

Données actuelles et perspectives de la tomographie par émission de positrons en oncologie-radiothérapie

M. Lonneux¹, M. Sibomana¹, S. Pauwels¹, V. Grégoire²

¹Laboratoire de tomographie par émission de positrons, service de médecine nucléaire,

²radiothérapie oncologique, cliniques universitaires Saint-Luc, avenue Hippocrate 10, UCL 5430, 1200 Bruxelles, Belgique

(Reçu le 29 mars 1999 ; accepté le 28 avril 1999)

RÉSUMÉ

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une méthode d'imagerie très prometteuse dans le domaine de l'oncologie et de la radiothérapie. L'utilisation du fluorodéoxyglucose, analogue du glucose, a permis de développer les applications de la TEP grâce aux acquisitions « corps entier ». Le diagnostic de malignité et la détermination du stade sont possibles en un seul examen et ce, avec une grande sensibilité. Nous abordons ici trois situations cliniques dans lesquelles la TEP a démontré non seulement son efficacité diagnostique mais également son impact sur la prise en charge du patient : le bilan d'extension du cancer bronchique, la récurrence de cancer colorectal et l'évaluation du patient symptomatique après traitement d'une tumeur de la sphère cervicofaciale. Nous envisageons également dans quelle mesure la TEP peut entrer dans l'arsenal des méthodes d'imagerie actuellement utilisée pour la planification thérapeutique en radiothérapie. Cette application constitue en effet une voie d'avenir, même si de nombreux écueils méthodologiques doivent d'abord être résolus. © 1999 Elsevier, Paris

fluorodéoxyglucose / tomographie par émission de positrons / imagerie métabolique / fusion d'images

SUMMARY

Present results and perspectives of positron emission tomography in oncology and radiotherapy.

Positron emission tomography (PET) is one of the most promising diagnostic procedures in oncology. Using the glucose analogue fluorodeoxyglucose, PET produces whole-body images and is highly sensitive for tumor diagnosis and staging. We review three particular clinical situations in

which PET-FDG has proven not only its diagnostic accuracy, but also its impact on patient management, i.e., the staging of non-small cell lung cancer, diagnosis and staging of colo-rectal cancer and head and neck cancer recurrence. Image registration yields anatomo-metabolic images that could be used as additional information for the determination of radiation fields. Tracer and technical issues remain to be solved before PET can be routinely used for that purpose. © 1999, Elsevier, Paris

positron emission tomography / fluorodeoxyglucose / tumor imaging / image fusion

GÉNÉRALITÉS

Principe physique

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une méthode d'imagerie scintigraphique se basant sur la détection de deux photons de haute énergie (511 keV), émis suite à la réaction d'annihilation survenant lors de la rencontre dans la matière d'un positron (β^+) et d'un électron. Ces deux photons émis en coïncidence dans des directions opposées de 180° interagissent avec des détecteurs (classiquement composés d'orthogermanate de bismuth [BGO]) disposés en anneaux. Le recoupement des différentes lignes de réponse permet de localiser l'endroit où les photons ont été émis. Il s'agit d'une technique tomographique générant des images tridimensionnelles. Le nombre d'anneaux est variable d'une machine à l'autre. Par exemple, la caméra Ecat Exact HR (CTI-Siemens, Knoxville, TN, États-Unis) que nous utilisons dispose de trois anneaux de détecteurs, délivrant 47 plans de coupes d'une épaisseur de 3,125 mm. Le champ de vue axiale utile est de 15 cm [62]. En acquérant des

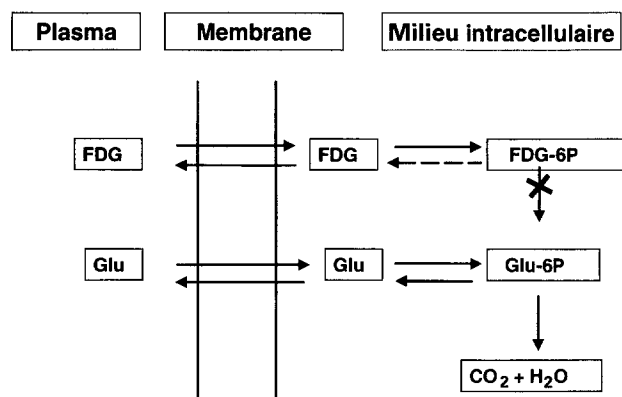


Figure 1. Schéma comparatif des comportements du glucose (Glu) et du ^{18}F -fluorodéoxyglucose (FDG) au niveau des cellules tumorales. Après transport actif via les transporteurs membranaires du glucose, le FDG est phosphorylé et s'accumule sous cette forme au contraire du glucose, qui est métabolisé complètement via le cycle de Krebs ou la glycolyse anaérobie.

données sur plusieurs positions de lit contiguës, on obtient des images de la distribution d'un traceur dans l'ensemble du corps. C'est l'avènement de cette génération de caméras qui a accéléré le développement de la TEP en oncologie.

Traceurs

Les principaux émetteurs de positrons utilisés sont l'oxygène 15, le carbone 11, l'azote 13 et le fluor 18. Ces isotopes produits par cyclotron se caractérisent par leur demi-vie physique courte (de deux minutes pour l'oxygène 15 à 110 minutes pour le fluor 18). Ils présentent le grand avantage de pouvoir être incorporés aux molécules d'intérêt biologique sans en altérer ni la structure ni le comportement biologique. Plusieurs traceurs ont été développés pour étudier les processus biochimiques tumoraux. La ^{11}C -méthionine permet d'étudier la diffusion des acides aminés [35] et la ^{11}C -tyrosine, la synthèse protéique [6]. La 2- ^{11}C thymidine a été proposée pour l'étude in vivo de la synthèse d'ADN [55]. Parmi toutes les molécules marquées par un émetteur de positrons, l'analogue du glucose ^{18}F -fluorodéoxyglucose (FDG) constitue la pierre angulaire de la TEP en clinique.

L'augmentation de la glycolyse au sein des cellules tumorales est une observation ancienne [60]. L'accumulation du FDG au sein des cellules tumorales est la résultante de plusieurs phénomènes (*figure 1*) [19]. Tout d'abord, les transporteurs du glucose, et en particulier le sous-type Glut 1, sont surexprimés à la surface membranaire des cellules tumorales [7, 41]. Ensuite, le FDG est

phosphorylé dans la cellule par l'enzyme hexokinase, également abondante dans les cellules tumorales [40]. Le déoxyglucose n'est pas métabolisé plus avant et va donc s'accumuler sous forme phosphatée, d'autant plus que la déphosphorylation est réduite dans la cellule tumorale par rapport au tissu sain. Au fil du temps, nous assistons dès lors à une accumulation du traceur dans la tumeur tandis que le tissu sain environnant élimine le FDG. Le rapport signal/bruit devient très favorable à la visualisation des lésions, à l'exception du cortex cérébral où le métabolisme glucidique basal est très élevé. Cela explique la grande sensibilité de la TEP au FDG pour la détection des sites tumoraux quel que soit l'organe atteint.

Il est cependant capital de rappeler que l'augmentation du métabolisme glucidique n'est pas l'apanage des tumeurs mais que tout site d'inflammation aiguë est susceptible d'accumuler le traceur. À ce titre, le FDG a été utilisé pour détecter la sarcoïdose [33] ou encore les ostéomyélites [22]. Il est clair que cela sera la source d'une baisse de spécificité de la TEP au FDG dans l'appréciation des foyers observés, en particulier après une irradiation qui peut induire une réaction inflammatoire aiguë importante au sein ou autour de la tumeur [52].

APPLICATIONS CLINIQUES

À peu près tous les types de cancer ont été visualisés avec succès par la TEP au FDG [49]. Dans tous les cas, la méthode s'est révélée sensible dans la mise en évidence des tumeurs primitives et de leurs métastases, à l'exception notable des adénocarcinomes prostatiques et des hépatocarcinomes pour lesquels la captation du traceur semble moins intense ou le rapport signal/bruit moins favorable [13, 25]. La TEP a été proposée pour la recherche d'une tumeur primitive inconnue chez les patients atteints de lésions métastatiques [28], comme l'illustre la *figure 2*, voire comme examen de dépistage du cancer, ce qui est éminemment discutable eu égard à son coût de revient [64].

L'objectif de cet article n'est pas de passer en revue toutes ses indications mais d'analyser trois situations cliniques où la TEP au FDG s'impose peu à peu comme outil décisionnel dans la pratique oncologique quotidienne : le cancer bronchique de type non à petites cellules, le cancer colorectal et le cancer épidermoïde de la sphère cervicofaciale. Nous envisagerons ensuite les développements en cours et les futures applications plus spécifiques à la radiothérapie.

Cancer bronchique non à petites cellules

La TEP au FDG a la particularité unique de procurer des informations sur l'extension de la tumeur primitive, l'envahissement ganglionnaire et l'éventuelle présence de

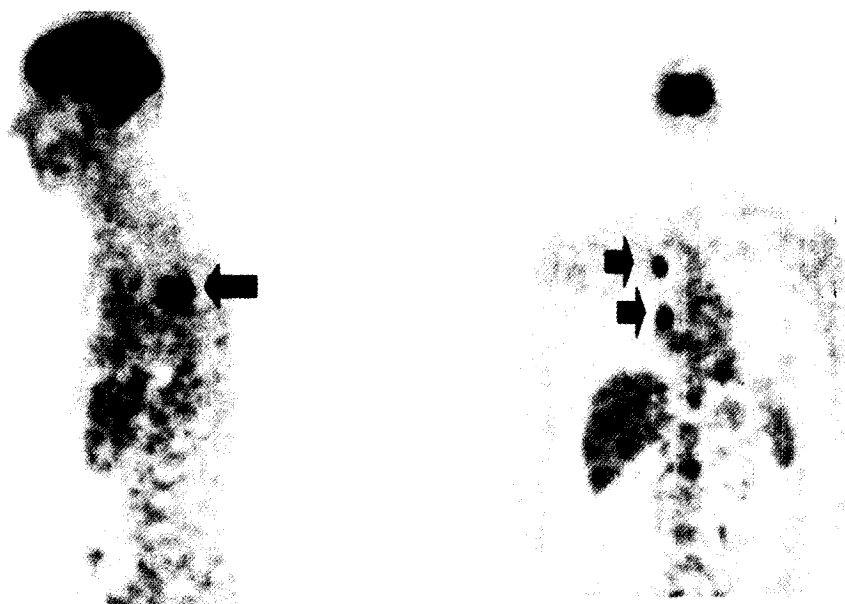


Figure 2. Patient admis pour violentes douleurs dorsales dues à une ostéolyse de D6. La biopsie de cette lésion montre qu'il s'agit d'une métastase d'un adénocarcinome dont l'origine ne peut pas être déterminée. La TEP au FDG montre le site métastatique connu (gauche) et révèle un cancer bronchique primitif dans le lobe supérieur gauche ainsi qu'une adénopathie de drainage (droite).

Tableau I. Performances de la TEP-FDG pour le diagnostic de malignité d'un nodule pulmonaire isolé.

	Nbre de lésions malignes	Nbre de lésions bénignes	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Kubota et al. [29]	12	10	83	90
Duhaylongsod et al. [16]	59	28	97	81
Bury et al. [8]	33	17	100	88
Knight et al. [26]	32	16	100	63
Gupta et al. [24]	45	16	93	88
Lowe et al. [36]	120	77	96	77
Lowe et al. [37]	60	30	92	90
Total	361	194	95	81

métastases à distance. Les trois volets classiques de la classification internationale (TNM) sont donc directement évaluable par un seul examen et l'impact de la TEP sur la prise en charge du patient se présentant avec un nodule pulmonaire suspect se marque à chacun de ces niveaux.

Le premier niveau est le diagnostic de malignité des opacités détectées lors d'une radiographie de thorax (figure 3). Les principaux résultats parus dans la littérature sont rassemblés dans le *tableau I* [8, 16, 24, 26, 29,

36, 37]. À la lumière de ces données, il semble raisonnable de proposer la TEP comme substitut à la ponction transthoracique à l'aiguille fine dans les cas où la lésion est de petite taille ou peu accessible. Une étude a comparé l'efficacité de la TEP à celle de la ponction transthoracique chez 33 patients atteints de 35 lésions, dont 26 malignes et neuf bénignes [15]. Il ressortait de cette étude que la TEP avait une meilleure sensibilité que la ponction transthoracique (100 % contre 81 %) mais au prix d'une spécificité moindre (78 % contre 100 %). Les précisions diagnostiques étaient comparables pour les deux méthodes, soit 94 % pour la TEP et 86 % pour la ponction transthoracique. Point important : l'étude faisait état de la survenue d'un pneumothorax chez 16 patients, dont neuf ont nécessité le placement d'un drain thoracique. Aucune complication n'a été observée du fait de la TEP. Cependant, il ne faut pas perdre de vue qu'en cas de non-opérabilité de la lésion, il est indispensable de connaître le type histologique de la tumeur pour décider de traitement à appliquer et que la connaissance du sous-type histologique a également une importance pronostique.

En ce qui concerne la classification locorégionale (N de la classification TNM), la TEP s'est montrée plus sensible et plus spécifique que la scanographie. Cela s'explique par le fait que le critère de positivité de la scanographie est un diamètre transversal supérieur à 10 ou 15 mm selon les études. D'une part, il existe des

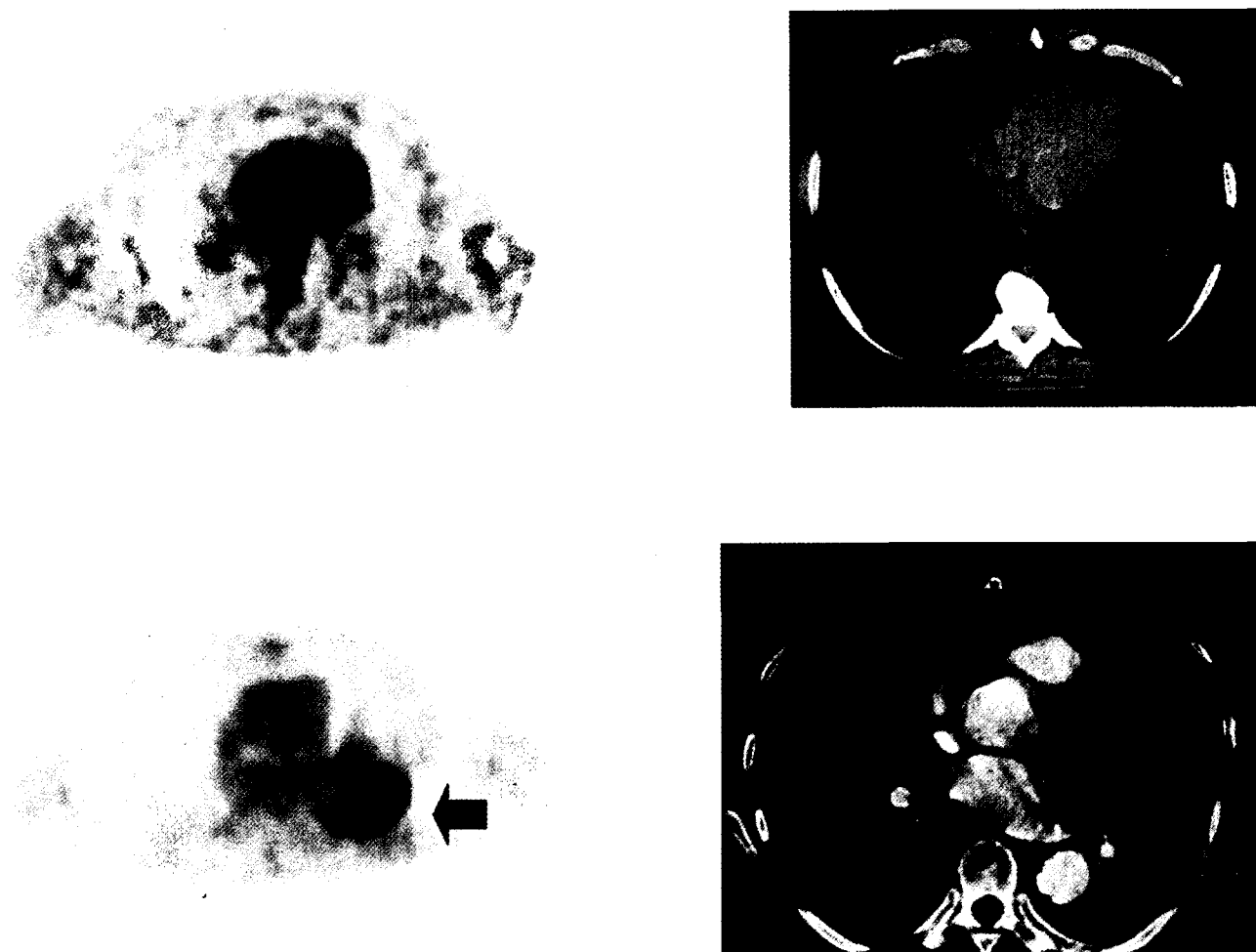


Figure 3. En haut, nodule lobaire inférieur gauche de 3 cm qui ne capte pas le FDG. La ponction montrera qu'il s'agit d'un hamartome, tumeur bénigne de faible métabolisme. En bas, aspect scintigraphique typique d'une tumeur pulmonaire maligne lobaire inférieure gauche. Dans les deux cas, la TEP permet le diagnostic différentiel entre tumeurs bénignes et malignes.

ganglions tumoraux qui ont une taille infracentimétrique et d'autre part, des adénopathies réactionnelles non tumorales peuvent atteindre plusieurs centimètres. La TEP s'affranchit de ce critère de taille en ne tenant compte que du métabolisme des ganglions. Les résultats parus dans la littérature sont repris dans le *tableau II* [10, 11, 23, 42, 45, 46, 48, 50, 54, 57, 59]. La lecture simultanée de la scanographie et de la TEP (soit en comparant les clichés, soit en enregistrant simultanément les deux modalités pour obtenir des images de fusion anatomométaboliques) est indispensable pour localiser précisément le site ganglionnaire positif au FDG. Une étude récente a démontré que la performance diagnostique de la lecture simultanée de la scanographie et de la TEP était supé-

rieure à celle de chacune de ces modalités envisagées séparément [58].

Sur le plan de la prise en charge du patient, l'intérêt de la TEP est éventuellement d'éviter la médiastinoscopie préopératoire dans le bilan d'extension ganglionnaire. Dans une étude portant sur 68 patients, 29 médiastinoscopies auraient été évitées sur la base des résultats de la TEP. Cela est lié à la haute valeur prédictive négative (95 %) de la TEP pour l'exclusion d'une atteinte ganglionnaire classée N2 ou N3 (adénopathies médiastinales homo- ou hétérolatérales) [57]. L'algorithme décisionnel suivant est dès lors proposé : la TEP au FDG est réalisée en complément de la scanographie. Si elle ne met pas en évidence de métastase ganglionnaire médiastinale

Tableau II. Performance de la TEP-FDG pour la détermination du stade ganglionnaire du cancer bronchique.

Référence	Nbre de patients	TEP		Scanographie	
		Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Chin et al. [11]	30	78	81	56	86
Patz et al. [42]	42	83	82	43	85
Sasaki et al. [45]	29	76	98	65	87
Sazon et al. [46]	32	100	100	81	56
Scott et al. [48]	27	100	98	60	93
Steinert et al. [50]	47	89	99	57	94
Valk et al. [54]	76	83	94	63	73
Wahl et al. [59]	23	82	81	64	44
Vansteenkiste et al. [57]	68	93	95	75	63
Bury et al. [10]	50	90	86	72	81
Guhlmann et al. [23]	32	80	100	50	75
Total	456	87	92	62	76

(N2/N3), le patient peut être opéré sans nécessité de médiastinoscopie préopératoire. Si, au contraire, la TEP montre des adénopathies médiastinales, une médiastinoscopie est indiquée pour confirmer leur nature tumorale afin de ne pas refuser à un seul patient la chirurgie sur la base d'un faux positif de la TEP.

Le troisième volet de la classification des tumeurs bronchiques concerne les métastases à distance (M). La TEP est une technique d'imagerie « corps entier », ce qui fait que des renseignements sur la nature de la lésion pulmonaire (T), son extension locorégionale (N) et à distance (M) sont obtenus en une seule procédure. Le pourcentage de patients chez qui la TEP montre des foyers métastatiques méconnus a varié de 10 à 29 % selon les études, ce qui est loin d'être négligeable [9, 34, 54, 61]. Selon une étude, l'impact de la TEP sur la prise en charge du patient résulte davantage de la mise en évidence de métastases à distance que par la modification du stade N [54]. La *figure 4* montre un exemple typique de tumeur bronchique avec adénopathies médiastinales et métastase surrénalienne, l'ensemble des lésions étant clairement visibles sur la TEP.

L'analyse de coût-efficacité effectuée par Gambhir et al. a démontré qu'une stratégie de mise au point combinant TEP et scanographie réduisait significativement les coûts, tout en évitant des procédures invasives (médiastinoscopie) et des thoracotomies inutiles [20]. Ces données doivent être adaptées aux coûts en application en Europe et demandent confirmation [21].

Une dernière application de la TEP, qui est actuellement à l'étude, est l'évaluation de la réponse à un traitement néoadjuvant chez les patients atteints d'adénopathies médiastinales homolatérales (stade IIIa-N2) pour lesquels une chirurgie d'emblée est exclue. Il a en effet été démontré que le taux de survie à cinq ans était significativement

augmenté chez les patients opérés après réponse à la chimiothérapie néoadjuvante et que les patients dont la tumeur n'avait pas répondu avaient un taux de survie beaucoup plus faible [17, 44]. En particulier, il semble que la réduction du stade ganglionnaire après chimiothérapie ait une importance pronostique particulière pour les patients atteints de cancer de stade IIIa. La réponse à la chimiothérapie doit donc être mesurée le plus précisément possible et il est connu que la scanographie n'est pas très fiable, notamment pour évaluer la réponse ganglionnaire. De plus, réaliser une médiastinoscopie après traitement est techniquement difficile à cause de la fibrose induite par la première médiastinoscopie de *staging*. La TEP au FDG permet de mesurer précisément la réduction de métabolisme des tumeurs alors même que leur taille n'est pas ou peu modifiée. La *figure 5* illustre cette potentialité. L'analyse des résultats préliminaires obtenus chez 15 patients a récemment montré que la TEP avait évalué correctement la réponse ganglionnaire à la chimiothérapie d'induction dans 100 % des cas, contre 67 % pour la scanographie. De plus, il apparaissait que la survie était plus longue chez les patients chez qui la TEP avait montré une disparition des ganglions ou une réduction de la captation de la tumeur primitive de plus de 50 % [56]. Ces résultats encourageants doivent bien entendu être confirmés dans de plus grandes séries.

Cancer colorectal

Bien qu'efficace [2], la TEP au FDG n'est pas particulièrement indiquée dans le bilan initial du cancer colorectal, en dehors des cas où une chirurgie est risquée (et où on voudrait s'assurer du caractère isolé de la tumeur) ou encore, quand la tumeur est d'emblée métastatique et qu'une double chirurgie est envisagée (par exemple chez un sujet jeune, chez qui on peut tenter une résection colique et hépatique à visée curative). La première application de la TEP a été l'évaluation des masses pelviennes résiduelles, en particulier quand une irradiation a été pratiquée après résection de la tumeur primitive. La TEP permet de faire le diagnostic différentiel entre du tissu tumoral résiduel et une fibrose simple [51]. Avec l'avènement des caméras « corps entier », c'est essentiellement dans la surveillance des patients opérés à visée curative d'une tumeur colorectale que la TEP au FDG a pris une place primordiale.

La récurrence de cancer colorectal survient dans 80 % des cas au cours des deux premières années après une chirurgie à visée curative. Les foyers de récurrence les plus fréquents sont le site de résection initiale, le foie et les poumons. La surveillance de ces patients est normalement standardisée : ils sont vus en consultation tous les quatre à six mois et un examen clinique, un dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), une radiographie du thorax et une échographie hépatique sont réalisés. Un contrôle coloscopique annuel et une scanographie

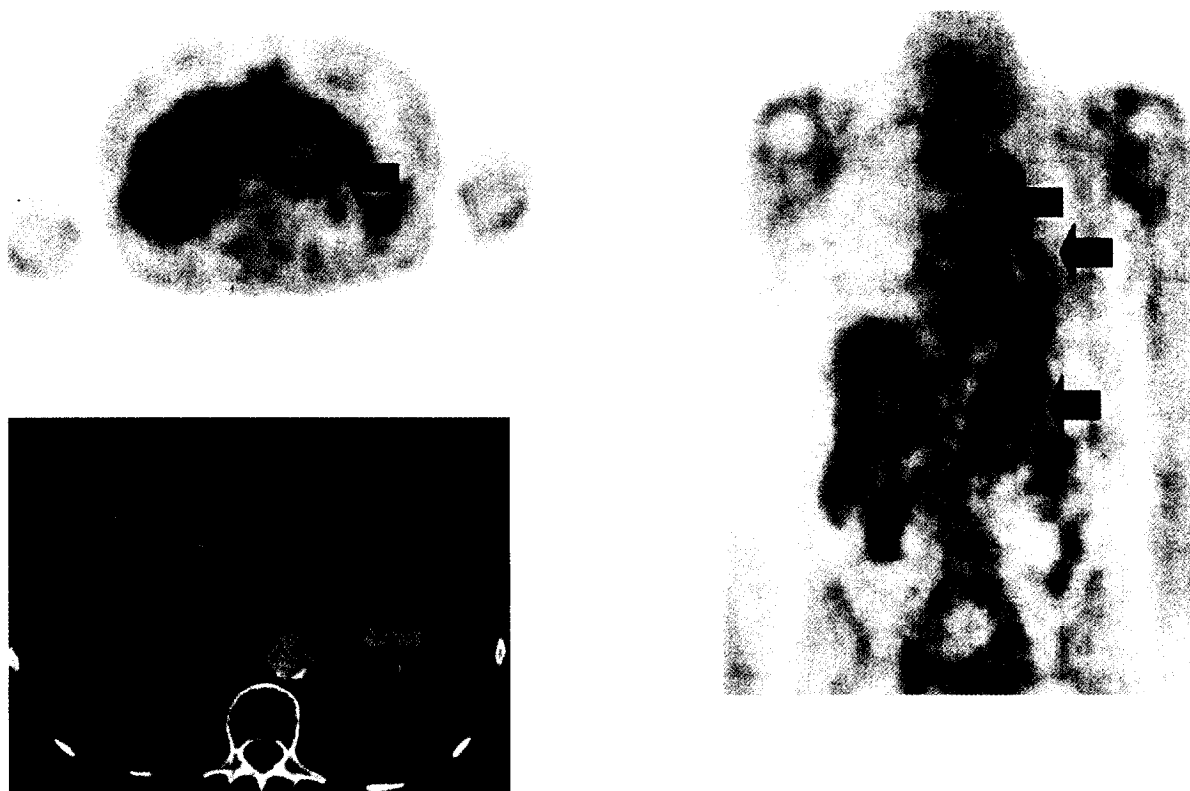


Figure 4. Patient atteint d'une tumeur pulmonaire gauche avec des adénopathies médiastinales homolatérales et une métastase surrénalienne gauche. Toutes les lésions sont clairement visualisées par la TEP au FDG. La stade (TNM) de la maladie peut donc être déterminé en un seul examen.



Figure 5. Patient atteint d'un cancer bronchique de stade IIIa et ayant bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante. À gauche, l'examen préthérapeutique révèle la présence d'une masse apicale gauche et d'une adénopathie médiastinale homolatérale. Après traitement (droite), on constate que l'adénopathie a quasiment disparu et que la captation du FDG dans la tumeur primitive a diminué de 60 %, signe d'une bonne réponse au traitement.

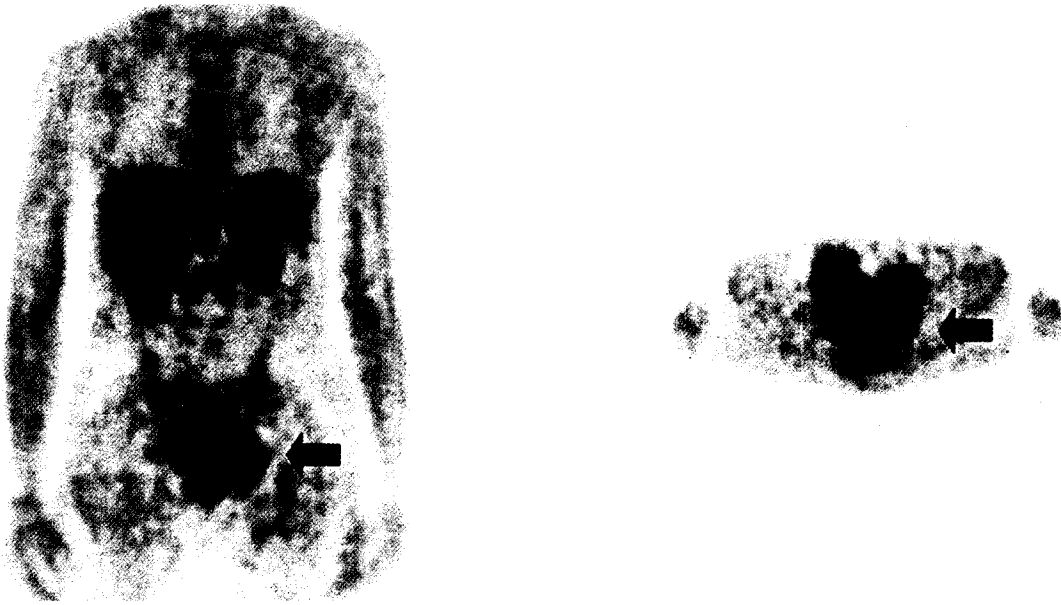


Figure 6. Récidive locorégionale d'un cancer du rectum chez un patient se présentant avec une élévation de l'ACE.



Figure 7. Patient admis pour le bilan d'une récurrence ganglionnaire iliaque gauche d'un adénocarcinome colique (milieu). La TEP met en évidence une volumineuse masse pulmonaire apicale (gauche) ainsi qu'une adénopathie cœliaque (droite). La mise en évidence de ces lésions non connues a modifié l'approche thérapeutique (chimiothérapie au lieu de la chirurgie).

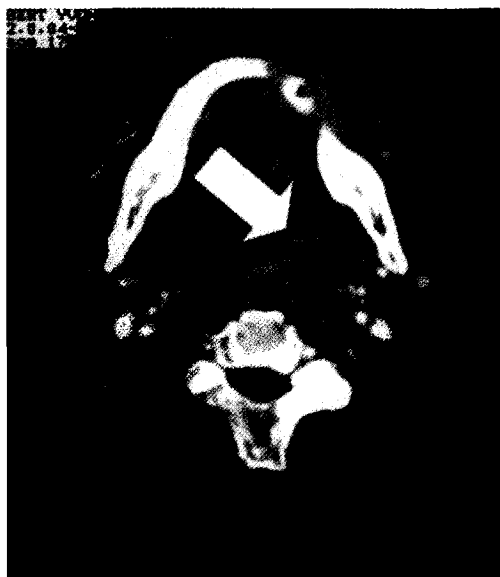
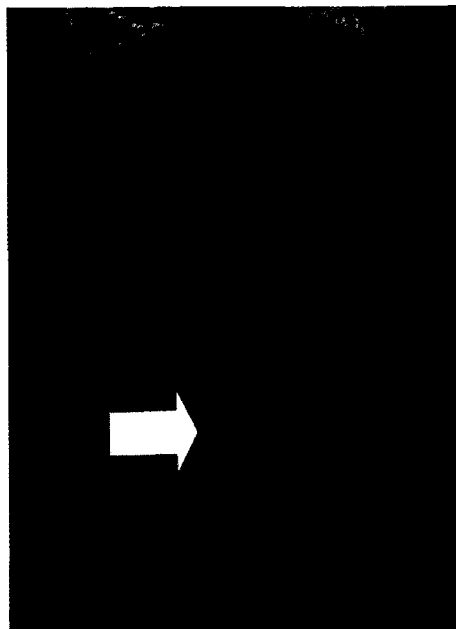
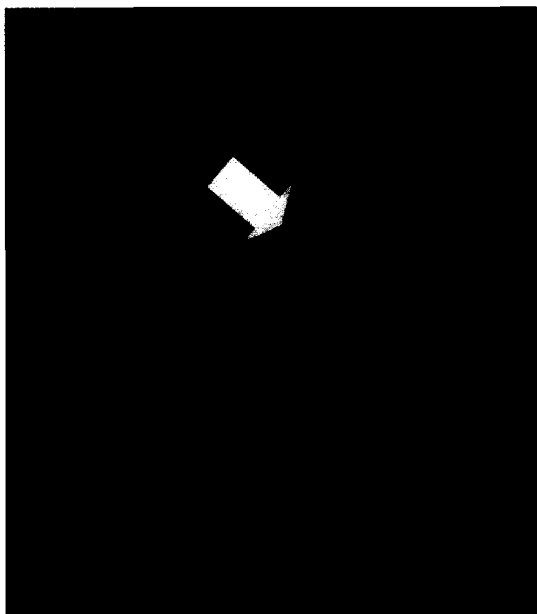


Figure 8. Aspect typique sur la TEP (haut) et la scanographie (bas) d'une récurrence de carcinome épidermoïde amygdalien gauche.

pelvienne pour les tumeurs rectales complètent le bilan. En cas de symptômes, d'élévation l'ACE ou d'anomalie suspecte sur les examens de première ligne, des explorations complémentaires sont demandées : scanographie thoracique, scanographie abdominale, IRM hépatique ou autres. On considère habituellement que l'ACE est

Figure 9. Patient irradié pour une tumeur laryngée suspecte de récurrence en raison de phénomènes douloureux. Le bilan d'imagerie classique (scanographie-IRM) n'est pas concluant. Sur la TEP (haut), on note une augmentation diffuse de la captation avec une zone plus intense. Cela a été correctement interprété comme des remaniements inflammatoires dus à la radiothérapie. Une attitude conservatrice a été décidée et quand le patient a été revu trois mois plus tard, les symptômes avaient disparu. En l'absence de TEP, le clinicien aurait réalisé une exploration avec biopsies sous anesthésie générale.

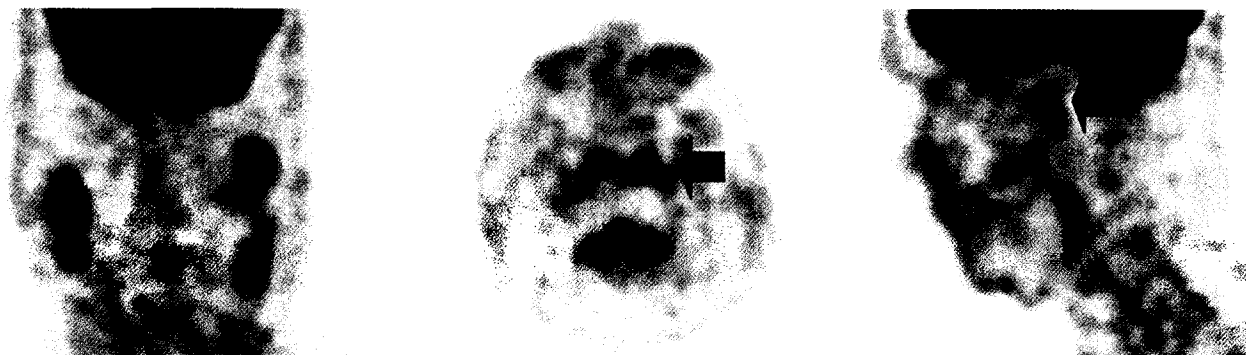


Figure 10. Patient admis pour adénopathies jugulaires bilatérales, correspondant à des métastases ganglionnaires d'un carcinome épidermoïde. L'examen clinique et la fibroscopie n'ont pas permis d'identifier la tumeur primitive. La TEP au FDG met en évidence les multiples adénopathies ainsi qu'un foyer anormal au niveau de la partie gauche du cavum (flèches). La biopsie orientée confirmera la présence d'un carcinome épidermoïde à ce niveau.

Tableau III. Comparaison des performances diagnostiques de la TEP-FDG et de l'association CT/IRM chez 43 patients chez lesquels une récurrence de cancer ORL est suspectée.

	Récurrence (n = 27)	Pas de récurrence (n = 16)
TEP +	26	5
TEP -	1	11
	SE 96 %, SP 69 %, VPP 81 %, VPN 92 %	
CT/MR +	22	7
CT/MR -	5	9
	SE 81 %, SP 56 %, VPP 76 %, VPN 64 %	

SE : sensibilité ; SP : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative.

l'outil le plus sensible de détection d'une récurrence cliniquement muette. Malheureusement, un traitement à visée curative ne peut être entrepris qu'après localisation du site de récurrence et confirmation de son caractère résécable. On sait cependant que les méthodes d'imagerie morphologique sont peu sensibles pour détecter et définir de façon exacte l'extension de la récurrence tumorale. Cela est particulièrement vrai pour ce qui concerne les cas de carcinomatose péritonéale que l'on diagnostique trop souvent au moment d'une laparotomie exploratrice. Des travaux parus dans la littérature, il ressort que la TEP détecte des foyers méconnus dans 27 % des cas et affecte la prise en charge thérapeutique dans 37 % des cas [4, 30, 47]. Elle est également performante en cas d'élévation isolée de l'ACE chez des patients dont le bilan classique est non contributif [18]. Dans une série de 35 patients revus récemment dans notre institution, la sensibilité de la TEP pour la détection des récurrences locorégionales ou

à distance était de 100 % et la prise en charge du patient est influencée dans la moitié des cas alors même que la TEP a été effectuée en fin de bilan [14]. Si ces données sont confirmées sur de plus grandes séries, il sera légitime de proposer la TEP comme premier examen chez un patient chez lequel une récurrence de cancer colorectal est suspectée. En cas de positivité, des examens centrés seraient alors réalisés pour confirmation. Cette approche aurait pour objectif de diagnostiquer la récurrence plus tôt, permettant une éventuelle chirurgie à visée curative. De plus, on éviterait des laparotomies inutiles en cas de maladie étendue méconnue par les méthodes d'imagerie classique. L'apport de la TEP dans le diagnostic et le bilan des récurrences de tumeurs colorectales est illustré par les figures 6 et 7.

Cancer épidermoïde de la sphère cervicofaciale

Le traitement des tumeurs de la sphère ORL repose sur la chirurgie, la radiothérapie ou l'association de chimiothérapie et de radiothérapie en fonction du stade de la maladie. La surveillance de ces patients n'est pas aisée en raison de la survenue de symptômes parfois causés par les traitements appliqués (douleurs, masse résiduelle nécrotique, troubles de la déglutition, dysphonie, etc.) et non spécifiques d'une récurrence tumorale. Les méthodes classiques d'imagerie comme la scanographie et l'IRM sont difficiles à interpréter à cause des modifications anatomiques induites par le traitement. Aussi a-t-on recours à la biopsie du tissu douteux, ce qui requiert souvent une exploration endoscopique sous anesthésie générale quand le site n'est pas facilement accessible. L'imagerie fonctionnelle comme la TEP au FDG est beaucoup moins sensible aux modifications induites par le traitement pour autant que l'on respecte certains délais,



Figure 11. Visualisation de multiples métastases hépatiques et osseuses d'une tumeur carcinoïde par TEP et analogue de la somatostatine SMT 487 marqué à l'yttrium 86. L'utilisation de cet isotope émetteur de positons permet de calculer la dose délivrée aux organes sains et à la tumeurs dans le but de traiter ces patients avec la même molécule marquée à l'yttrium 90.

notamment après radiothérapie. Il existe dans la littérature plusieurs travaux ayant étudié l'apport de la TEP dans la détermination préthérapeutique du stade du cancer ORL ainsi que dans le diagnostic de la récurrence [3, 5, 39, 43] (*figure 8*). Nous avons démontré dans une série de 43 patients que la sensibilité de la TEP est nettement supérieure pour la détection des récurrences que celle de l'association IRM-scanographie (*tableau III*). De plus,

en raison de sa haute valeur prédictive négative, il aurait été évité 11 explorations sous anesthésie générale chez des patients non atteints de récurrence [31] (*figure 9*). Nos données confirment la pertinence de l'approche diagnostique proposée par McGuirt et al. [39]. En présence d'un patient symptomatique et chez lequel une récurrence de tumeur ORL est suspectée, la TEP est proposée en première intention. Si elle suggère des remaniements liés au traitement et non de récurrence, aucune exploration invasive n'est pratiquée et le patient est revu en contrôle. Cette approche permet d'éviter de nombreuses explorations avec biopsies multiples nécessitant une anesthésie générale.

Enfin, une autre application de la TEP au FDG est la recherche des tumeurs primitives méconnues chez des patients se présentant avec des adénopathies métastatiques [1] (*figure 10*).

APPLICATIONS SPÉCIFIQUES À LA RADIOTHÉRAPIE

En dehors du champ d'application clinique, la TEP fait l'objet de développements particuliers à la radiothérapie. Dans un premier domaine, de nouveaux traceurs sont en développement pour visualiser la fraction tumorale hypoxique, facteur de radiorésistance. Le ^{18}F -fluoromisonidazole a été utilisé dans cet objectif [27]. D'autres dérivés imidazolés semblent prometteurs et leur marquage est en cours de mise au point [32].

Sur un autre plan, les possibilités de quantification de la TEP en font un outil idéal pour étudier la biodistribution et calculer la dosimétrie d'agents potentiellement utilisables pour une radiothérapie métabolique. L'analogue de la somatostatine SMT 487 marqué à l'yttrium 90 est en cours d'évaluation pour le traitement des tumeurs exprimant des récepteurs à la somatostatine. L'yttrium 90 étant un émetteur β pur, il n'est pas possible de déterminer sa distribution in vivo chez l'homme. Grâce à la TEP, cette biodistribution et la dosimétrie des tumeurs et des organes sains ont été étudiées en utilisant le SMT 487 marqué à l'yttrium 86 [38] (*figure 11*).

Par ailleurs, il est possible d'obtenir des images dites anatomométaboliques résultant de la fusion des données TEP avec celles de l'imagerie morphologique (IRM ou scanographie). L'intérêt de telles images serait de permettre la délimitation anatomique des zones tumorales qui sont métaboliquement les plus actives. Il existe des méthodes automatiques d'enregistrement simultané applicables au cerveau qui constitue un cas simple puisqu'il s'agit d'un organe enfermé dans une boîte rigide [63]. Elles ne sont pas applicables telles quelles à d'autres régions du corps, notamment la sphère ORL où les degrés de liberté de mouvement sont nombreux (translations, rotations mais aussi flexions). Une méthode se basant sur des repères internes a été

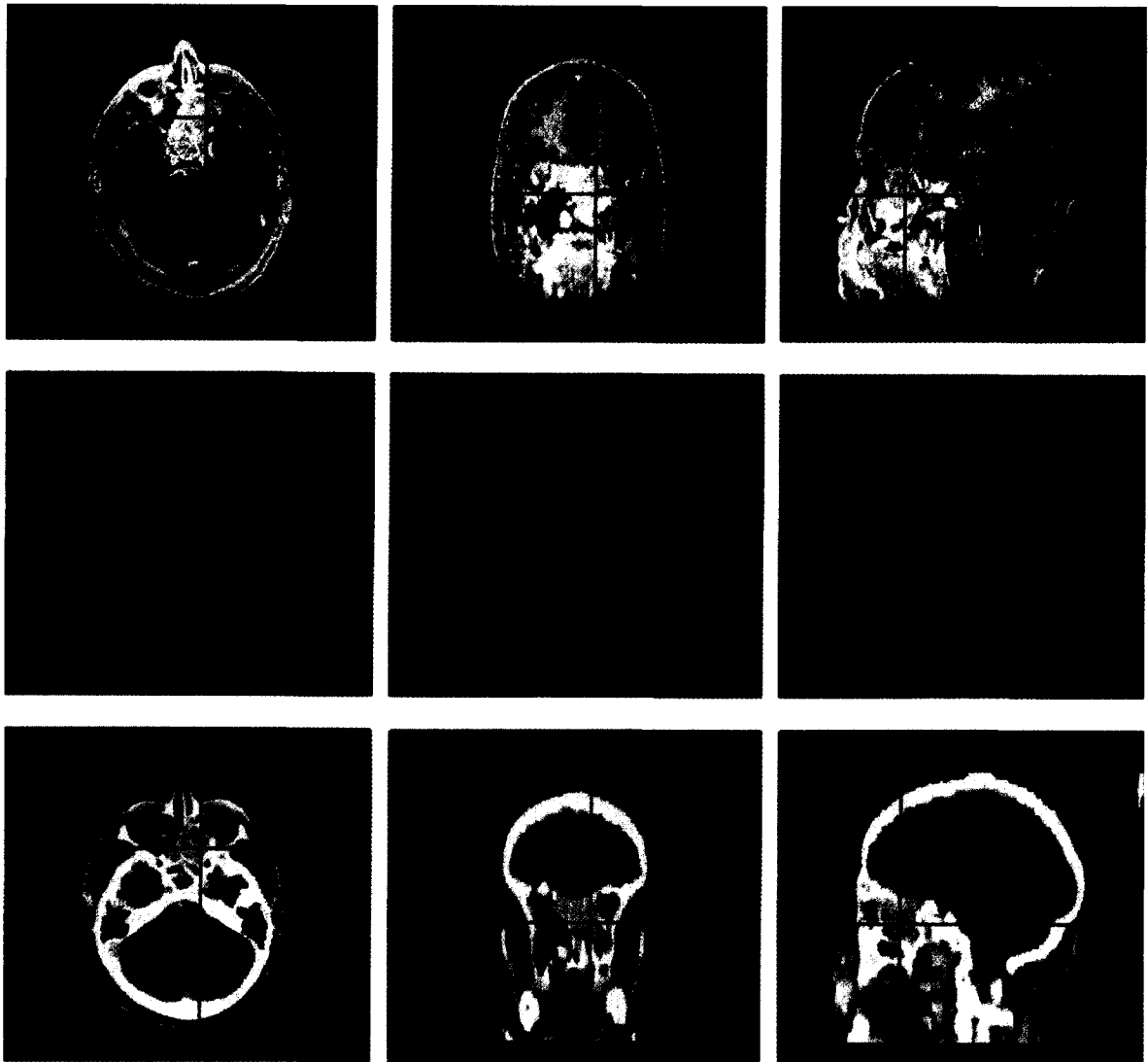


Figure 12. Exemple de triple enregistrement de l'IRM (haut), la TEP-FDG (centre) et la scanographie (bas) pour une tumeur du sinus ethmoïde avec infiltration des fosses nasales et du sinus sphénoïde. Un positionnement identique a été assuré par un masque de contention adapté aux trois machines.

récemment proposée [53] mais elle n'est documentée que pour des tumeurs situées au-dessus du plancher buccal, à l'exclusion des cas plus problématiques de l'hypopharynx et du larynx, où l'extension et la flexion du cou déforment les structures. De plus, l'utilisation de tels repères internes est exclue après radiothérapie car celle-ci modifie complètement la captation au sein des structures normales et anormales [43]. Un positionnement identique sur les différentes machines est indispensable et n'est obtenu que par l'utilisation de tables dédiées et de masques de contention du type de ceux

utilisés en radiothérapie. Le résultat d'un tel enregistrement simultané, TEP-IRM-scanographie, est illustré en *figure 12*. Un des objectifs poursuivis par ces développements est d'utiliser les informations de l'imagerie métabolique pour définir le volume tumoral à irradier. Le postulat est que la fraction tumorale la plus active est également la plus agressive. Il convient dès lors d'y délivrer le maximum de dose. Par ailleurs, la masse tumorale délimitée par la scanographie ou l'IRM n'est pas nécessairement homogène et il peut arriver que l'on considère comme tissu à irradier du tissu cicatriciel ou

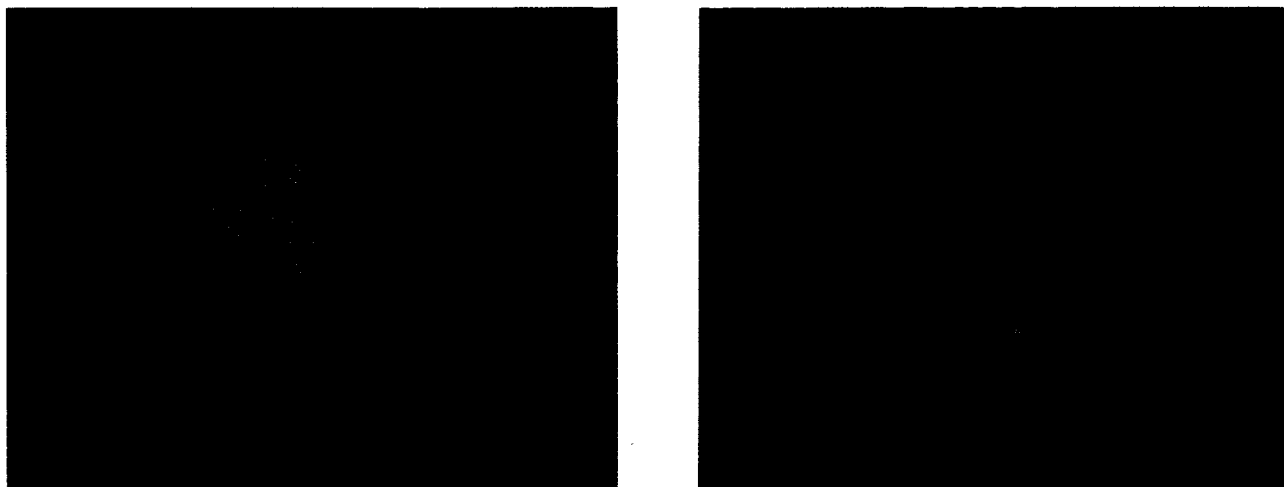


Figure 13. Coupe transaxiale au niveau d'une tumeur du rectum après injection de FDG (gauche) et de $2\text{-}^{11}\text{C}$ thymidine (droite), précurseur de l'ADN. La distribution intratumorale des deux traceurs est différente et on note la présence d'un foyer très actif sur l'image de droite, laissant supposer qu'il s'agit de la fraction tumorale la plus agressive. Cet exemple illustre l'importance de déterminer quelle voie métabolique est la plus intéressante pour définir un volume à irradier

inflammatoire non tumoral. La connaissance de la fraction la plus active serait donc un avantage certain en ce qu'elle permettrait de réduire le champ à irradier tout en délivrant une dose optimale là où elle est nécessaire.

Ce type d'application de la TEP est encore à l'état d'étude et plusieurs points méthodologiques sont non résolus. Le premier concerne bien évidemment le traceur à utiliser. Le FDG est le plus connu mais il est capté par les éléments inflammatoires infiltrant la tumeur, ce qui rend le signal mesuré par la TEP peu spécifique. Une étude-pilote a cependant suggéré que l'utilisation de l'information TEP-FDG pourrait réduire significativement le champ à irradier dans le cancer bronchique [12]. Comme le montre la *figure 13*, l'information donnée par la TEP varie fortement en fonction du processus biochimique tracé, en l'occurrence la synthèse d'ADN par la $2\text{-}^{11}\text{C}$ thymidine et le métabolisme glucidique. Il faut donc définir quel processus biochimique est le plus pertinent dans une optique de détermination des doses d'irradiation (glycolyse, synthèse protéique, synthèse d'ADN, fraction hypoxique, ou une combinaison).

Le second point concerne la méthodologie d'enregistrement simultané des différentes modalités. La résolution des meilleures caméras TEP actuelles est de l'ordre de 3 mm, sans tenir compte des particularités physiques de certains isotopes qui peuvent la dégrader. L'alignement des images TEP avec celles de la scanographie ou de l'IRM requiert un nouveau dimensionnement des données de manière à obtenir une valeur de pixel uniforme. Comme signalé plus haut, le positionnement du

patient lors des différentes acquisitions est également critique car des erreurs à ce niveau sont difficilement rattrapables a posteriori, surtout les différences de flexion du cou. Pour la région thoracique, il faut rappeler que les acquisitions de scanographie spiralee sont réalisées en apnée inspiratoire, tandis que le patient respire librement pendant la TEP. Cela résulte en une différence de plusieurs centimètres de hauteur du poumon, avec les conséquences qu'on imagine pour l'alignement des tumeurs. Il est donc nécessaire de réaliser une acquisition scanographique supplémentaire sans apnée ou d'utiliser un *gating* respiratoire lors de la TEP.

Une fois ces problèmes méthodologiques résolus, il s'agira de démontrer que l'imagerie métabolique modifie réellement les volumes irradiés et les distributions de dose.

CONCLUSION

La TEP est une des modalités d'imagerie dont les développements récents ont été les plus nombreux en oncologie. Grâce au FDG, elle a pu se faire une place non négligeable en clinique et a un impact sur la prise en charge des patients dans de nombreuses situations. De nouveaux traceurs permettent d'envisager à terme une utilisation encore plus large, notamment dans le domaine de la thérapie métabolique, mais également en recherche clinique, en particulier dans le domaine de l'hypoxie tumorale. L'utilisation de la TEP en radiothé-

rapie conformationnelle constitue certainement une voie d'avenir prometteuse, en particulier parce que nous pouvons envisager d'utiliser des traceurs très spécifiques du type tumoral étudié. Cependant, de nombreuses études restent indispensables avant d'intégrer l'imagerie métabolique à l'arsenal des méthodes actuellement disponibles.

RÉFÉRENCES

- 1 Aassar O, Fischbein N, Caputo G, Kaplan M, Price D, Singer M, et al. Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG-PET in locating occult primary tumors. *Radiology* 1999; 210: 177-81.
- 2 Abdel-Nabi H, Doerr R, Lamonica D, Cronin V, Galantowicz P, Carbone G, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998; 206: 755-60.
- 3 Anzai Y, Carroll W, Quint D, Bradford C, Minoshima S, Wolf G, et al. Recurrence of head and neck cancer after surgery or irradiation: prospective comparison of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose PET and MR imaging diagnoses. *Radiology* 1996; 200: 135-41.
- 4 Beets G, Penninckx F, Schiepers C, Filez L, Mortelmans L, Kerremans R, et al. Clinical value of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1994; 81: 1666-70.
- 5 Braams J, Pruim J, Freling N, Nikkels P, Roodenburg J, Boering G, et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36: 211-6.
- 6 Braams J, Pruim J, Nikkels P, Roodenburg J, Vaalburg W, Vermey A. Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity detected with PET-tyrosine, MRI and CT. *J Nucl Med* 1996; 37: 897-901.
- 7 Brown R, Wahl R. Overexpression of GLUT-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 2979-85.
- 8 Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J* 1996; 9: 410-4.
- 9 Bury T, Dowlati A, Paulus P, Hustinx R, Radermecker M, Rigo P. Staging of non-small-cell lung cancer by whole-body fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 204-6.
- 10 Bury T, Paulus P, Dowlati A, Corhay JL, Weber T, Ghaye B, et al. Staging of the mediastinum: value of positron emission tomography imaging in non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1996; 9: 2560-4.
- 11 Chin R, Ward R, Keyes J, Choplin R, Reed J, Wallenhaupt S, et al. Mediastinal staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 2090-6.
- 12 Debois M, Fossard A, Vansteenkiste J, De Wever W, Verschakelen J, Bogaerts J, et al. Impact of PET scan on the target volume in lung cancer radiotherapy planning [abstract]. *Radiother Oncol* 1998; 48: S13.
- 13 Delbeke D, Martin W, Sandler M, Chapman W, Wright J, Pinson C. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998; 133: 510-6.
- 14 Detry R, Lonneux M, Lambrechts L, Kartheuser A, Pauwels S. PET-FDG in following patients after curative resection of colorectal cancer [abstract]. *Belgian Week of Gastroenterology*, Knokke, 26 february 1999.
- 15 Dewan N, Reeb S, Gupta N, Gobar L, Scott W. PET-FDG imaging and transthoracic needle lung aspiration biopsy in evaluation of pulmonary lesions. A comparative risk-benefit analysis. *Chest* 1995; 108: 441-6.
- 16 Duhaylongsod F, Lowe V, Patz E, Vaughn A, Coleman R, Wolfe W. Detection of primary and recurrent lung cancer by means of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 130-9.
- 17 Elias A, Skarin A, Leong T, Mentzer S, Strauss G, Lynch T, et al. Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIa N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 1997; 17: 147-61.
- 18 Flanagan F, Dehdashti F, Ogunbiyi O, Kodner I, Siegel B. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 319-23.
- 19 Gallagher B, Fowler J, Guttererson R, MacGregor R, Wan C, Wolf A. Metabolic trapping as a principle of radiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978; 19: 1154-61.
- 20 Gambhir S, Hoh C, Phelps M, Madar I, Maddahi J. Decision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management on non-small cell lung carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 1428-36.
- 21 Gould M, Lillingston G. Strategy and cost in investigating solitary pulmonary nodules. *Thorax* 1998; 53 (suppl.): S32-S37.
- 22 Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Sugar G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, et al. Chronic osteomyelitis: detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings. *Radiology* 1998; 206: 749-54.
- 23 Guhlmann A, Storek M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann, Reske S. Lymph node staging in non-small cell lung cancer: evaluation by [18F]FDG positron emission tomography (PET). *Thorax* 1997; 52: 438-41.
- 24 Gupta N, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996; 37: 943-8.
- 25 Hoh C, Seltzer M, Franklin J, de Kernion J, Phelps M, Belldregun A. Positron emission tomography in urological oncology. *J Urol* 1998; 159: 347-56.
- 26 Knight S, Delbeke D, Stewart J, Sandler M. Evaluation of pulmonary lesions with FDG-PET. Comparison of findings in patients with and without a history of prior malignancy. *Chest* 1996; 109: 982-8.
- 27 Koh W, Rasey J, Evans M, Grierson J, Lewellen T, Graham M, et al. Imaging of hypoxia in human tumors with [F-18]fluoromisonidazole. *Int J Radiat Oncol Phys* 1993; 22: 199-212.
- 28 Koie A, Nieweg O, Pruim J, Hoekstra H, Koops H, Roodenburg J, et al. Detection of occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer* 1998; 82: 1160-6.
- 29 Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, et al. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomography: a prospective study. *J Nucl Med* 1990; 31: 1927-33.
- 30 Lai D, Fulham M, Stephen M, Chu K, Solomon M, Thompson J, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996; 131: 703-7.
- 31 Lawson G, Lonneux M, Ide C, Minet M, Gilain V, Remacle M. Positron emission tomography (PET) for the detection of recurrence or second localisation in head and neck cancer. *Head Neck* 1998; 20: 461.
- 32 Lee J, Siemann D, Koch CJ, Lord E. Direct relationship between radiobiological hypoxia in tumors and monoclonal antibody detection of EF5 cellular adducts. *Int J Cancer* 1996; 67: 372-8.
- 33 Lewis P, Salama A. Uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1994; 35: 1647-9.
- 34 Lewis P, Griffin S, Marsden P, Gee T, Nunan T, Malsey M, et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative evaluation of lung cancer. *Lancet* 1994; 344: 1265-6.
- 35 Lindholm P, Leskinen S, Lapela M. Carbon-11-methionine uptake in squamous cell head and neck cancer. *J Nucl Med* 1998; 39: 1393-7.

- 36 Lowe V, Duhaylongsod F, Patz E, Delong D, Hoffman J, Wolfe W, et al. Pulmonary abnormalities and PET data analysis: a retrospective study. *Radiology* 1997; 202: 435-9.
- 37 Lowe V, Fletcher J, Lawson M, Kirchner P, Valk P, Karis J, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1075-84.
- 38 Mathieu I, Jamar F, Walrand S, Labar D, De Camps J, Lonneux M, et al. Biodistribution of Y-86-DOTA-TYR3-octreotide (SMT487) and renal protective effect of amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 837.
- 39 McGuirt W, Greven K, Williams D, Keyes J, Watson N. Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer: a clinical approach. *Ann Otol Laryngol* 1998; 107: 293-6.
- 40 Monakhov N, Neistadt E, Shavlovski M, Shvartsman A, Neufakh S. Physicochemical properties and isoenzyme composition of hexokinase from normal and malignant human tissues. *J Natl Cancer Inst* 1978; 61: 27-34.
- 41 Nelson C, Wang Q, Bourque J, Crane P. Targeting of glucose transport proteins for tumor imaging: is it feasible? *J Nucl Med* 1996; 37: 1031-7.
- 42 Patz E, Lowe V, Goodman P, Herndon J. Thoracic nodal staging with PET imaging with 18FDG in patients with bronchogenic carcinoma. *Chest* 1995; 108: 1617-21.
- 43 Rege S, Chaiken L, Hoh C, Choi Y, Lufkin R, Anzai Y, et al. Changes induced by radiation therapy in FDG uptake in normal and malignant structures of the head and neck: quantitation with PET. *Radiology* 1993; 189: 807-12.
- 44 Rice T, Adelstein D, Ciezki J, Becker M, Rybicki L, Farver C, et al. Short-course induction chemoradiotherapy with paclitaxel for stage III non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1909-14.
- 45 Sazaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, et al. The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 741-7.
- 46 Sazon D, Santiago S, Soo-Hoo G, Khonsary A, Brown C, Mandelkern M, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection and staging of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 417-21.
- 47 Schiepers C, Penninckx F, De Vadder N, Merckx E, Mortelmans L, Bormans G, et al. Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 517-22.
- 48 Scott W, Gobar L, Terry J, Dewan N, Sunderland J. Mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer: a prospective comparison of computed tomography and positron emission tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 642-8.
- 49 Shields A. The role of PET imaging in clinical oncology. A current status report. *Nucl Med Annu* 1995: 129-67.
- 50 Steinert H, Hauser M, Allemann F, Engel H, Berthold T, von Schultess G, et al. Non-small cell lung cancer: nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997; 202: 441-6.
- 51 Strauss L, Clorius J, Schlag P, Lehner B, Kimmig B, Engenhart R, et al. Recurrence of colorectal tumors: PET evaluation. *Radiology* 1989; 170: 329-32.
- 52 Strauss L. Fluorine-18 deoxyglucose and false-positive results: a major problem in the diagnosis of oncological patients. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 1409-15.
- 53 Uematsu H, Sadato N, Yonekura Y, Tsuchida T, Nakamura S, Sugimoto K, et al. Coregistration of FDG PET and MRI of the head and neck using normal distribution of FDG. *J Nucl Med* 1998; 39: 2121-7.
- 54 Valk P, Pounds T, Hopkins D, Haseman M, Hofer G, Greiss H, et al. Staging non-small cell lung cancer by whole-body positron emission tomographic imaging. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 1573-82.
- 55 Vander-Borghet T, Pauwels S, Lambotte L, Labar L, De Maeght S, Stroobandt G, et al. Brain tumor imaging with PET and 2-Carbon-11 thymidine. *J Nucl Med* 1994; 35: 974-82.
- 56 Vansteenkiste J, Stroobants S, De Leyn P, Dupont P, Verbeken E. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer. A prospective pilot study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1193-8.
- 57 Vansteenkiste J, Stroobants S, De Leyn P, Dupont P, Bogaert J, Maes A, et al. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2142-9.
- 58 Vansteenkiste J, Stroobants S, Dupont P, De Leyn P, De Wever W, Verbeken E, et al. FDG-PET scan in potentially operable non-small cell lung cancer: do anatomometabolic PET-CT fusion images improve the localisation of regional lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 1495-501.
- 59 Wahl R, Quint L, Greenough R, Meyer C, White R, Orringer M. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology* 1994; 191: 371-7.
- 60 Warburg O. The metabolism of tumors. London: Arnold Constable; 1930. p. 275-327.
- 61 Weder W, Schmid R, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schultess G, Steinert C. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 886-93.
- 62 Wienhard K, Dahlbom M, Eriksson L, Michel C, Bruckbauer T, Pietrzyk U, et al. The ECAT EXACT HR: performance of a new high resolution positron scanner. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 110-8.
- 63 Woods R, Mazziotta J, Cherry S. MRI-PET registration with automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 536-46.
- 64 Yasuda S, Shohs A. Cancer screening with whole-body ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Lancet* 1997; 350: 1819.