peuvent conduire à des faux positifs avec la TDM.

**L'augmentation de taille des ganglions  
n'est pas toujours un critère d'envahissement.**

##### **b. Détection de la tumeur vésicale initiale.**

Intérêt d'utiliser un autre traceur, en l'occurrence la (<sup>11</sup>C)-méthionine qui présente l'avantage d'être faiblement éliminé par voie urinaire.

##### **c. Evaluation du stade ganglionnaire.**

Indication à confirmer.

##### **d. Détection des récurrences à distance du traitement initial.**

Indication à confirmer.

## **Prise en charge des cancers de la vessie (Conclusion SOR mise à jour 2003)**

**Standard, Option :** Il n'y a pas suffisamment de données dans la littérature pour définir des standards ou des options.

**Recommandations :** Les indications potentielles qui restent à évaluer sont :

- la détection de l'atteinte ganglionnaire péri-tumorale (accord d'experts),
- la détection des métastases à distance (accord d'experts),
- la différenciation entre cicatrice fibreuse post-thérapeutique et récurrence (accord d'experts).
- 

### **Conclusion.**

L'intégration de l'imagerie TEP-FDG dans les algorithmes décisionnels de ces différentes pathologies, que cela soit à un niveau diagnostique avec incidence thérapeutique possible, comme par exemple la stadification de la tumeur, par référence à la classification TNM ou à une autre source d'évaluation, ou à un niveau thérapeutique, à l'exemple de la réponse précoce, se fera de manière progressive, et de manière différentielle, en fonction du type de pathologie. Elle se fera probablement plus vite pour le cancer du testicule, où des études récentes semblent montrer l'intérêt de la TEP-FDG pour bien évaluer le stade d'évolution des tumeurs, non séminomateuses, aux stades I et II, que pour le cancer de la vessie ou du rein, et ce pour des raisons techniques. Une utilisation plus optimale des systèmes hybrides récents avec une exploitation plus élaborée des données scannographiques permettrait vraisemblablement d'avancer plus vite.

**Dr Roland AMIR**  
**Centre médical Bonsecours**  
**Dinant**

### **Bibliographie.**

1. Goldberg MA et coll. Clin. Radiol. 1997; 52 : 510-5.
2. Wahl RL et coll. J. Urol. 1991; 146 : 1470-4.
3. Montravers F et coll. J. Nuclear Med. 2000; 41 : 78-84.
4. Ramdave S et coll. J. Urol. 2001; 166 : 825-30.
5. Shreve PD et coll. Radiology 1996; 199 : 751-6.
6. Agus DB et coll. Cancer Res 1998; 58 : 3009-14.
7. Seltzer MA et coll. J. Urol. 1999; 162 : 1322-8.
8. Hain SF et coll. Eur. J. Nuclear Med 2000; 27 : 590-4.
9. Bender H et coll. Anticancer Res. 1997; 17 : 1655-60.
10. Kosuda S et coll. Ann. Nuclear Med 1997; 11 : 195-9.
11. Albers P et coll. Urology 1999; 53 : 808-11.
12. Sugawara Y et coll. Radiology 1999; 211 : 249-56.
13. Wahl RL et coll. Cancer 1991; 67 : 1544-50.
14. Kosuda S et coll. Eur. J. Nuclear Med. 1997; 24 : 615-20.

*In : L'Agenda Andrologie (éd. Réservées aux urologues, endocrinologues et gynécologues)  
2006, avril, n°6, pp.17-22*