

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

VERSION 09.05.2018

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE CLINIQUE POUR L'UTILISATION DE LA TEP EN CANCÉROLOGIE

THÉSAURUS

CES RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE ONT REÇU LE LABEL CONJOINT HAS-INCA. CE LABEL SIGNIFIE QUE LES RECOMMANDATIONS ONT ÉTÉ ÉLABORÉES SELON LES PROCÉDURES ET LES RÈGLES MÉTHODOLOGIQUES PRÉCONISÉES PAR L'INCA ET LA HAS. TOUTE CONTESTATION SUR LE FOND DOIT ÊTRE PORTÉE DIRECTEMENT AUPRÈS DE LA SOCIÉTÉ PROMOTRICE.



TABLE DES MATIÈRES

Table des matières	2
Abréviations	9
Liste des tableaux	12
1. Introduction.....	14
2. Cadrage du thème de travail et questions à traiter	15
2.1. Délimitation du thème et questions traitées	15
2.2. Patients concernés par le thème.....	16
2.3. Professionnels de santé concernés par le thème.....	16
3. Modalités de réalisation.....	16
3.1. Modalités de mise en œuvre.....	16
3.2. Méthode de travail.....	16
3.3. Composition qualitative et quantitative des groupes.....	18
3.3.1. Sélection des membres des groupes.....	18
3.3.2. Groupe de relecture proposé	18
3.3.3. Liste des organisations professionnelles et des associations de patients et d'usagers contactées	18
3.3.4. Description des modalités de gestion des liens d'intérêt des experts tout au long du déroulement du projet.....	19
3.4. Outils d'implémentation et mesure d'impact envisagés	20
3.5. Actualisation des recommandations	20
4. Argumentaire	21
4.1. Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires.....	21
4.1.1. Sous-groupe de rédaction	21
4.1.2. Sélection bibliographique.....	21
4.1.3. Bilan d'extension initial des carcinomes des VADS	22
4.1.4. Évaluation de la maladie résiduelle, diagnostic de la récidive et surveillance.....	37
4.1.5. Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu	47
4.1.6. Cancers indifférenciés du nasopharynx (UCNT)	50
4.1.7. Tumeurs des glandes salivaires	56
4.1.8. Tumeurs malignes nasosinusiennes	58

4.1.9.	Références bibliographiques	59
4.2.	Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux.....	72
4.2.1.	Sous-groupe de rédaction	72
4.2.2.	Sélection bibliographique.....	72
4.2.3.	Caractérisation du nodule pulmonaire.....	73
4.2.4.	Bilan d'extension initial du cancer broncho-pulmonaire	76
4.2.5.	Valeur pronostique.....	82
4.2.6.	Optimisation des champs de radiothérapie	85
4.2.7.	Évaluation de la réponse thérapeutique	87
4.2.8.	Évaluation de la maladie résiduelle et diagnostic de la récidive.....	90
4.2.9.	Affections pleurales.....	93
4.2.10.	Tumeurs médiastinale.....	97
4.2.11.	Références bibliographiques	100
4.3.	Cancers colorectaux	105
4.3.1.	Sous-groupe de rédaction	105
4.3.2.	Sélection bibliographique.....	105
4.3.3.	Bilan d'extension initial	106
4.3.4.	Diagnostic de la récidive et bilan d'une récidive	110
4.3.5.	Évaluation de la réponse thérapeutique	112
4.3.6.	Planification de la radiothérapie	114
4.3.7.	Références bibliographiques	115
4.4.	Cancers du canal anal	120
4.4.1.	Sous-groupe de rédaction	120
4.4.2.	Sélection bibliographique.....	120
4.4.3.	Bilan d'extension initial	121
4.4.4.	Évaluation de la réponse thérapeutique et diagnostic de la récidive	123
4.4.5.	Planification de la radiothérapie	125
4.4.6.	Références bibliographiques	125
4.5.	Cancers de l'œsophage	127
4.5.1.	Sous-groupe de rédaction	127
4.5.2.	Sélection bibliographique.....	127
4.5.3.	Bilan d'extension initial	128
4.5.4.	Évaluation de la réponse thérapeutique	130

4.5.5.	Planification de la radiothérapie	133
4.5.6.	Diagnostic de la récidive.....	134
4.5.7.	Références bibliographiques	134
4.6.	Cancers du pancréas.....	140
4.6.1.	Sous-groupe de rédaction	140
4.6.2.	Sélection bibliographique.....	140
4.6.3.	Caractérisation d'une masse pancréatique.....	141
4.6.4.	Bilan d'extension initial	144
4.6.5.	Diagnostic de la récidive.....	146
4.6.6.	Références bibliographiques	146
4.7.	Incidentalomes surrénaux	150
4.7.1.	Sous-groupe de rédaction	150
4.7.2.	Sélection bibliographique.....	150
4.7.3.	Synthèse des données de la littérature.....	151
4.7.4.	Conclusions et niveaux de preuve	154
4.7.5.	Recommandations.....	154
4.7.6.	Références bibliographiques	154
4.8.	Cancers de la vessie.....	156
4.8.1.	Sous-groupe de rédaction	156
4.8.2.	Sélection bibliographique.....	156
4.8.3.	Caractérisation d'une tumeur vésicale.....	157
4.8.4.	Bilan d'extension initial	164
4.8.5.	Évaluation de la réponse thérapeutique	167
4.8.6.	Diagnostic de la récidive.....	168
4.8.7.	Références bibliographiques	168
4.9.	Cancers de la prostate	171
4.9.1.	Sous-groupe de rédaction	171
4.9.2.	Sélection bibliographique.....	171
4.9.3.	Éléments de contexte sur les traceurs utilisés spécifiquement dans le cancer de la prostate	172
4.9.4.	Bilan d'extension initial	173
4.9.5.	Optimisation de la radiothérapie curative initiale ou radiothérapie adjuvante	177
4.9.6.	Diagnostic de la récidive.....	178
4.9.7.	Références bibliographiques	182

4.10.	Cancers du sein.....	192
4.10.1.	Sous-groupe de rédaction	192
4.10.2.	Sélection bibliographique.....	192
4.10.3.	Généralités concernant la fixation du FDG par le cancer du sein	193
4.10.4.	Caractérisation d'une tumeur mammaire.....	193
4.10.5.	Évaluation de la multifocalité et du score T du cancer du sein (de la classification TNM)	
	195	
4.10.6.	Évaluation du statut axillaire comparativement à la technique du ganglion sentinelle	
	196	
4.10.7.	Bilan d'extension initial	197
4.10.8.	Valeur pronostique.....	205
4.10.9.	Diagnostic de la récidive et bilan d'une récidive.....	206
4.10.10.	Surveillance	208
4.10.11.	Évaluation de la réponse thérapeutique.....	211
4.10.12.	Références bibliographiques	223
4.11.	Cancers de l'ovaire, du col utérin et de l'endomètre.....	234
4.11.1.	Sous-groupe de rédaction	234
4.11.2.	Sélection bibliographique.....	234
4.11.3.	Cancers de l'ovaire	235
4.11.4.	Cancers de l'endomètre	247
4.11.5.	Cancers du col utérin.....	255
4.12.	Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses.....	268
4.12.1.	Sous-groupe de rédaction	268
4.12.2.	Sélection bibliographique.....	268
4.12.3.	Mélanome cutané Stade I – II.....	269
4.12.4.	Mélanome cutané stade III – IV.....	272
4.12.5.	Évaluation de la réponse thérapeutique	283
4.12.6.	Valeur pronostique de la TEP	285
4.12.7.	Mélanomes oculaires ou muqueux	286
4.12.8.	Références bibliographiques	288
4.13.	Sarcomes osseux	294
4.13.1.	Sous-groupe de rédaction	294
4.13.2.	Sélection bibliographique.....	294
4.13.3.	Bilan d'extension initial	295

4.13.4.	Diagnostic de la récidive.....	301
4.13.5.	Valeur pronostique en pré-thérapeutique	302
4.13.6.	Évaluation de la réponse thérapeutique	305
4.13.7.	Références bibliographiques	314
4.14.	Lymphomes	318
4.14.1.	Sous-groupe de rédaction	318
4.14.2.	Sélection bibliographique.....	318
4.14.3.	Bilan d'extension initial et bilan d'une récidive	319
4.14.4.	Évaluation de la réponse thérapeutique en évaluation intermédiaire	323
4.14.5.	Évaluation de la réponse thérapeutique en fin de traitement	327
4.14.6.	Surveillance	328
4.14.7.	Lymphomes à cellules du manteau et lymphomes T	329
4.14.8.	Références bibliographiques	333
4.15.	Myélomes	343
4.15.1.	Sous-groupe de rédaction	343
4.15.2.	Sélection bibliographique.....	343
4.15.3.	Bilan d'extension initial	344
4.15.4.	Évaluation de la réponse thérapeutique	345
4.15.5.	Valeur pronostique au diagnostic initial.....	347
4.15.6.	Diagnostic de la récidive.....	349
4.15.7.	Références bibliographiques	350
5.	Groupe de travail et coordination.....	353
5.1.	Coordination.....	353
5.2.	Groupe de rédaction	353
5.3.	Suivi du projet par l'INCa et la HAS	354
6.	Selecteurs.....	355
7.	Principaux résultats de la relecture nationale.....	357
8.	Annexes	361
8.1.	Performances intrinsèques et extrinsèques d'un test : rappel des définitions	361
8.2.	Équations de recherche bibliographique	363
8.2.1.	Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires.....	363
8.2.2.	Néoplasies bronchopulmonaires, médiastinales et pleurales	364
8.2.3.	Cancers colorectaux	365

8.2.4.	Cancers du canal anal	366
8.2.5.	Cancers de l'oesophage.....	367
8.2.6.	Cancers du pancreas.....	368
8.2.7.	Incidentalomes surrénaux	369
8.2.8.	Cancers de la vessie.....	370
8.2.9.	Cancers de la prostate.....	371
8.2.10.	Cancers du sein.....	373
8.2.11.	Cancers de l'ovaire, du col utérin et de l'endomètre.....	374
8.2.12.	Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses.....	375
8.2.13.	Sarcomes osseux	376
8.2.14.	Lymphomes	377
8.2.15.	Myélomes	379

Correspondance

Pr Pierre-Yves. SALAÜN
Service de Médecine Nucléaire
CHRU de Brest
5 avenue Foch
29609 Brest Cedex
pierre-yves.salaun@chu-brest.fr

ABRÉVIATIONS

ABVD	adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine
ACE	antigen carcinoembryonnaire
ADC	apparent diffusion coefficient
AJCC	American joint committee on cancer
AMM	autorisation de mise sur le marché
AVD	adriamycine, vinblastine, dacarbazine
ABVD	adriamycine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine
BEACOPP	bléomycine, étoposide, adriamycine, cyclophosphamide, oncovin, prednisone, procarbazine
BOM	biopsie ostéo-médullaire
BS	bone sarcoma
CCI	carcinome canalaire infiltrant
CLI	carcinome lobulaire infiltrant
CNA	chimiothérapie néoadjuvante
CO	cavité orale
CBNPC	carcinome bronchique non à petites cellules
CPPC	carcinome pulmonaire à petites cellules
CUP	carcinome of unknown primary
Echo/US	échographie
EFS	event free survival
EGFR	epithelioma growth receptor factor
EORTC	European organisation for the research and treatment of cancer
ESMO	European society for medical oncology
FACBC	fluciclovine
FDG	[18F]-fluorodésoxyglucose
FES	16alpha-[18F]fluoro-17beta-oestradiol
FIGO	Fédération internationale de gynécologie obstétrique
FLT	[18F]-fluoro-L-thymidine
FN	faux négatif
FNa	fluorure de sodium
FP	faux positif
GIST	gastrointestinal stroma tumor
GTV	gross tumor volume
HAS	Haute autorité de santé
HER2-	récepteurs à l'HER2 négatifs
HER2+	récepteurs à l'HER2 positifs
HP	hypopharynx
IC	imagerie conventionnelle
ICG	critères du consensus international
IHP	international harmonization project
INCA	Institut national du cancer
IRM	imagerie par résonnance magnétique
IRM-PR	IRM pelvi-rachidienne

irRC	immune-related response criteria
iTEP	TEP intermédiaire
K1	transport net
Ki	flux constant
LBDGC	lymphome B diffus à grandes cellules
LCM	lymphomes à cellules du manteau
LDH	lactate deshydrogénase
LEM	lésion extra-médullaire
LF	lymphome folliculaire
LF	lésions focales
LH	lymphome hodgkinien
LNH	lymphome non hodgkinien
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
MM	myélome multiple
MR glu	metabolic rate of glucose
MRV	magnetic resonance volume
MS ou S	maladie stable ou stabilité
MTV/VMA	metabolic tumor volume/volume métabolique actif/volume tumoral métabolique
NCCN	National comprehensive cancer network
NK	natural killer
OCOG	Ontario clinical oncology group
OP	oropharynx
OS	overall survival
P	progression
PGL	paragangliome
PHEO	phéochromocytome
PS	plasmocytome solitaire
PSA	prostatic specific antigen
PSMA	prostate specific membrane antigen
PTV	planning target volume
RC	réponse complète
RCM	rémission complète métabolique
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours
RO-	récepteurs aux oestrogènes négatifs
RO+	récepteurs aux oestrogènes positifs
ROC	Receiver operating characteristic
RP	réponse partielle
RP	radiographie pulmonaire
RP-	récepteurs à la progestérone négatifs
RP+	récepteurs à la progestérone positifs
RT	radiothérapie
RVD	lenalidomide, bortezomib et dexamethasone
SBR	Scarf, Bloom et Richardson
Se	sensibilité

SFMN	Société française de médecine nucléaire
SMM	myélome multiple asymptomatique/smoldering multiple myeloma
SOR	Standard Option Recommandation
Sp	spécificité
STS	soft tissue sarcoma
SUV	standardized uptake value
TBR	tumor to background ratio
TDM	tomodensitométrie X
TEMP	tomoscintigraphie par émission monophotonique
TEP	tomographie par émission de positons
TIPMP	tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses
TK	tyrosine kinase
TLG/VGT	tumor lesion glycolysis/volume glycolytique total/charge métabolique
TTT	traitement
TVIM	tumeurs vésicales infiltrant le muscle
TVNIM	tumeurs vésicales non infiltrant le muscle
UCNT	carcinomes indifférenciés du nasopharynx
VADS	voies aérodigestives supérieures
VMT	volume métabolique tumoral total
VN	vrai négatif
VOI	volume of interest
VP	vrai positif
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive
WHO	World health organization

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Stadification au niveau lésionnel T	29
Tableau 2 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Stadification au niveau ganglionnaire N « analyse par patient »	31
Tableau 3 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Stadification au niveau ganglionnaire N « analyse par lésion »	33
Tableau 4 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Stadification au niveau métastatique M et localisations synchrones S	35
Tableau 5 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Diagnostic de maladie résiduelle (évaluation thérapeutique)	42
Tableau 6 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Diagnostic de récidive suspectée	44
Tableau 7 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Diagnostic de récidive occulte (Surveillance)	45
Tableau 8 : Cancers des VADS. Détection de la lésion primitive en cas d'adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu.....	49
Tableau 9 : Cancers du nasopharynx. Stadification au niveau patient	53
Tableau 10 : Cancers du nasopharynx. Stadification au niveau lésion T	53
Tableau 11 : Cancers du nasopharynx. Stadification au niveau ganglionnaire N	54
Tableau 12 : Cancers du nasopharynx. Stadification au niveau métastatique M	54
Tableau 13 : Cancers du nasopharynx. Diagnostic de résiduelle/récidive	55
Tableau 14 : Cancers des glandes salivaires. Stadification au niveau lésion T	57
Tableau 15 : Cancers des glandes salivaires. Stadification au niveau ganglionnaire N	57
Tableau 16 : Résumé des sensibilités, spécificités, Odds ratio pour la TEP, l'IRM et la scintigraphie osseuse ainsi que les résultats par sous-groupes dans le CBNPC [LIU2011].....	80
Tableau 17 : Hasard ratio poolé des paramètres de TEP au FDG, d'après [IM2015]	83
Tableau 18 : Caractéristiques des études sélectionnées pour leur intérêt pronostique chez les patients suivis pour CBNPC (d'après [NA2014]).....	84
Tableau 19 : Performances de la TEP au FDG dans l'évaluation précoce à la chimiothérapie des CBNPC (d'après [SKOURA2012])	88
Tableau 20 : Études évaluant l'intérêt de la TEP au FDG et TEP à la FLT dans la réponse précoce aux traitements par EGFR-TKis dans le CBNPC (d'après [SKOURA2012])	89
Tableau 21 : Performances de la TEP dans le suivi des patients traités pour cancer pulmonaire (d'après [HE2014]).....	92
Tableau 22 : Performances de la TEP au FDG dans la caractérisation des épaississements pleuraux (d'après [FRANCIS2011])	93
Tableau 23 : Caractéristiques des 8 études (d'après [TREGLIA2014])	94
Tableau 24 : Caractéristiques des 16 études sélectionnées (d'après TREGLIA2014A)	96
Tableau 25 : TEP au FDG et tumeurs thymiques (d'après [DURANTI2012])	98
Tableau 26 : Caractéristiques des 26 études sélectionnées (d'après [TREGLIA2014B])	99
Tableau 27 : TEP au FDG pré-thérapeutique pour la détection de l'atteinte métastatique hépatique du cancer colorectal (méta-analyses)	109
Tableau 28 : Performances de la TEP au FDG dans la caractérisation des masses surrénauliennes ...	153
Tableau 29 : Synthèse des références analysées pour le cancer de la vessie.....	158

Tableau 30 : Tableau de synthèse des performances de la TEP-TDM au 18FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire pelvien des tumeurs vésicales. La référence est le résultat de l'analyse histologique du curage ganglionnaire pelvien bilatéral	165
Tableau 31 : Regroupements de la classification TNM selon les stades de l'AJCC (édition 8).....	197
Tableau 32 : Principales études évaluant la place de la TEP-TDM au FDG pour le bilan d'extension initial cancer du sein.....	200
Tableau 33 : Principales études évaluant la TEP-TDM au FDG pour rechercher ou confirmer une récidive d'un cancer du sein.....	209
Tableau 34 : Principales études évaluant la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein, sans tenir compte du phénotype tumoral	214
Tableau 35 : Principales études évaluant les performances de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes traitées pour un cancer du sein surexprimant HER2.....	216
Tableau 36 : Principales études évaluant les performances de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes traitées pour un cancer du sein triple-négatif.....	217
Tableau 37 : Principales études ayant évalué la réponse à la chimiothérapie pour un cancer du sein métastatique par la TEP ou la TEP-TDM au FDG	220
Tableau 38 : Imagerie dans le bilan pré et post thérapeutique des cancers de l'ovaire : Etudes de cohortes.....	237
Tableau 39 : Imagerie dans le bilan de récidive des cancers de l'ovaire.....	242
Tableau 40 : Imagerie dans le bilan pré et post thérapeutique des cancers de l'endomètre : études de cohortes.....	248
Tableau 41 : Imagerie dans le bilan de récidive des cancers l'endomètre : Études de cohortes	252
Tableau 42 : Imagerie dans le bilan pré et post-thérapeutique des cancers du col utérin : études de cohortes.....	257
Tableau 43 : Imagerie dans le bilan de récidive des cancers l'endomètre : Etudes de cohortes	263
Tableau 44 : Résumé des Etudes sur la TEP au FDG dans le mélanome stade I-II	271
Tableau 45 : Résumé des études sur la TEP au FDG dans le Melanome stade III-IV.....	272
Tableau 46 : Caractéristiques des études concernant le bilan d'extension initial pour les sarcomes osseux et les sarcomes des parties molles.....	299
Tableau 47 : Caractéristiques des études sur le bilan de récidives pour les sarcomes osseux.....	301
Tableau 48 : Caractéristiques des études concernant la valeur pronostique de la TEP pré-thérapeutique pour les sarcomes osseux et les sarcomes des parties molles	304
Tableau 49 : Caractéristiques des études évaluant la valeur prédictive de la TEP pour la réponse histologique pour les sarcomes osseux.....	311
Tableau 50 : Caractéristiques des études concernant la valeur pronostique de la TEP post-thérapeutique pour les sarcomes osseux	313
Tableau 51 : Avidité pour le FDG selon le type de lymphome	319
Tableau 52 : FDG au TEP au FDG et stadification initiale et re-stadification des lymphomes	322
Tableau 53 : Valeurs pronostiques de la TEP précoce.....	324
Tableau 54 : Échelle de Deauville	325
Tableau 55 : Critères de Lugano	325
Tableau 56 : Tableau récapitulatif des études évaluant la TEP en fin de traitement	327

1. INTRODUCTION

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle de médecine nucléaire ayant fait la preuve de son intérêt clinique principalement en cancérologie. Ses champs d'application évoluent sans cesse grâce à l'apport de la recherche. Le traceur le plus souvent utilisé, le [18F]-fluorodésoxyglucose (FDG), entre en compétition avec le glucose et s'accumule dans les cellules cancéreuses, permettant leur visualisation. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) a été accordée en 1998 pour des indications diagnostiques précises en cancérologie, élargies avec l'AMM européenne en 2002¹. L'utilisation de la TEP au FDG en cancérologie, a fait l'objet de recommandations selon la méthodologie Standard-Options-Recommandations de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer en 2002. Une mise à jour du document a été réalisée en 2003. Les principales étapes du parcours de soins étudiées étaient le diagnostic de la maladie primitive, le bilan de l'extension initial et secondaire, l'évaluation de la réponse au traitement et la recherche de récidive. Un « Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale » élaboré selon une méthodologie de la Haute autorité de santé (HAS), et publié en 2005 a également été mis à la disposition du corps médical. Une mise à jour du document a été réalisée en 2012. De part la population cible du guide de bon usage (médecine générale) et les items traités non ciblés sur la cancérologie, les données publiées dans ce guide ne permettent pas de se substituer aux recommandations publiées en 2003.

Enfin, une évaluation menée sous l'égide de la HAS sur les machines hybrides (TEP couplée à un TDM) a été publiée en 2005. Mais là encore de par les items traités, les données publiées dans ce document ne permettent pas de se substituer aux recommandations publiées en 2003.

De nombreux travaux scientifiques ont été publiés depuis 2003. En pratique, la TEP est devenue un outil essentiel dans le parcours de soins des patients souffrant de cancers hypermétaboliques (poumons, seins, ORL, lymphomes, œsophage, estomac, pancréas, côlon, otérus, ovaires, testicules) qu'il s'agisse du diagnostic initial, du bilan d'extension de la maladie, de l'évaluation de l'efficacité des traitements et de la détection des récidives tout en apportant des informations pronostiques indépendantes. D'autres traceurs ont obtenu, depuis la publication de la mise à jour des recommandations, une AMM en France, et bien que moins employés, occupent une place importante dans le parcours de soins de certains cancers. Par ailleurs, de nouveaux traceurs sont également en cours d'évaluation et pourront potentiellement enrichir la palette de l'imagerie TEP (ex : Ga-PSMA, F-MISO, F-LT, etc.). Au regard de ces différents éléments, une mise à jour des recommandations établies en 2003 s'avère nécessaire.

C'est ainsi qu'un groupe de travail s'est mis en place en collaboration avec la Société française de médecine nucléaire (SFMN) dans le cadre d'un projet de réalisation d'une recommandation de bonne

¹ <http://agence-prd.anmsante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67244392&typedoc=R&ref=R0294016.htm>

Introduction - Méthode

pratique clinique sous le label méthodologique HAS-INCa. Le présent document est l'aboutissement d'une revue exhaustive de la littérature et d'une critique rigoureuse conduite par un panel d'experts nationaux, spécialistes d'organe, oncologues cliniciens, chirurgiens ou spécialistes de l'imagerie. Celui-ci se veut être un guide d'aide à la décision pour les groupes de cancérologie à même de prendre en charge des patients dans des situations variées et pour lesquelles le libellé de l'AMM n'est pas suffisamment précis.

2. CADRAGE DU THÈME DE TRAVAIL ET QUESTIONS À TRAITER

2.1. Délimitation du thème et questions traitées

Pour chaque pathologie cancéreuse prise en compte, les questions abordées ont été, aux différentes étapes de l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse, les suivantes :

- Quelles sont les performances et la place de la TEP dans le parcours de soins de la pathologie concernée ?
- Quel est l'impact de la TEP dans le parcours de soins des patients ?

Les recommandations ne se positionnent pas sur la hiérarchisation de la TEP par rapport aux autres modalités d'imagerie dans une stratégie d'exploration mais sur la possibilité de la réaliser dans une situation clinique donnée.

L'analyse de la littérature peut porter sur la TEP seule ou une modalité hybride de la TEP (TEP-TDM ou TEP-IRM) cependant les recommandations s'expriment en fonction du couple TEP et médicament radiopharmaceutique concerné sans présumer de l'association hybride potentielle disponible ; l'ensemble des équipements disponibles actuellement en France étant hybrides.

Les différentes étapes de l'histoire naturelle de la maladie cancéreuse prises en compte ont été les suivantes :

- la détermination de la malignité d'une lésion ;
- la détermination du stade d'une maladie cancéreuse confirmée (bilan initial de la maladie) ;
- l'évaluation pronostique de la maladie ;
- l'optimisation des thérapies, en particulier les volumes cibles à irradier selon la pathologie cancéreuse concernée ;
- l'évaluation thérapeutique précoce et finale de la maladie ;
- l'évaluation de la maladie résiduelle ;
- la surveillance de la maladie ;
- l'évaluation de la récidive de la maladie.

Les pathologies cancéreuses concernées ont été les suivantes :

Introduction - Méthode

- néoplasies bronchopulmonaires, médiastinales et pleurales ;
- mélanomes (cutanés et autres) ;
- cancers du sein et cancers gynécologiques ;
- cancers digestifs ;
- cancers des voies aérodigestives supérieures ;
- cancers des glandes salivaires ;
- cancers de la vessie ;
- cancers de la prostate ;
- lymphomes de Hodgkin et lymphomes non Hodgkiniens ;
- myélomes ;
- sarcomes ;
- incidentalome surrénalien ;
- cancers de site primitif inconnu.

2.2.Patients concernés par le thème

Ces recommandations concernent l'ensemble des patients adultes suspects ou atteints des pathologies cancéreuses sus-citées ainsi que des enfants pour les sarcomes osseux.

2.3.Professionnels de santé concernés par le thème

Ces recommandations sont destinées aux professionnels de santé, impliqués dans le parcours de soins des patients atteints des pathologies cancéreuses sus-citées, amenés à prescrire une TEP.

3. MODALITÉS DE RÉALISATION

3.1.Modalités de mise en œuvre

Les promoteurs du projet sont la SFMN et son groupe oncologie. Le projet a bénéficié d'un suivi méthodologique tout au long du projet dans le cadre de la demande exprimée par la SFMN d'entrer dans une procédure de label conjoint HAS-INCa.

3.2.Méthode de travail

La méthodologie utilisée pour la réalisation de cette actualisation repose sur la méthode « recommandations pour la pratique clinique » de la HAS.

La méthode d'élaboration des recommandations a reposé :

Introduction - Méthode

- sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles permettant d'attribuer un niveau de preuve aux conclusions issues de la littérature ;
- sur l'avis argumenté des experts du groupe de travail.

En l'absence de littérature ou lorsque le niveau de preuve des données de la littérature est jugé insuffisant et qu'il existe une hétérogénéité des pratiques, la recommandation est produite sur un avis d'experts. Avant chaque réunion plénière (au cours desquelles les conduites à tenir sont discutées et arrêtées), tous les membres du groupe de rédaction (quelles que soient leurs attributions dans les différents sous-groupes) ont relu la trame complète du document disponible à date et produit un retour et des commentaires écrits sur chacune des propositions de conduite à tenir. La synthèse des retours est discutée point par point en réunion plénière.

Une analyse systématique de la littérature sur les questions identifiées a été réalisée à partir d'équations de recherche bibliographique. La recherche bibliographique et le travail réalisés dans le cadre de l'actualisation du guide du bon usage des examens d'imagerie médicale sur certains items également traités dans le cadre de l'actualisation des recommandations ont été utilisés comme base de travail. Ainsi, la recherche bibliographique a été effectuée :

- sur la période comprise entre le 1^{er} septembre 2003 et le 1^{er} mai 2017 pour les items non traités dans le cadre de la réalisation du guide de bon usage des examens d'imagerie médicale ;
- sur une période plus restreinte du 1^{er} janvier 2011 au 1^{er} mai 2017 pour les items traités dans le cadre de la réalisation du guide de bon usage des examens d'imagerie médicale.

Seuls les articles en anglais ou en français ont été étudiés. L'analyse critique des études a été réalisée à partir de grilles standardisées adaptées. L'analyse des données a été réalisée sur la base de la médecine factuelle. Les articles ont été retenus en fonction de leur qualité méthodologique (les essais contrôlés randomisés et méta-analyses ont été priorisés chaque fois que cela est possible). Les communications orales ou comptes rendus de congrès n'ont pas été pris en compte (ces données ne permettent pas une vérification des résultats et sont donc fragiles sur le plan des conclusions). Le travail d'analyse de la littérature a été partagé entre des chargés de projet du groupe de rédaction qui ont rédigé une première analyse pour chaque chapitre (cf. paragraphe 5.2). Celle-ci a ensuite été soumise à l'ensemble du groupe de rédaction qui en a validé l'analyse et proposé des recommandations en fonction des données analysées.

Deux réunions du groupe de rédaction ont été organisées pour produire la première version des recommandations. Les recommandations ont été formulées de façon collégiale par l'ensemble du groupe de travail. Les recommandations ont été libellées à partir des données de la littérature en fonction du niveau de preuve défini comme suit :

- Niveau A : il existe une (des) méta-analyse(s) de bonne qualité ou plusieurs essais randomisés de bonne qualité dont les résultats sont cohérents. De nouvelles données ne changeront très probablement pas la confiance en l'effet estimé.

Introduction - Méthode

- Niveau B : il existe des preuves de qualité correcte (essais randomisés (B1) ou études prospectives ou rétrospectives (B2)) avec des résultats dans l'ensemble cohérents. De nouvelles données peuvent avoir un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et peuvent changer l'estimation.
- Niveau C : les études disponibles sont critiquables d'un point de vue méthodologique et/ou les résultats des essais ne sont pas toujours cohérents entre eux. De nouvelles données auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et changeront probablement l'estimation.
- Niveau D : il n'existe pas de données ou seulement des séries de cas. Il existe une forte incertitude sur l'effet estimé.

À l'issue d'une phase de relecture externe de la première version des recommandations établies, les commentaires ont été compilés et discutés lors d'une troisième réunion regroupant l'ensemble du groupe de rédaction.

3.3.Composition qualitative et quantitative des groupes

3.3.1. Sélection des membres des groupes

Le groupe de rédaction est constitué par des praticiens impliqués dans le parcours de soins des patients en cancérologie et le groupe de relecture par des représentants des sociétés savantes et associations de patients et d'usagers sollicitées (cf. paragraphe 3.3.3). Ils sont multidisciplinaires et représentatifs des spécialités médicales impliquées, du mode de pratique et des répartitions géographiques.

3.3.2. Groupe de relecture proposé

Le groupe de lecture est composé selon le même profil que le groupe de travail, mais sur une plus large échelle (60-80 personnes). Les relecteurs procèdent, *via* une grille de lecture, à une évaluation quantitative (cotations à l'aide d'une échelle numérique discontinue gradée de 1 à 9) et qualitative (commentaires libres sur le texte) du document. Il n'y a pas de réunion regroupant l'ensemble des membres du groupe de lecture.

3.3.3. Liste des organisations professionnelles et des associations de patients et d'usagers contactées

- Collège de médecine générale (CMG) ;
- Société Française d'Oncologie médicale (SoFOM) ;
- Ligue contre le cancer ;
- Société française de chirurgie oncologique (SFCO) ;
- Société française de dermatologie (SFD) ;

Introduction - Méthode

- Société française d'endocrinologie (SFE) ;
- Société française d'hématologie (SFH) ;
- Société française de médecine nucléaire (SFMN) ;
- Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) ;
- Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) ;
- Société française de radiologie (SFR) ;
- Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) ;
- Association française d'urologie (AFU) ;
- Société de pneumologie de langue française (SPLF) ;
- Société française de chirurgie digestive (SFCD) ;
- Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) ;
- Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD) ;
- Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou (SFORL) ;
- Société française de carcinologie cévico-faciale (SFCCF) ;
- Infosarcomes ;
- Réseaux régionaux de cancérologie (RRC).

3.3.4. Description des modalités de gestion des liens d'intérêt des experts tout au long du déroulement du projet

Les experts du groupe de rédaction sont sollicités *intuitu personae* et non en qualité de représentant d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Les principes de prévention et gestion des conflits d'intérêts sont fixés par :

- la loi 2011-2012 du 29 décembre 2011 sur le renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et autres produits de santé ;
- la charte de l'expertise sanitaire, décret n°2013-413 du 21 mai 2013 ;
- l'avis du Comité de déontologie et d'éthique N°2016-02 du 9 novembre 2016 relatif à la prévention et à la gestion des conflits d'intérêts ;
- le dispositif de prévention et de gestion des conflits d'intérêts en vigueur à l'Institut.

L'Institut s'assure que les experts proposés par le promoteur disposent de l'indépendance nécessaire pour réaliser les travaux d'expertise demandés en s'appuyant notamment sur l'analyse de la déclaration d'intérêts de chaque expert.

Introduction - Méthode

L’Institut collecte les déclarations d’intérêts, analyse les liens déclarés, trace cette analyse et publie les déclarations des experts retenus. Dans le cadre de la procédure de labellisation HAS-INCa, l’analyse des liens d’intérêts a été soumise au Comité de validation de la HAS le 9 juin 2017 et à l’avis de la Commission des expertises de l’INCa le 13 juin 2017.

La Commission des expertises rend un avis motivé au Président de l’Institut pour nomination des experts.

L’Institut exclut toute participation d’un expert présentant un conflit d’intérêts² qu’il a identifié en conduisant l’analyse de chaque lien déclaré dans la déclaration au regard de sa relation avec l’objet de l’expertise et de son intensité. Cependant, dans le respect de la Charte de l’expertise sanitaire, à titre exceptionnel, un ou plusieurs experts en situation de conflit d’intérêts peuvent apporter leur expertise³.

Avant les travaux, pour chacun des points à traiter dans l’expertise, le référent INCa invite les experts qui ont des liens susceptibles de compromettre leur indépendance dans ces points, à ne pas participer aux décisions.

Il appartient aux experts retenus de déclarer tout nouveau lien d’intérêt pouvant apparaître au cours du projet et d’actualiser leur déclaration d’intérêts au moins annuellement.

Conformément à l’avis du Comité de déontologie et d’éthique de l’Institut, il n’est pas demandé une déclaration d’intérêts aux parties intéressées et aux relecteurs dans le cadre de la relecture nationale du document produit par le groupe de travail.

3.4.Outils d’implémentation et mesure d’impact envisagés

Une enquête de pratique sera réalisée un an après la publication des recommandations pour évaluer la concordance entre la pratique et les recommandations. Cette enquête s’appuiera notamment sur les comptes rendus de réunions de concertation pluridisciplinaire à partir d’un tirage au sort de dossiers choisis parmi un panel représentatif.

3.5.Actualisation des recommandations

Une nouvelle actualisation dans un délai de 4 à 5 ans est envisagée en fonction des données publiées et des évolutions attendues des connaissances sur les progrès de l’imagerie médicale.

² Les notions de lien et de conflit d’intérêts sont définies par la charte de l’expertise sanitaire : « la notion de liens recouvre les intérêts ou les activités, passés ou présents, d’ordre patrimonial, professionnel ou familial, de l’expert en relation avec l’objet de l’expertise qui lui est confiée... Un conflit d’intérêts naît d’une situation dans laquelle les liens d’intérêts d’un expert sont susceptibles par leur nature ou leur intensité, de mettre en cause son impartialité ou son indépendance dans l’exercice de sa mission d’expertise au regard du dossier à traiter. »

³ Cf. chapitre IV de la charte de l’expertise sanitaire : cas exceptionnels dans lesquels il peut être tenu compte des travaux réalisés par des experts présentant un conflit d’intérêts.

4. ARGUMENTAIRE

4.1.Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

4.1.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Professeur Olivier Malard (ORL, CHU de Nantes, Nantes) et le Docteur Ronan Abgral (médecin nucléaire, CHRU de Brest, Brest).

4.1.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2011-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée sur la période 2003-2011, notamment en implémentant des références de l'argumentaire du guide de bon usage des examens d'imagerie médicale et de différents guidelines internationaux.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte

Pathologies concernées : carcinomes épidermoïdes des VADS, adénopathies métastatiques sans porte d'entrée (CUP), carcinomes indifférenciés du nasopharynx (UCNT), tumeurs nasosinusniennes et cancers des glandes salivaires ; exclusion des histologies atypiques (mélanome, lymphome, paragangliomes...)

Techniques concernées : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques ; exclusion des articles sur les nouveaux traceurs

Étapes du parcours de soins concernées : bilan d'extension loco-régional ou à distance, de l'évaluation thérapeutique, de la maladie résiduelle ou de la récidive, de la surveillance systématique ; exclusion des articles sur le planning de radiothérapie

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études prospectives et rétrospectives

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative) ; exclusion des articles sur la technologie de l'instrumentation

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Les informations disponibles sur la qualité des méta-analyses ont été spécifiées dans l'argumentaire (score QUADAS ou échelle Newcastle-Ottawa ; test Q de Cochran ; facteur I^2).

En cas d'études comparant les performances diagnostiques de la TEP avec les examens d'imagerie conventionnelle, seules les différences statistiquement significatives ont été rapportées dans le corps de texte (p-value) et les tableaux récapitulatifs (*).

❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 523 références issues de l'équation de recherche bibliographique (341 références) et de la recherche complémentaire (182 références), 319 études ont été exclues sur la base des critères décrits plus hauts.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 204 références (81 issues de l'équation de recherche et 123 de la recherche complémentaire). L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.1.3. Bilan d'extension initial des carcinomes des VADS

❖ Synthèse des données de la littérature

Les performances diagnostiques de la TEP au FDG pour la détection et la stadification des carcinomes épidermoïdes des VADS ont été rapportées dans différentes revues de la littérature et méta-analyses [KYZAS2008] [WONG2008] [ALIBRAHEEM2009] [XU2011A] [XU2011B] [ESCOTT2013] [YI2013] [EVANGELISTA2014] [PASHA2015].

Au niveau du T (Tableau 1), les deux études incluant des tumeurs de tous sites primitifs possibles au niveau de la sphère ORL ont montré des meilleures sensibilité (97 % vs 88 %) et exactitude diagnostique (98,4 % vs 87,1 %) de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle pour la mise en évidence de la tumeur [NG2005] [ROH2007A]. Cependant, les patients inclus dans ces séries avaient bénéficié soit d'une TDM, soit d'une IRM, probablement selon la localisation tumorale initiale. En comparant prospectivement la TEP et l'IRM pour 32 carcinomes des VADS, Ghanooni *et al.* ont également montré une sensibilité de détection identique des deux examens (94 %) [GHANOONI2011].

Pour les lésions de la cavité orale et de l'oropharynx, Damman *et al.* ont montré une sensibilité significativement supérieure de la TEP (87 %) et de l'IRM (92 %) par rapport au TDM (61 %) pour la caractérisation de 79 lésions ($p < 0,05$) ; néanmoins, l'IRM apportait des informations anatomiques plus précises que la TEP notamment en termes d'infiltration locale [DAMMAN2005]. De la même manière, Seitz *et al.* retrouvaient une meilleure spécificité de l'IRM (80 %) par rapport à la TEP-TDM (60 %) dans leur cohorte rétrospective de 66 cancers de la cavité orale [SEITZ2009]. Par ailleurs, dans une étude prospective de 32 cancers oropharyngés, Kim *et al.* ont montré une meilleure sensibilité de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle pour la caractérisation tumorale (93,8 % vs 78,1 %) [KIM2007A]. En ce qui concerne la recherche spécifique d'une invasion mandibulaire, Gu *et al.* ont rapporté des sensibilités de détection de la TEP, de la TDM et de l'IRM assez faibles

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

(respectivement 58,3 %, 41,7 % et 58,3 %) ; les auteurs insistaient néanmoins sur la probable complémentarité des trois modalités dont les informations augmentaient l'exactitude diagnostique à une valeur de 95,7 % [GU2010]. Cet aspect complémentaire des trois techniques d'imagerie avait préalablement été souligné par Ng *et al.* dans leur série rétrospective évaluant 124 cancers des VADS toutes localisations confondues [NG2005]. Enfin, plus récemment, Chaput *et al.* suggéraient la supériorité la TEP-TDM par rapport à l'IRM pour détecter de petites lésions tumorales de la cavité orale et de l'oropharynx. Ainsi, dans une étude prospective incluant 35 carcinomes épidermoïdes T1-T2, la sensibilité de détection de la TEP-TDM était significativement supérieure à celle de l'IRM (83 % vs 63 %, p = 0,015) [CHAPUT2018]. Néanmoins, dans une série prospective de 314 tumeurs histologiquement prouvées, Lee *et al.* retrouvaient un taux de faux négatifs de 22 % (23/103) pour la détection des lésions T1 [LEE2014].

Alors que la littérature admettait largement que la TDM était l'examen de référence pour la caractérisation des tumeurs laryngées, l'étude de Gordin *et al.* a montré de façon surprenante une supériorité de la TEP par rapport à la TDM pour 42 lésions avec une différence statistiquement significative (performances diagnostiques respectives de 94 % vs 51 %, p < 0,001) [GORDIN2006] ; la méthodologie ne précisait néanmoins pas si la TDM était une machine de dernière génération (spiralee, multi-coupe) et si l'examen avait été réalisé selon les recommandations actuelles avec des manœuvres dynamiques en phonation et Valsalva.

Cette variabilité dans les résultats des différentes études peut s'expliquer également par l'existence ou non d'artéfacts métalliques gênants à l'interprétation. En effet, Hong *et al.* ont récemment suggéré que la TEP-TDM pouvait être plus sensible que l'IRM (89 % vs 84 %) pour caractériser les lésions de la cavité orale en cas de présence de matériel métallique dentaire [HONG2014].

De plus, les performances de l'examen TEP pour la caractérisation de la tumeur primitive des VADS variaient selon les conditions de réalisation de l'examen. Ainsi, différentes séries ont montré que les performances de la TEP-TDM étaient significativement supérieures à celles de la TEP seule avec une exactitude diagnostique de 94 % à 96 % vs 82 % à 86 %, du fait notamment d'une meilleure spécificité de l'examen couplé (94 % à 96 % vs 73 % à 83 %, p < 0,05) [GORDIN2006] [VEITHAIBACH2007]. Par ailleurs, deux études ont suggéré l'intérêt d'un protocole systématique, à savoir une injection de produit de contraste iode lors de la TEP-TDM, afin d'augmenter les performances diagnostiques de l'examen. Ainsi, dans leur série rétrospective de 73 lésions primitives de la cavité orale, Krabbe *et al.* ont retrouvé une sensibilité de détection de la tumeur primitive de 96 % de la TEP-TDM injectée [KRABBE2011]. De plus, Rodrigues *et al.* retrouvaient des sensibilité, spécificité et exactitude diagnostique respectives supérieures de la TEP-TDM injectée en comparaison avec la TDM seule (95 %, 100 % et 93 % vs 71 %, 67 % et 70 %) [RODRIGUES2009].

Enfin, avec les évolutions technologiques récentes, les résultats de plusieurs études prospectives ont permis d'envisager un intérêt de la TEP couplée à l'IRM pour le staging local des carcinomes épidermoïdes des VADS. Les sensibilités et spécificités de l'examen pour l'évaluation tumorale locale étaient excellentes, variant respectivement de 80,5 % à 100 % et de 88,2 % à 90,9 % [HUANG2011] [KANDA2013] [PLATZEK2013] [KUBIESSA2014]. Dans une cohorte de 17 lésions de la cavité orale, les sensibilité et spécificité respectives de la TEP-IRM (95,2 % et 90,9 %) étaient supérieures à celles de la TEP-TDM (90,2 % et 84,1 %), de la TDM (80 % et 79,1 %) et de l'IRM (57,9 % et 81,9 %)

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[HUANG2011]. De plus, pour Kuhn *et al.*, la TEP-IRM s'avérait meilleure ou aussi sensible que la TEP-TDM pour la détection de la tumeur primitive dans 88,6 % des 150 cas inclus [KUHN2014] alors que Kanda *et al.* montraient une sensibilité identique des deux techniques pour le diagnostic de 30 lésions de la cavité orale ou de l'hypopharynx. Dans cette même étude, une meilleure exactitude diagnostique de la TEP-IRM (90 %) au niveau local par rapport à celle de l'IRM seule (67 %) était suggérée ($p < 0,05$) [KANDA2013]. Dans une série rétrospective de 12 patients présentant une tumeur des VADS, la TEP-IRM présentait une sensibilité supérieure pour le staging T que l'IRM et la TEP-TDM (75 % vs 50 % et 59 % respectivement) [SCHAARSCHMIDT2016]. Enfin, la méta-analyse de Xiao *et al.* (10 études) soulignait les meilleures performances d'une acquisition TEP-IRM simultanée en comparaison avec la fusion TEP avec une IRM pour le diagnostic lésionnel [XIAO2015].

Au niveau du N (Tableau 2 et Tableau 3), une méta-analyse de 32 études incluant 1 236 patients a montré une sensibilité de 79 % et une spécificité de 86 % pour le diagnostic d'extension ganglionnaire des carcinomes épidermoïdes des VADS [KYZAS2008]. En comparaison avec l'imagerie conventionnelle, Kyzas *et al.* relevaient de meilleures sensibilité (82 % vs 74%) et spécificité (82 % vs 76 %) de la TEP par rapport à la TDM dans 16 études ; une meilleure spécificité (85 % vs 80 %) pour une sensibilité équivalente de la TEP par rapport à l'IRM dans 9 études. Ceci confirmait les résultats de différentes études montrant une exactitude diagnostique supérieure de la TEP (89,5 % à 94,9 %) par rapport à l'imagerie conventionnelle TDM et/ou IRM (76,0 % à 86,4 %) [NG2005] [KIM2007A] [ROH2007A], avec notamment des sensibilités de détection significativement augmentées ($p < 0,05$). L'étude prospective récente de Park *et al.* confirmait ces résultats en montrant une exactitude diagnostique significativement supérieure de la TEP-TDM par rapport à l'IRM ou la TDM pour le staging N en homolatéral (88,1 % vs 83,1 %, $p = 0,029$) et controlatéral (91,6 % vs 80,3 %, $p = 0,008$) de 160 lésions des VADS [PARK2016]. Les études comparatives avec l'échographie cervicale ont montré des variabilités importantes, notamment en termes de sensibilité [KYZAS2008] [STOECKLI2012] [SUGAWARA2012] ; néanmoins selon Stoeckli *et al.*, son association à des cytoponctions ciblées améliorait logiquement sa valeur prédictive positive et rendait l'examen au moins aussi performant que la TEP-TDM (exactitudes diagnostiques respectives de 86,3 % vs 84,8 %) [STOECKLI2012]. Enfin, dans une revue de 11 études évaluant plus spécifiquement le staging N des cancers de la cavité orale, Pasha *et al.* concluaient à un intérêt de la TEP-TDM pour identifier les ganglions métastatiques apparaissant normaux morphologiquement en TDM ou IRM (inférieurs à 10 mm) [PASHA2015].

Par ailleurs, l'analyse de Kyzas *et al.* concluait que les performances de la TEP-TDM étaient dépendantes de plusieurs facteurs et notamment du statut clinique. Ainsi, en considérant les patients cN0, la sensibilité de la TEP pour la mise en évidence d'une extension lymphatique était de 50 % [KYZAS2008]. Cette baisse de sensibilité de l'examen pour la mise en évidence d'une micro-invasion chez les patients cN0, par manque de résolution spatiale, a été rapportée dans plusieurs études [NG2006] [KRABBE2011], même s'il est couplé à la TDM [OZER2012]. De plus, Schöder *et al.* ont retrouvé dans leur cohorte prospective de 32 cancers une sensibilité et une valeur prédictive positive de la TEP-TDM de 67 % et 50 % respectivement pour la mise en évidence de lésions ganglionnaires métastatiques lorsque l'examen était réalisé chez des patients cN0 avec TDM et IRM

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

normales [SCHODER2006]. Dans une série rétrospective de 38 cancers de la cavité orale et de l'oropharynx, Krabbe *et al.* retrouvaient par ailleurs une exactitude diagnostique supérieure de la TEP-TDM par rapport à l'imagerie conventionnelle pour mettre en évidence une atteinte ganglionnaire occulte (81 % vs 66 %) [KRABBE2008]. De plus, Lee *et al.* montraient une spécificité supérieure de la TEP-TDM (94,7 %) par rapport à l'imagerie conventionnelle (79,0 %) pour mettre en évidence une atteinte ganglionnaire chez 39 patients cN0 atteints d'un cancer hypopharyngé ($p < 0,05$) [LEE2015A]. Dans leur cohorte prospective de 91 tumeurs des VADS cN0, Roh *et al.* confirmaient ces résultats avec une sensibilité significativement supérieure de la TEP-TDM par rapport à l'IRM ou la TDM (staging « patient » : 77 % vs 71 %, $p = 0,011$; staging « lésions » : 69 % vs 39 %, $p < 0,001$) [ROH2014].

En considérant le staging « analyse par patient » (Tableau 2) dans les séries évaluant des tumeurs primitives de toute localisation confondues, les sensibilité et spécificité de la TEP-TDM variaient respectivement de 74,7 % à 92,0 % et de 76,9 % à 100 % respectivement [NG2005] [ROH2007A] [GOERRES2008] [STOECKLI2012] [KUHN2014]. De la même manière, pour le staging « analyse par lésions » (Tableau 3), elles allaient de 77,0 % à 91,5 % et de 79 % à 99 % [JEONG2007] [ROH2007A] [VEITHAIBACH2007] [YOON2009] [RICHARD2010] [JOO2014] [PARK2016]. Par ailleurs, Kim *et al.* ont montré dans leur cohorte rétrospective de 114 patients des différences significatives de performance de l'examen pour le diagnostic d'extension ganglionnaire homo ou controlatérale à la tumeur primitive (sensibilités de détection lésionnelle respectivement à 88 % vs 55 %). Ces valeurs de sensibilité restaient néanmoins significativement supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle dans ce contexte ($p < 0,01$ en homolatéral et $p < 0,05$ en controlatéral) [KIM2011A]. Dans leur série rétrospective de 71 carcinomes épidermoïdes des VADS, Nguyen *et al.* ne rapportaient en revanche pas cette baisse de sensibilité en considérant l'atteinte par « côtés » (93 % en homolatéral vs 97 % en controlatéral). En revanche, la TEP-TDM présentait une exactitude diagnostique significativement supérieure à celle de l'imagerie conventionnelle pour le staging N controlatéral à la lésion primitive (97 % vs 79 %, $p = 0,013$) [NGUYEN2014].

De plus, les résultats pouvaient également varier en fonction des localisations initiales primitives. Ainsi, plusieurs séries ont montré des sensibilités de détection d'une atteinte ganglionnaire plus faibles si l'on considérait les lésions initiales de la cavité buccale et de l'oropharynx, probablement à cause des fixations physiologiques musculaires nombreuses dans leur aire de drainage [DAMMAN2005] [NG2006] [HAERLE2011B] [MATSUBARA2012]. Néanmoins, il a été suggéré que l'utilisation d'un examen d'imagerie TEP couplé à la TDM avec injection de produit de contraste iodé pourrait être une solution à ce problème ; ainsi Haerle *et al.* trouvaient une sensibilité significativement supérieure de la TEP-TDM injectée vs non injectée pour la détection de 34 lésions de l'oropharynx (85,3 % vs 70,7 %, $p = 0,017$). Selon Krabbe *et al.* les sensibilité et spécificité de la TEP-TDM injectée était de 89 % et 81 % pour le diagnostic d'atteinte ganglionnaire de 73 lésions de la cavité orale [KRABBE2011]. Dans une série rétrospective récente de 27 lésions de la cavité orale, Muller *et al.* retrouvaient ainsi une spécificité de 89 % en TEP-TDM injectée vs 79 % en TDM et 58 % en TEP-TDM sans injection [MULLER2015].

Concernant la mise en évidence d'une extension extra-capsulaire ganglionnaire, Lodder *et al.* montraient une exactitude diagnostique identique de la TEP-TDM et de l'IRM [LODDER2015].

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Néanmoins, Lee *et al.* retrouvaient une exactitude diagnostique significativement supérieure du TDM par rapport à la TEP-TDM pour détecter la rupture capsulaire nodale dans une série rétrospectives de 186 tumeurs des VADS [LEE2015B].

Enfin, de la même manière que pour la caractérisation de la tumeur primitive, plusieurs études ont évalué l'intérêt de la TEP-IRM pour la mise en évidence d'une atteinte ganglionnaire régionale. Dans une série de 150 tumeurs des VADS, Kuhn *et al.* retrouvaient une équivalence de la TEP-TDM injectée et de la TEP-IRM dans 84,8 % des cas [KUHN2014]. De la même manière, Platzek *et al.* montraient une sensibilité de 89,5 % en TEP vs 86,8 % en TEP-IRM dans une cohorte de 36 lésions [PLATZEK2014]. Pour Kanda *et al.*, il n'y avait pas de différence significative de l'exactitude diagnostique de la TEP-TDM (90 %) et de la TEP-IRM (87 %) pour le staging N de 30 tumeurs de la cavité orale ou de l'hypopharynx ; au contraire, celle de l'IRM seule était significativement inférieure à ces deux techniques hybrides ($Se = 67\%, p < 0,05$) [KANDA2013]. Ces deux dernières séries ont néanmoins montré une meilleure sensibilité de l'examen par rapport à l'IRM seule (86,8 % à 94,0 % vs 65,8 % à 78,0 %).

Selon Fleming *et al.*, la réalisation d'un staging ganglionnaire TEP-TDM entraînait une modification de la prise en charge thérapeutique dans 30,9 % des cas [FLEMING2007].

Différentes études ont suggéré la supériorité de la SUVmax par rapport à l'analyse visuelle pour différencier au mieux extension ganglionnaire maligne et processus bénin mais aucun seuil consensuel n'a été rapporté, variant de 1,9 à 4,6 selon le côté lésionnel, la taille ganglionnaire et la génération de l'instrumentation TEP [MURAKAMI2007] [IYER2010] [JOO2014] [CHUN2016] [LIM2016] [SUENAGA2016A].

Au niveau du M (Tableau 4), l'intérêt de la TEP au FDG pour la mise en évidence d'une atteinte métastatique à distance est clairement établi, comme ont pu le rapporter deux revues de la littérature [ALIBRAHEEM2009] [WONG2008] et quatre méta-analyses [XU2011A] [XU2011B] [YI2013] [XI2015].

Tout d'abord, en ce qui concerne le taux de détection de localisations secondaires à distance, il variait de 5 % à 17 % selon les études [DAMMAN2005] [KIM2007B] [KRABBE2009] [CHAN2011] [FOGH2012], ce qui est en accord avec les résultats de la revue de la littérature d' Al-Ibraheem *et al.* portant sur sept études et ayant révélé une atteinte chez 133/722 (15,7 %) des sujets avec néanmoins un taux de faux positifs de 18,1 % [ALIBRAHEEM2009]. De la même manière, dans leur revue de cinq études incluant 233 patients, Wong *et al.* révélaient un taux de faux positifs d'environ 23 % pour une détection de localisation métastatique dans 21 % des cas [WONG2008]. L'exactitude diagnostique de l'examen dans cette indication restait particulièrement bonne et supérieure à 90 % dans les différentes études rétrospectives et prospectives de la littérature [KIM2007B] [VEITHAIBACH2007] [NG2008] [CHAN2011].

Par ailleurs, l'imagerie couplée TEP-TDM présentait des performances diagnostiques supérieures à celles de la TEP seule. En effet, la sensibilité de détection des localisations métastatiques variaient de 83,3 % à 100 % vs 33 % à 100 % selon les séries [VEITHAIBACH2007] [GOURIN2008] [CHAN2011],

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

pour des spécificités globalement identiques allant de 92,6 % à 98,0 % vs 93 % à 96 % [KIM2007B] [VEITHAIBACH2007] [KRABBE2009]. Dans leur méta-analyse de 12 études (score QUADAS médian = 12), Xu *et al.* retrouvaient ainsi des sensibilités de la TEP et de la TEP-TDM respectivement à 84,8 % ($Q = 7,12$, $p = 0,41$; $I^2 = 1,6\%$) et 87,5 % ($Q = 11,02$, $p = 0,09$; $I^2 = 45,6\%$) pour des spécificités identiques [XU2011A].

En comparaison avec l'imagerie conventionnelle, Krabbe *et al.* ont suggéré dans leur étude rétrospective une supériorité de la TEP par rapport à la tomodensitométrie thoracique et à la radiographie pulmonaire avec des sensibilités de 92 %, 55 % et 20 % et des spécificités de 93 %, 63 % et 92 % respectivement ; cependant, une TDM et une radiographie pulmonaire avaient été réalisées uniquement chez 82 et 106 des 149 patients inclus [KRABBE2009]. Deux autres études ont néanmoins comparé les performances de la TEP avec celles de la TDM, montrant une sensibilité significativement supérieure, variant respectivement de 76,9 % à 100 % vs 50 % à 67 % ($p < 0,05$), pour une spécificité globalement identique [VEITHAIBACH2007] [NG2008]. Enfin, Chan *et al.* ont prouvé que la TEP était plus sensible que l'IRM corps entier (83,3 % vs 66,7 %) pour la mise en évidence de lésions secondaires à distance [CHAN2011].

Dans une méta-analyse de 17 études (score QUADAS médian = 11, range 10-12) évaluant uniquement l'atteinte secondaire osseuse, la TEP-TDM présentait une sensibilité significativement supérieure à la scintigraphie osseuse (85 % vs 55 %, $p < 0,05$) pour une spécificité identique de 98 % [YI2013]. De la même manière, Xi *et al.* montraient une sensibilité de 85 % ($Q = 43,1$, $p = 0,01$; $I^2 = 74,5\%$) et une spécificité de 98 % ($Q = 71,4$, $p = 0,41$; $I^2 = 84,6\%$) pour la mise en évidence de lésions métastatiques pulmonaires dans leur récente méta-analyse de 12 études et 1 431 patients (score QUADAS médian = 12, range 11-12) [XI2015].

Selon plusieurs séries, la prévalence d'une TEP positive était significativement plus élevée dans les stades tumoraux avancés au diagnostic [KIM2007B] [NG2008] [HAERLE2011A] [FOGH2012]. Ainsi, dans la cohorte rétrospective de 349 carcinomes épidermoïdes de Kim *et al.*, la TEP-TDM a permis le diagnostic de localisations secondaires pour 71 % des stades III-IV initiaux [KIM2007B]. De plus, Ng *et al.* montraient un taux de détection de lésions à distance significativement supérieur de la TEP dans leur groupe N2-N3 vs N0-N1 ($p = 0,042$) [NG2008].

La majorité des ces études n'ont pas dissocié le diagnostic de lésion secondaire et de cancer synchrone. Seuls Kondo *et al.* ont évalué de façon rétrospective chez 230 patients atteints d'un cancer des VADS l'intérêt de la TEP pour le diagnostic de lésion synchrone. Dans cette série, les sensibilités de l'examen pour la mise en évidence d'une tumeur pulmonaire ou de la sphère ORL étaient respectivement de 75,0 % et 66,7 % ; en revanche, la sensibilité était nettement moins bonne pour la recherche de lésion œsophagienne (7,6 %) mais 12/13 tumeurs non vues en TEP et histologiquement prouvées étaient de petite taille T1 [KONDO2012]. Selon la méta-analyse de 13 études, pour la mise en évidence de métastases M ou pathologie synchrone S, les sensibilité et spécificité de la TEP-TDM étaient de 88 % ($Q = 24,9$, $p = 0,02$; $I^2 = 51,9\%$) et 95 % ($Q = 17,1$, $p = 0,15$; $I^2 = 29,5\%$) respectivement.

Enfin, Lonneux *et al.* ont suggéré une modification de stratégie thérapeutique pour 8,6 % des 233 patients inclus dans leur étude prospective suite au diagnostic d'une atteinte secondaire

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[LONNEUX2010]. Ceci confirmait le rapport d’Al-Ibraheem *et al.* dans leur revue, suggérant l’impact de la TEP sur la prise en charge thérapeutique du patient dans 5 à 15 % des cas suite à la découverte de lésions secondaires à distance voire d’une pathologie synchrone [ALIBRAHEEM2009].

De façon plus générale, Cacicudo *et al.* montraient que le TNM staging était significativement plus performant par TEP-TDM que par imagerie conventionnelle (95,0 % vs 73,7 %, $p < 0,001$) dans une série prospective de 84 patients en soulignant par ailleurs un impact sur la prise en charge thérapeutique dans 26 % des cas [CACICEDO2015].

L’intérêt pronostique d’une quantification du métabolisme tumoral sur l’examen TEP pré-thérapeutique a été particulièrement étudié (plus de 80 études en dix ans, non référencées dans le document). Ainsi, dans une méta-analyse de 26 études (1 415 patients), Xie *et al.* ont démontré un impact pronostique significatif de la SUV (standardized uptake value) pour prédire la survie de façon indépendante de la taille et du stade de la tumeur [XIE2011]. Cependant, les cut-off de SUVmax tumoraux étaient très variables, allant de 3,5 à 19,3 selon les études, que ce soit pour prédire le contrôle local, la survie sans récidive, la survie sans progression ou la survie globale. Par ailleurs, l’impact pronostique de paramètres volumétriques tels que le volume tumoral métabolique (MTV) ou la charge métabolique (TLG) a été étudié. Différentes revues de la littérature [ZHANG2015] [CASTELLI2016] et une méta-analyse [PAK2014] ont retrouvé cet intérêt prédictif du MTV ($Q = 5,71$, $p = 0,57$; $I^2 = 0\%$) et du TLG ($Q = 3,65$, $p = 0,60$; $I^2 = 0\%$) pour la survie des cancers des VADS mais aucune méthode de segmentation tumorale (seuil de SUV absolu, seuil de SUV relatif (% SUVmax), seuil adaptatif (bruit de fond, gradient de l’image...)) n’a été validée et ne fait pour le moment consensus. Par ailleurs, les valeurs seuils rapportées par les différentes séries étaient différentes selon les localisations tumorales primitives et l’étude du T ou du N. Néanmoins, il a été suggéré que ces paramètres volumétriques étaient plus reproductibles et pertinents pour prédire la survie que la mesure de la SUVmax, réalisée dans un seul pixel et non représentative de l’ensemble de la lésion [ABGRAL2014] [ABGRAL2016].

D’autres pistes ont été explorées en TEP-TDM pré-thérapeutique pour évaluer le pronostic des patients atteints d’un cancer des VADS. Des paramètres cinétiques extraits d’une acquisition TEP « dual-phase » tels que le Δ SUVmax ou l’index de rétention (RI) ont montré un intérêt prédictif de la survie sans récidive [ABGRAL2013]. Dans une série prospective incluant 70 cancers des VADS, Abgral *et al.* ont ainsi montré que le MTV et le RI étaient tout deux des facteurs prédictifs indépendants de la survie en analyse multivariée, suggérant que le volume métabolique et la cinétique de captation intra-tumoral du FDG apportaient des informations pronostiques différentes mais probablement complémentaires [ABGRAL2016].

Enfin, plus récemment, l’analyse de l’hétérogénéité tumorale par extraction de paramètres de texture dans l’image a été étudiée et semble prometteuse. Cependant, les méthodes d’obtention des paramètres ne sont jusqu’à présent pas codifiées et uniformisées et plus de 30 paramètres différents ont été suggérés.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 1 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Stadification au niveau lésionnel T

Références	N	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[DAMMAN2005] prospective	79	TEP	87 %*	63 %			84 %	
		OP-CO	TDM	61 %	100 %			66 %
		IRM		92 %*	63 %			88 %
[NG2005] rétrospective	124	TEP					98,4 %	
		IRM/TDM					87,1 %	
		Les 3 modalités					99,2 %	
[GORDIN2006] rétrospective	42	TEP	92 %	73 %	76 %	91 %	82 %	
		LA	TDM	88 %	8 %	48 %	40 %	51 %
			TEP-TDM	92 %	96 %*	96 %*	92 %	94 %*
[ROH2007A] rétrospective	59	TEP-TDM	97 %					
		IRM/TDM	88 %					
[KIM2007A] prospective	32	TEP	93,8 %					
		OP	IRM/TDM	78,1 %				
[VEITHAIBACH2007] rétrospective M	49	TEP	87 %	83 %	90 %	79 %	86 %	
		TEP-TDM	97 %	94 %	97 %	94 %	96 %*	
		TDM	58 %	94 %	95 %	57 %	71 %	
[RODRIGUES2009] rétrospective	44	TEP-TDM(inj)	95 %*	100 %	100 %	67 %	93 %	
		TDM	71 %	67 %	93 %	27 %	70 %	
[SEITZ2009] rétrospective	66	TEP-TDM	96,7 %	60 %	96,7 %	60 %		
		CO	IRM	100 %	80 %	98,4 %	100 %	
[GU2010] rétrospective	46	TEP	58,3 %	97,1 %	87,5 %	86,8 %	87 %	
		TDM	41,7 %	100 %	100 %	82,9 %	84,8 %	
		IRM	58,3 %	97,1 %	87,5 %	86,8 %	87 %	
		Les 3 modalités	83,3 %	100 %				95,7 %
[GHANOONI2011] prospective	32	TEP-TDM	94 %					
		IRM	94 %					
[KRABBE2011] rétrospective	73	TEP-TDM(inj)	96 %					
		CO						
[HUANG2011] prospective	17	TEP-TDM	80 %	84,1 %	69,6 %	90,2 %		
		TEP-IRM	90 %	90,9 %	81,8 %	95,2 %		
		CO	TDM	80 %	79,1 %	57,9 %	80,0 %	
		IRM	55 %	81,9 %	64,0 %	57,9 %		
[PLATZEK2013] prospective	20	TEP	80 %					
		TEP-IRM	85 %					
		IRM	70					
[KANDA2013] rétrospective	30	TEP-TDM	100 %				90 %*	
		TEP-IRM	100 %				87 %*	
		CO-HP	IRM	100 %			67 %	
[HONG2014] rétrospective	37	TEP-TDM	89 %					
		CO	IRM	84 %				
		artéfacts						
[KUBIESSA2014] prospective	17	TEP-TDM	82,7 %	87,3 %	73,2 %	92,4 %		
		TEP-IRM	80,5 %	88,2 %	75,6 %	92,5 %		
[KUHN2014] prospective	150	TEP-TDM(inj)					= 38,6 %	
		TEP-IRM					> 50 %	
[SCHAARSCHMIDT2016]	12	TEP-TDM	59 %	77 %				
		TEP-IRM	75 %	71 %				
		IRM	50 %	75 %				

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; Exact : exactitude ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; TDM : tomodensitométrie ; TEP : tomographie par émission de positons ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 2 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Stadification au niveau ganglionnaire N « analyse par patient »

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[DAMMAN2005] prospective	79 OP-CO	TEP	85 %	98 %			96 %	
		TDM	80 %	93 %			92 %	
		IRM	93 %	95 %			94 %	
[NG2005] rétrospective	124	TEP	74,7 %*	93,0 %	71,7 %	93,9 %	89,5 %	
		IRM/TDM	52,6 %	94,5 %	69,4 %	89,3 %	86,4 %	
		Les 3 modalités	77,9 %	94,5 %	77,1 %	94,7 %	91,3 %	
[NG2006] rétrospective	134 OP-CO cN0	TEP	41,2 %*	96,8 %	61,8 %	92,9 %	90,6 %	
		IRM/TDM	21,6 %	97,5 %	52,4 %	90,8 %	89,1 %	
[ROH2007A] rétrospective	156	TEP-TDM	91 %*	87 %*	89 %	88 %	90 %	
		IRM/TDM	76 %	83 %	79 %	83 %	76 %	
[FLEMING2007] rétrospective	123	TEP-TDM			87,2 %			Modification PEC = 30,9 %
[KIM2007A] prospective	32	TEP	96,5 %*	90 %	96,5 %	90,0 %	94,9 %	
	OP	IRM/TDM	75,9 %	90 %	95,6 %	56,2 %	79,5 %	
[GOERRES2008] prospective	31	TEP-TDM	92 %	100 %	100 %	96 %	97 %	
		TDM	100 %	91 %	86 %	100 %	94 %	
[KYZAS2008] méta-analyse	1 236 (32 études)	TEP	79 %	86 %				
	16 études	TEP	82 %	82 %				
		TDM	74 %	76 %				
	9 études	TEP	78 %	85 %				
		IRM	78 %	80 %				
	4 études	TEP	73 %	89 %				
		TDM/IRM	66 %	76 %				
	4 études	TEP	45 %	88 %				
		Echo	42 %	96 %				
[HAERLE2011B] prospective	34 OP	TEP-TDM	70,7 %	50,0 %	85,3 %	29,4 %	66,7 %	
		TEP-TDM(inj)	85,3 %*	45,5 %	82,9 %	50,0 %	75,6 %	
		TDM	82,9 %*	45,5 %	82,9 %	45,5 %	73,9 %	
[KIM2011A] rétrospective	114 Homolatéral	TEP-TDM	94 %*	90 %	92 %	92 %	92 %*	
		TDM/IRM	86 %	88 %	90 %	90 %	87 %	
	Controlatéral	TEP-TDM	58 %*	91 %	65 %	65 %	83 %*	
		TDM/IRM	35 %	89 %	47 %	47 %	76 %	
[KRABBE2011] rétrospective	73 CO	TEP-TDM(inj)	89 %	81 %				Diminue si cN0
[OZER2012] rétrospective	234 N+ cN0	TEP-TDM	93 %	70 %	96 %	58 %	91 %	
		TEP-TDM	57 %	82 %	59 %	80 %	74 %	
[STOECKLI2012] prospective	76	TEP-TDM	86,4 %	76,9 %	95,0 %	52,6 %	84,8 %	
		TDM	86,9 %	53,8 %	89,8 %	46,7 %	81,1 %	
		Echo	86,4 %	57,1 %	89,5 %	50,0 %	80,8 %	

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[PLATZEK2014] prospective	38	TEP	89,5 %	95,2 %				
		TEP-IRM	86,8 %	97,0 %				
		IRM	65,8 %	97,2 %				
[ROH2014] prospective	91	TEP-TDM	71 %*	81 %	73 %	80 %	77 %	
	cN0	TDM/IRM	50 %	87 %	73 %	71 %	71 %	
[KANDA2013] rétrospective	30	TEP-TDM	94 %	83 %			90 %*	
		TEP-IRM	94 %	83 %			87 %*	
		IRM	78 %	92 %			67 %	
[KUHN2014] prospective	150	TEP-TDM(inj)					= 84,8 %	
		TEP-IRM					> 7,6 %	
[LEE2015A] rétrospective	39	TEP-TDM	75 %	94,7 %*				cN0
	HP	TDM/IRM	70 %	79 %				
[MULLER2015] rétrospective	27	TEP-TDM	88 %	58 %				
		TDM	75 %	79 %				
		TEP-TDM(inj)	88 %	89 %				

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positon ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; Echo : échographie ; inj : injection ; OP : oropharynx ; CO : cavité orale ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 3 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Stadification au niveau ganglionnaire N « analyse par lésion »

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[NG2006] rétrospective	134 OP-CO cN0	TEP IRM/TDM	51,4 % 31,4 %	91,9 % 91,9 %	69,2 % 57,9 %	84,3 % 79,1 %	81,3 % 76,1 %	
[SCHODER2006] prospective	31 cN0 IRM/TDM neg	TEP-TDM	67 %	95 %	50 %	98 %	94 %	
[ROH2007A] rétrospective	156	TEP-TDM IRM/TDM	90 %* 60 %	94 % 92 %	93 % 86 %	77 % 63 %	98 % 91 %	
[KIM2007A] prospective	32 OP	TEP IRM/TDM	95,7 %* 78,7 %	86,2 % 87,1 %	73,8 % 71,2 %	98,0 % 91,0 %	89,0 % 84,7 %	
[JEONG2007] rétrospective	47	TEP TEP-TDM TDM	80 % 92 % 90 %	93 % 99 %* 94 %	79 % 97 % 83 %	93 % 97 % 97 %	90 % 97 %* 93 %	
[VEITHAIBACH2007] rétrospective	49	TEP TEP-TDM TDM	81 % 87 % 77 %	71 % 79 % 75 %	78 % 84 % 80 %	74 % 83 % 27 %	76 % 84 %* 76 %	
[SEITZ2009] rétrospective	66 CO	TEP-TDM IRM	83,8 % 88,5 %	73,9 % 75,0 %	93,6 % 93,8 %	50,0 % 60,0 %		
[YOON2009] rétrospective	67	TEP-TDM TDM Echo IRM	77,0 % 81,1 % 78,4 % 77,0 %	99,0 % 98,2 % 98,5 % 99,4 %	97,0 % 90,9 % 92,1 % 96,7 %	95,0 % 95,8 % 95,3 % 95,0 %	95,0 % 95,0 % 94,8 % 95,3 %	
[RICHARD2010] rétrospective	50	TEP-TDM	83 %	94 %	78 %	95 %	92 %	
[KIM2011A] rétrospective	114 Homolatérales Controlatérales	TEP-TDM TDM/IRM TEP-TDM TDM/IRM	88 %* 70 % 52 %* 36 %	94 % 95 % 96 % 96 %	84 % 82 % 60 % 52 %	96 % 91 % 95 % 93 %	93 %* 89 % 91 %* 90 %	
[MATSUBARA2012] rétrospective	38 CO	TEP-TDM TDM/Echo	77,1 % 72,9 %	97,3 % 98,9 %	75,5 % 87,5 %	97,6 % 97,2 %	95,4 % 96,4 %	
[SUGAWARA2012] rétrospective	22 CO	TEP-TDM Echo	61,5 % 84,6 %	88,0 % 92,0 %	84,2 % 91,7 %	68,8 % 85,2 %	74,5 % 88,2 %	
[PLATZEK2013] prospective	20	TEP TEP-IRM						39 lésions 64 lésions
[KANDA2013] rétrospective	30 CO-HP	TEP-TDM TEP-IRM IRM	77 %* 77 %* 49 %	96 % 96 % 99 %			90 %* 90 %* 83 %	
[JOO2014] rétrospective	157	TEP-TDM	90 %	96 %	88 %	94 %	93 %	
[NGUYEN2014] rétrospective	71 Homolatérales Controlatérales	TEP-TDM TDM/IRM TEP-TDM TDM/IRM	93 % 85 % 97 %* 72 %	93 % 93 % 87 % 87 %	95 % 95 % 86 % 82 %	90 % 82 % 97 % 79 %		
[ROH2014] prospective	91 cN0	TEP-TDM TDM/IRM	69 %* 39 %	92 % 97 %	62 % 68 %	94 % 90 %	89 % 88 %	

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[PARK2016] prospective	160	TEP-TDM TDM/IRM	91,5 %* 73,4 %	83,3 % 85,1 %	88,7 % 88,5 %	87,3 % 69,5 %	88,1 %* 78,8 %	Significatif en homo et controlatéral

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitometrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; Echo : échographie ; OP : oropharynx ; HP : hypopharynx ; CO : cavité orale ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 4 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Stadification au niveau métastatique M et localisations synchrones S

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Taux de détection	Notes
[DAMMAN2005] prospective	79 OP-CO	TEP						8,5 %	
[KIM2007B] rétrospective	349	TEP-TDM	97,5 %	92,6 %	62,9 %	99,7 %	93,1 %	11,2 %	71 % stades III-IV
[VEITHAIBACH2007] rétrospective	49 (lésions)	TEP TEP-TDM TDM	33 % 100 %* 67 %	93 % 98 % 100 %	25 % 75 % 100 %	96 % 100 % 98 %	90 % 98 % 98 %		
[GOURIN2008] rétrospective	27	TEP	100 %	96 %	75 %	100 %			
[NG2008] prospective	160	TEP TDM	76,9 %* 50,0 %	94,0 % 97,8 %	71,4 % 81,3 %	95,5 % 91,0 %	91,3 % 90,0 %		N2-N3* vs N0-N1
[WONG2008] review	233 5 études	TEP						21 %	
[KRABBE2009] rétrospective	149	TEP TDM (82) RP (106)	92 % 55 % 20 %	93 % 63 % 92 %				8 % M 9 % S	
[ALIBRAHEEM2009] review	722 7 études	TEP						15,7 %	5-15 %
[LONNEUX2010] prospective	233	TEP TEP-TDM							8,6 %
[CHAN2011] rétrospective	103 (lésions)	TEP-TDM IRM	83,3 % 66,7 %	95,3 % 96,5 %	78,9 % 80,0 %	96,4 % 93,2 %	93,2 % 91,3 %	14,6 %	
[HAERLE2011A] prospective M	299	TEP-TDM	96,8 %	95,4 %	69,8 %	99,6 %			Stades avancés
[XU2011A] métá-analyse M	12 études	TEP TEP-TDM	84,8 % 87,5 %	95,2 % 95,0 %					
[XU2011B] métá-analyse M-S	13 études	TEP-TDM	88,8 %	93,3 %			91,9 %		
[FOGH2012] rétrospective M	182	TEP TEP-TDM	90 %	92 %	39 %	99,4 %	5 %		Stades IV
[KONDO2012] rétrospective S	230	TEP						75,0 % 66,7 % 7,6 %	Poumon VADS Œsophage
[YI2013] métá-analyse	2754 17 études	TEP TEP-TDM TEP-TDM TEMP	81 % 89 % 85 % 55 %	99 % 99 % 98 % 98 %					
[XI2015] métá-analyse	1431 12 études		85 %	98 %					Poumons

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitometrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; RP : radiographie pulmonaire ; OP : oropharynx ; CO : cavité orale ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP est aussi sensible que l'IRM pour la détection des tumeurs pharyngées et de la cavité orale et présente des performances supérieures à celle du TDM (niveau de preuve B2). Néanmoins, l'IRM reste l'examen de référence pour l'évaluation de l'infiltration locale.

Concernant la caractérisation des tumeurs du larynx, une seule étude suggère l'intérêt de la TEP par rapport au TDM (niveau de preuve C), qui est l'examen de référence lorsqu'il est réalisé selon les recommandations usuelles avec des manœuvres dynamiques en phonation et Valsalva.

Une méta-analyse montre la supériorité de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle pour le staging ganglionnaire des carcinomes épidermoïdes des VADS. Néanmoins sa sensibilité diminue si le statut du patient est cN0 (niveau de preuve B1).

Les études montrent que la réalisation d'un examen couplé (TEP-TDM) avec injection de produit de contraste iodé améliore les performances de l'examen pour le bilan d'extension loco-régionale (niveau de preuve B1).

Quelques études ont montré des performances diagnostiques de la TEP-IRM au moins équivalentes à celles de la TEP-TDM dans cette indication avec pour avantage une moindre irradiation tout en couplant l'information fonctionnelle par TEP avec la précision anatomique de l'IRM (niveau de preuve C).

La TEP au FDG a d'excellentes performances pour la recherche de métastases à distance, notamment pour les tumeurs à risque (stade III-IV, statut N2-N3) ou pour le diagnostic de cancer synchrone quelque soit le stade avec un impact réel sur la prise en charge thérapeutique (niveau de preuve A).

Les outils de quantification en TEP au FDG (SUVmax, MTV, TLG) lors du bilan initial peuvent être d'un intérêt pronostique pour la prise en charge des patients (niveau de preuve C). Il est néanmoins nécessaire de réaliser des études complémentaires visant à standardiser les techniques de mesure et de déterminer des seuils critiques consensuels (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour l'évaluation initiale des cancers des VADS de stade avancé III, IV (T 3-4, N 1-3) pour rechercher des métastases à distance.
La TEP au FDG peut être proposée quel que soit le stade pour la recherche d'une localisation synchrone qui modifierait les traitements ultérieurs.

4.1.4. Évaluation de la maladie résiduelle, diagnostic de la récidive et surveillance

❖ *Synthèse des données de la littérature*

De multiples études ont étudié l'intérêt de la TEP au FDG pour la mise en évidence d'une maladie résiduelle après traitement et le diagnostic de récidive tumorale lorsqu'elle est suspectée. Selon les séries, la distinction maladie résiduelle/récidive restait difficile à établir d'autant que les critères d'inclusion des patients étaient très variables, notamment en termes de timing de réalisation de l'examen après traitement. L'analyse de la littérature a ainsi permis de relever deux méta-analyses [ISLES2008] [GUPTA2011] et revues de la littérature [WONG2008] [ALIBRAHEEM2009] [KITAJIMA2015].

Concernant le diagnostic de maladie résiduelle (Tableau 5), plusieurs séries ont tout d'abord suggéré que les performances de l'examen étaient différentes selon le site de l'évaluation thérapeutique après radiochimiothérapie. Ainsi, les sensibilités variaient de 50 % à 100 % pour la mise en évidence d'un résidu tumoral au niveau du T et de 75 % à 100 % au niveau du N, suggérant que les remaniements inflammatoires post-thérapeutiques étaient prédominants en regard du lit tumoral primitif [CHEN2006A] [KIM2007C] [MALONE2009] [MOELLER2009] [WANG2009] [YAO2009] [PRESTWICH2012]. Néanmoins, dans leur méta-analyse de 51 études incluant 2 335 patients (score QUADAS médian = 11), Gupta *et al.*, ne retrouvaient pas de différence significative entre les sensibilité et spécificité de la TEP pour le diagnostic de maladie résiduelle au niveau de la tumeur ($Se = 80\% : Q = 35,9, p = 0,04 ; I^2 = 36\%$ et $Se = 87\% : Q = 54,5, p = 0,002 ; I^2 = 57,8\%$) et des aires ganglionnaires ($Se = 73\% : Q = 43,37, p = 0,04 ; I^2 = 33\%$ et $Sp = 88\% : Q = 159,5, p = 0,0001 ; I^2 = 81,8\%$) [GUPTA2011].

Par ailleurs, les performances de la TEP étaient variables selon le délai de réalisation de l'examen d'évaluation après la fin du traitement. Quelques séries rétrospectives ont présenté des délais non renseignés [CHO2009] ou avec des extrema importants rendant les résultats difficilement interprétables [PORCEDDU2005] [ONG2008] [RABALAIS2009] [ZHANG2011]. Cependant, parmi les autres études sélectionnées, les performances de la TEP semblaient très variables dans les séries ayant réalisé l'examen dans un délai strictement inférieur à 3 mois (sensibilité allant de 40 % à 100 % et valeur prédictive positive de 6,0 % à 90,9 %) [GOERRES2004] [MCCOLLUM2004] [NAM2005] [ANDRADE2006] [BRKOVICH2006] [HORIUCHI2008] [GOURIN2009] [HOSHIKAWA2009] [INOHARA2009] [KOSHAKAREVA2014] [PELLINI2014] [SJOVALL2014] [NISHIMURA2016] ; en comparaison, si un délai minimal de 12 semaines entre la fin de la radiochimiothérapie et la TEP était respecté, la sensibilité et la valeur prédictive positive de l'examen variaient respectivement de 79,0 % à 88,8 % et de 60 % à 92 % [MARTIN2009] [ITO2010] [CEULEMANS2011] [ULHASSAN2013] [SLEVIN2015] [KRABBE2009A] [NAYAK2007]. Ceci était en accord avec les résultats de la méta-analyse de Gupta *et al.*, révélant un timing idéal de 3 mois après traitement pour l'évaluation thérapeutique loco-régionale (sensibilité de 62,5 % vs 90,4 %, $p = 0,0003$) [GUPTA2011]. De plus, la méta-analyse de Isles *et al.* montrait que la sensibilité de l'examen diminuait significativement lorsqu'il était réalisé moins de 10 semaines après la fin de la radiochimiothérapie [ISLES2008]. Ces deux précédentes méta-analyses ont montré que la valeur prédictive négative de l'examen restait

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

excellente quels que soient le timing considéré (95 %) et le site d'évaluation thérapeutique (95,1 % pour le T et 94,5 % pour le N) [ISLES2008] [GUPTA2011].

En comparaison avec l'imagerie conventionnelle, quelques études semblaient montrer que la TEP-TDM était meilleure que la TDM cervicale pour l'évaluation thérapeutique au niveau du N. Ainsi, l'exactitude diagnostique de l'examen TEP-TDM variait de 74,1 % à 84,0 % vs de 59,3 % à 74,0 % pour la TDM pour le diagnostic de maladie résiduelle au niveau ganglionnaire ; néanmoins, l'examen étant réalisé dans des délais médians inférieurs à 3 mois, la valeur prédictive positive restait très faible [CHEN2006A] [TAN2007] [MOELLER2009]. Sur un plan global, l'exactitude diagnostique de la TEP seule était équivalente à celle de la TDM (77 %) pour l'évaluation thérapeutique de 48 tumeurs des VADS dans un délai médian de 7 semaines [INOHARA2009]. Néanmoins, en considérant un timing idéal de 3 mois après traitement, l'exactitude diagnostique de la TEP couplée à la TDM était significativement supérieure à celle de la TDM et/ou l'IRM dans la série de Martin *et al.* (92 % vs 82 %, $p < 0,001$) [MARTIN2009]. Ces résultats étaient en accord avec les commentaires de Isles *et al.* qui mentionnaient dans leur revue de la littérature que les performances de la TEP couplée à la TDM étaient supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle pour la mise en évidence de maladie résiduelle après un délai suffisant (> 10 semaines) après traitement. Par ailleurs, dans une étude rétrospective portant sur 39 tumeurs des VADS traitées par radiochimiothérapie, Kim *et al.* montraient une exactitude diagnostique significativement supérieure de la TEP-TDM par rapport à l'IRM pour dépister la maladie résiduelle, notamment sur le N (89 % vs 78 %, $p < 0,001$), avec des implications dans la stratégie décisionnelle de chirurgie de rattrapage [KIM2011B]. De plus, dans une série rétrospective de 36 tumeurs oropharyngées, Pellini *et al.* ont montré la complémentarité de la TEP-TDM et de l'échographie cervicale sur la réponse du N à la radiochimiothérapie notamment à 3 mois de fin de traitement [PELLINI2014]. En effet, l'échographie cervicale pourrait pallier le manque de sensibilité de l'examen TEP en cas de réalisation très précoce en post-thérapeutique [PELLINI2014] [NISHIMURA2016].

Enfin, deux séries ont suggéré l'intérêt de coupler la TEP à une TDM haute résolution sur la sphère ORL. Ainsi, Kostakoglu *et al.* rapportaient une sensibilité significativement supérieure de la TEP-TDMhr par rapport à la TDM (100 % vs 62 %, $p = 0,014$) pour la mise en évidence de maladie résiduelle dans une étude rétrospective de 99 cas [KOSTAKOGLU2013]. Par ailleurs, l'exactitude diagnostique de la TEP-TDMhr par rapport à la TEP-TDM standard était de 91,4 % vs 71,9 % ($p < 0,05$) pour l'évaluation thérapeutique de 103 carcinomes épidermoïdes des VADS [RANGSAWAMY2013].

Dans les séries incluant spécifiquement des patients présentant une suspicion clinique de récidive (Tableau 6), les performances diagnostiques de la TEP étaient excellentes. Tout d'abord, qu'il s'agisse d'une machine TEP ou TEP-TDM, la valeur prédictive positive de l'examen était supérieure à 70 % dans toutes les études, quel que soit le délai de réalisation de l'examen après traitement [KUBOTA2004] [RYAN2005] [FAKHRY2007].

De plus, dans leur revue de la littérature, Al-Ibraheem *et al.* rapportaient des sensibilité, spécificité et exactitude diagnostique de l'examen TEP couplée à la TDM pour la mise en évidence d'une

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

récidive allant respectivement de 83 % à 100 %, de 78 % à 98 % et de 81 % à 98 % selon sept études analysées [ALIBRAHEEM2009]. De la même manière qu'en situation d'évaluation thérapeutique, la valeur prédictive négative de l'examen était excellente, variant de 85,5 % à 100 % selon les séries [GOSHEN2005] [NG2011]. Dans leur cohorte rétrospective, Kubota *et al.* montraient une exactitude diagnostique significativement supérieure de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle pour la mise en évidence d'une récidive (81,4 % vs 46,5 %, p < 0,05) [KUBOTA2004]. Dans une cohorte de 79 tumeurs pharyngées suspectes de récidives après radiochimiothérapie, Ng *et al.* ont montré une sensibilité supérieure de la TEP-TDM (72,4 %) par rapport à l'IRM (55,2 %) pour la mise en évidence d'une reprise évolutive de la maladie [NG2011]. Plus récemment, il a été rapporté une exactitude diagnostique de la TEP-TDM injectée significativement supérieure de celle de la TDM seule pour la mise en évidence d'une récidive suspectée (90,0 % vs 82,9 %, p < 0,01) dans une série de 170 patients [SUENAGA2016B]. Ces résultats étaient concordants avec les conclusions des revues de Wong *et al.* et Al-Ibraheem *et al.*, suggérant une supériorité de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle pour le diagnostic de récidive suspectée des carcinomes des VADS, permettant également un restaging de la maladie [WONG2008] [ALIBRAHEEM2009].

Enfin, les performances de l'examen pour le diagnostic de maladie récidivante variaient selon ses conditions de réalisation. Ainsi, Halpern *et al.* ont suggéré que les performances diagnostiques de la TEP-TDM étaient supérieures à celles de la TEP seule avec une sensibilité de 84 % vs 78 % [HALPERN2007]. Par ailleurs, Suenaga *et al.* proposaient l'injection de produit de contraste iodé lors de la TEP-TDM afin d'augmenter l'exactitude diagnostique de l'examen (90,0 % vs 86,5 %) [SUENAGA2016A].

Qu'il s'agisse d'évaluation thérapeutique ou de diagnostic de récidive suspectée, l'impact de la TEP sur la prise en charge thérapeutique (> 30 % des cas) a été rapporté par Connell *et al.* dans une série prospective de 30 patients traités par radiochimiothérapie [CONNELL2007]. Par ailleurs, Debree *et al.* ont prouvé qu'une stratégie diagnostique incluant la TEP permettait de réduire de plus de 50 % le besoin de laryngoscopie directe en cas de récidive tumorale laryngée suspectée sans compromettre la qualité du traitement [DEBREE2016]. De plus, l'étude de Périé *et al.* a montré une modification de prise en charge des patients grâce aux conclusions de la TEP dans 34 % des cas [PERIE2007]. Enfin, comme dans le bilan initial, l'examen TEP-TDM corps entier a montré tout son intérêt pour la mise en évidence de métastases pulmonaires ou osseuses à distance, ayant des conséquences sur la stratégie de prise en charge de la récidive tumorale [YI2012].

Plus récemment, différentes études ont montré l'intérêt de la TEP dans la surveillance systématique des carcinomes épidermoides des VADS pour la mise en évidence de récidive occulte (Tableau 7). L'analyse de la littérature a retrouvé une récente méta-analyse pour cette indication [SHEIKHBAHAEI2015A].

Ainsi, le taux de détection globale de reprise évolutive infraclinique de la maladie variait de 9 % à 33 % selon les séries incluant toutes localisations confondues, suivant le délai de réalisation de l'examen après traitement [LEE2007] [SALAUN2007] [ABGRAL2009] [NAKAMURA2013] [PAIDPALLY2013] [ROBIN2015]. Deux études ont par ailleurs calculé dans leur population des taux

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

de détection par intervalle de temps après fin du traitement. Ainsi, Ho *et al.* évaluaient rétrospectivement un taux de récidive occulte de 4 %, 9 % et 4 % chez 257, 175 et 77 patients respectifs ayant bénéficiés d'une TEP de surveillance à 3, 12 et 24 mois de la fin du traitement [HO2013]. Krabbe *et al.* montraient quant à eux dans une série prospective de 40 tumeurs ORL un taux de récidive occulte de 20 %, 11,4 % et 12 % à respectivement 6, 9 et 12 mois de la fin du traitement [KRABBE2009A].

Dans la première série rétrospective publiée en 2007, Salaün *et al.* soulignaient que la TEP présentait une excellente performance diagnostique pour la récidive infraclinique (sensibilité = 100 %, spécificité = 95 %) [SALAUN2007]. L'étude d'Abgral *et al.*, conduite par la même équipe, confirmait ces résultats dans une série prospective de 91 sujets asymptomatique ayant bénéficié d'une TEP-TDM de surveillance 1 an après la fin du traitement ; ainsi, une récidive occulte était retrouvée chez un tiers des patients avec une sensibilité et une spécificité respectives de 100 % et 85 % [ABGRAL2009]. Plus récemment, leurs travaux ont montré sur une série prospective de 116 cancers des VADS des performances diagnostiques équivalentes lorsque l'examen était réalisé environ 6 mois après la fin du traitement du patient *versus* à 1 an. Le taux de détection était logiquement moindre qu'à 12 mois de surveillance (19 % vs 33 %) mais l'exactitude diagnostique de l'examen dans l'indication restait élevée à 89 % [ROBIN2015]. Une récente méta-analyse regroupant les résultats de sept études portant sur 907 examens (score QUADAS2 = 15 % de haut risque de biais) confirmait cet intérêt en montrant une sensibilité de 89 % ($I^2 = 33,1\%$) et une spécificité de 92 % ($I^2 = 74,2\%$) de la TEP-TDM au FDG dans cette indication [SHEIKHBAHAEI2015A].

Différentes études montraient que les performances de l'examen dans cette indication tendaient à diminuer lorsque la surveillance systématique était réalisée trop tôt après la fin du traitement. Ainsi, Nakamura *et al.* montraient une exactitude diagnostique de la TEP-TDM de 69 %, 86 %, 92 %, 94 %, 92 % et 99 % pour la mise en évidence d'une récidive infraclinique lorsque l'examen était réalisé dans des délais respectifs de < 2, 2-4, 4-6, 6-12, 12-24 et > 24 mois après traitement de 141 patients évalués [NAKAMURA2013]. De plus, Lee *et al.* retrouvaient une diminution de la sensibilité (86,7 % vs 90,9 % à 100 %) et de spécificité (87,0 % vs 90,6 % à 100 %) pour la mise en évidence d'une récidive loco-régionale dans une population de 159 patients asymptomatiques évalués 2 à 6 mois après traitement *vs* 6 mois respectivement [LEE2007]. Ceci s'expliquait facilement par la baisse de la valeur prédictive positive de l'examen lorsqu'il était réalisé dans un délai inférieur à 6 mois notamment au niveau T et N, ce qui pose la problématique d'examens invasifs complémentaires non nécessaires [KAO2009] [KRABBE2009A] [GHANOONI2011] [HO2013] [KIM2013A]. Kao *et al.* suggéraient d'ailleurs une valeur prédictive positive nettement supérieure de l'examen pour la mise en évidence d'une récidive métastatique à distance (81 % vs 42 % au niveau TN) rappelant également l'intérêt de cet examen pour une exploration corps entier de la maladie [KAO2009].

Par ailleurs, pour Krabbe *et al.*, le diagnostic d'une récidive infraclinique entre 6 et 12 mois après la fin du traitement a eu un impact sur la prise en charge thérapeutique du patient dans 24 % à 33 % des cas avec notamment possibilité de traitement curatif (chirurgie ou ré-irradiation du fait d'un diagnostic précoce) [KRABBE2009A]. Plus récemment, Taghipour *et al.* rapportaient dans une série rétrospective de 253 cancers oropharyngés un impact significatif sur la stratégie thérapeutique dans

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

12,6 % des cas après mise en évidence d'une récidive occulte chez 21 des 213 patients asymptomatiques [TAGHIPOUR2015].

Enfin, seule une étude a réellement comparé la valeur diagnostique de la TEP-TDM avec celle de l'imagerie conventionnelle dans la surveillance systématique des patients traités pour carcinomes épidermoïdes des VADS. Ainsi, Ghanooni *et al.* ont montré que la sensibilité de l'examen TEP-TDM était supérieure à celle de l'IRM à la fois à 4 mois (92 % vs 70 %, p < 0,05) et à 12 mois (100 % vs 75 %, p = NS) pour la mise en évidence de récidive occulte dans une série prospective [GHANOONI2011]. De façon plus ciblée sur le N, Wierzbicka *et al.* ont néanmoins retrouvé des performances diagnostiques équivalentes (84 %) de la TEP-TDM et de l'échographie cervicale pour détecter 36 récidives occultes ganglionnaires cervicales prouvées chez 84 patients cN0 dans un délai moyen de 14 mois après traitement [WIERZBICKA2011].

L'intérêt d'une évaluation thérapeutique intermédiaire a été rapporté par la revue de différentes séries rétrospectives et prospectives publiée par Sheikhbahaei *et al.* [SHEIKHBAHAEI2015B]. Ainsi, différents auteurs ont montré l'impact de la TEP-TDM pour prédire l'efficacité de la radiothérapie des cancers des VADS après 4 semaines de traitement [FARRAG2010] [CHEN2014] [CEULEMANS2011] voire même de façon très précoce à 10 Gy [HENTSCHEL2011]. De la même manière, Adskins *et al.* ont montré prospectivement la supériorité de la TEP-TDM par rapport à la TDM pour prédire la réponse au Cétuximab de 27 cancers inopérables après un cycle de traitement [ADSKINS2014]. Enfin, plusieurs études ont retrouvé cet impact prédictif sur la survie de la TEP-TDM en évaluation intermédiaire d'une chimiothérapie d'induction avant radiochimiothérapie. Cet impact pronostique a ainsi été démontré que ce soit après un cycle [KIKUCHI2013] [GAVID2015] ou deux cycles [ABGRAL2012] [YOON2011] de chimiothérapie néo-adjuvante. Néanmoins aucune étude randomisée n'a évalué l'intérêt d'une escalade ou désescalade de traitement basée sur les résultats d'une évaluation thérapeutique intermédiaire par TEP-TDM.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 5 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Diagnostic de maladie résiduelle (évaluation thérapeutique)

Références	n	Délai	Techniques	Loc	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[GOERRES2004] rétrospective	26 III-IV	Moy = 45 jrs (40-59)	TEP		90,9 %	93,3 %	90,9 %	93,3 %	92,3 %	
[MCCOLLUM2004] rétrospective	40 III-IV	1-3 mois	TEP		67 %	53 %	46 %	73 %	58 %	
[NAM2005] prospective	24	4 sem	TEP		100 %	87 %				
[PORCEDDU2005] rétrospective	32	Med = 12 sem (8-32)	TEP	N			71 %	97 %		
[ANDRADE2006] rétrospective	17	4-8 sem	TEP-TDM		66,7 %	87,5 %	85,7 %	70,0 %	76,5 %	
[BRKOVICH2006] prospective	21 N+	Moy = 8,95 sem (7-12)	TEP		75,0 %	64,7 %	33,0 %	91,7 %		
[CHEN2006A] prospective	30 OP	Med = 7,3 sem (2-24)	TEP-TDM TDM TEP-TDM TDM	T N	50,0 % 50,0 % 100 % 100 %	84,6 % 88,5 % 69,5 % 52,2 %	20,0 % 25,0 % 36,3 % 26,7 %	95,7 % 95,8 % 100 % 100 %	82,1 % 85,7 % 74,1 % 59,3 %	
[CONNELL2007] prospective	30	Med = 3,2 mois (1,4-6,4)	TEP							Modification PEC = 37 %
[KIM2007C] prospective	97	4 sem	TEP-TDM	T N	83,3 % 100 %	91,8 % 98,9 %	58,8 % 83,3 %	97,5 % 100 %	90,7 % 99,0 %	
[NAYAK2007] rétrospective	43 N2-N3	3-5 mois	TEP-TDM		88 %	91 %	70 %	97 %	91 %	
[TAN2007] rétrospective	48 N2-N3	Med = 2,5 mois (1-5)	TEP TDM TEP+TDM	N	25 % 57 % 33 %	83 % 76 % 91 %	15 % 22 % 20 %	90 % 94 % 95 %	76 % 74 % 87 %	
[ISLES2008] méta-analyse	1 871 (27 études)		TEP TDM/IRM		94 %	82 %	75 %	95 %		> TDM-IRM
[HORIUCHI2008] rétrospective	31	Med = 4 sem	TEP		66,7 %	80,0 %	44,4 %	90,9 %		
[ONG2008] rétrospective	65	Med = 12 sem (8-27)	TEP-TDM	N	71 %	89 %	38 %	97 %	88 %	
[CHO2009] rétrospective	48 N2	> 8 sem	TEP-TDM		81,8 %	97,3 %	90,0 %	94,7 %		
[GOURIN2009] rétrospective	32 N2-N3	8-11 sem	TEP-TDM		40 %	91 %	67 %	77 %		
[HOSHIKAWA2009] rétrospective	27	Med = 4 sem (0-15)	TEP-TDM		78,6 %	59,5 %	42,3 %	88,0 %	64,7 %	
[INOHARA2009] prospective	48	Med = 7 sem	TEP TDM		50 % 72 %	88 % 79 %	64 % 59 %	80 % 87 %	77 % 77 %	
[KRABBE2009] prospective	48 CO-OP	3 mois	TEP-TDM		93 %	73 %	61 %	96 %	79 %	
[MALONE2009] prospective	31	Med = 41 jrs (37-56)	TEP-TDM	T N	83 % 75 %	54 % 94 %	31 % 75 %	92 % 94 %		

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Références	n	Délai	Techniques	Loc	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[MARTIN2009] rétrospective	78	12 sem	TEP-TDM TDM/IRM		82 % 65 %	95 % 87 %	82 % 58 %	95 % 90 %	92 %* 82 %	
[MOELLER2009] prospective	98	Med = 8 sem (5-12)	TEP-TDM TDM TEP-TDM TDM	T N	70,0 % 80,0 % 75,0 % 87,5 %	93,7 % 89,9 % 76,1 % 65,7 %	58,0 % 50,0 % 27,3 % 23,3 %	96,1 % 97,3 % 96,2 % 97,8 %		
[RABALAIS2009] rétrospective	52	Med = 11,8 sem (3,7-29,4)	TEP-TDM		100 %	87,5 %	40,0 %	100 %		
[WANG2009] prospective	44	Med = 16 sem (12-17)	TEP	T N M	100 % 100 % 100 %	93 % 98 % 98 %	80 % 92 % 86 %	100 % 100 % 100 %		
[YAO2009] rétrospective	188	Med = 15 sem (5-44)	TEP	T N	86 % 86 %	86,0 % 97 %	32,4 % 71 %	98,7 % 99 %		
[ITO2010] prospective	56	3 mois	TEP-TDM		88,8 %	91,4 %	84,2 %	94,1 %	90,5 %	
[CEULEMANS2011] prospective	40	4 mois	TEP-TDM		78,6 %	75,0 %	60,0 %	88,0 %	77,5 %	
[GUPTA2011] méta-analyse	2 335 (51 études)		TEP-TDM	T N	79,9 % 72,7 %	87,5 % 87,6 %	58,6 % 52,1 %	95,1 % 94,5 %		
[ZHANG2011] rétrospective	62	Med = 9 sem (4-16)	TEP-TDM			69 %		79 %		
[KIM2011B] rétrospective	39	8-28 sem	TEP-TDM IRM TEP-TDM IRM	T N	91 % 86 % 79 %* 61 %	65 % 41 % 93 %* 85 %	76 % 65 % 71 % 61 %	85 % 70 % 99 % 85 %	79 % 67 % 89 %* 78 %	
[PRESTWICH2012] rétrospective	44	Med = 16,8 sem (9-24)	TEP-TDM	T N	100 % 100 %	89 % 92 %	43 % 63 %	100 % 100 %		
[ULHASSAN2013] rétrospective	35	3 mois	TEP-TDM		79	96	92	87	89	
[KOSTAKOGLU2013] rétrospective	99	Med = 3,5 mois (2,3-8)	TEP-TDM (hr) TDM		100 % 62 %	87 % 95 %	57 % 67 %	100 % 94 %	89 %* 90 %	
[RANGASWAMY2013] rétrospective	103	Med = 19 mois (3-60)	TEP-TDM TEP-TDM (hr)		96,3 % 100 %	74,8 % 87,5 %*	49,1 % 78,7 %*	98,7 % 100 %	79,1 % 91,4 %*	
[KOSHKAREVA2014] rétrospective	61	Med = 2,3 mois (1,5-3)	TEP-TDM		61 %	95 %	84 %	85 %	85 %	
[PELLINI2014] rétrospective	36 OP	3 mois	TEP US TEP+US	N	44,4 % 77,8 % 88,9 %	94,7 % 78,4 % 93,3 %	64,3 % 77,8 % 88,9 %	88,9 % 78,9 % 93,3 %	70,3 % 78,4 % 91,7 %	
[SJOVALL2014] rétrospective	82	Moy = 44 jrs (28-87)	TEP-TDM	T	100	78	6	100	78	
[SLEVIN2015] rétrospective	105	4,4 mois (3-6)	TEP-TDM	T N	90 % 91 %	89 % 89 %	47 % 53 %	99 % 99 %		
[NISHIMURA2016] rétrospective	218	4-12 sem	TEP US	N	51,7 % 89,7 %	97,9 % 72,5 %	78,9 % 33,3 %	93,0 % 97,9 %	91,7 % 74,8 %	

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; US : échographie ; Med : médian ; Moy : moyen ; PEC : prise en charge ; Loc :localisation ; hr : haute résolution ; OP :oropharynx ;CO :cavité orale ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 6 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Diagnostic de récidive suspectée

Références	n	Délai	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Notes
[KUBOTA2004] réetrospective		Med = 4 mois (1,5-60)	TEP TDM/IRM	87,5 % 75,0 %	77,8 %* 29,6 %	70,0 %* 38,7 %	91,3 % 66,7 %	81,4 %* 46,5 %	
[GOSHEN2005] réetrospective	17	3-6 mois	TEP	100 %	67 %	85 %	100 %	88 %	
[RYAN2005] réetrospective	103	Med = 2 mois (0-55)	TEP	85 %	93 %	70 %	97 %	92 %	
[CONNELL2007] réetrospective	30	Med = 6,6 mois (1,6-166)							Modification PEC = 34 %
[FAKHRY2007] réetrospective	32	Med = 25 mois (6-95)	TEP-TDM	94 %	57 %	74 %	89 %	78 %	
[HALPERN2007] réetrospective	49		TEP TEP-TDM	78 % 84 %	93 % 95 %	73 % 79 %	95 % 93 %	84 % 88 %	
[WONG2008] review	8 études		TEP	84-100 %	61-93 %				> TDM/IRM
[ALIBRAHEEM2009] review	7 études		TEP-TDM	83-100	78-98			81-98	> TDM-IRM
[NG2011] réetrospective	79	Moy = 6,5 mois OP-HP (2,8-24,6)	TEP-TDM IRM	72,4 % 55,2 %	94,0 % 90,0 %	87,5 % 76,2 %	85,5 % 77,6 %	86,1 % 77,2 %	
[SUENAGA2016B] réetrospective	170	Med = 11 mois (2-78)	TEP-TDM TEP-TDM (inj) TDM	75,0 % 83,3 % 38,9 %	89,6 % 91,8 % 94,8 %	65,8 % 73,2 % 66,7 %	93,0 % 95,3 % 85,2 %	86,5 % 90,0 %* 82,9 %	

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitometrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; Med : médian ; Moy : moyen ; PEC :prise en charge ; Loc :localisation ; OP :oropharynx ; HP :hypopharynx ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 7 : Carcinomes épidermoïdes des VADS. Diagnostic de récidive occulte (Surveillance)

Références	n	Délai	Loc	Taux détection	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Modification PEC
[LEE2007] rétrospective	159	2-6 mois (61)	T-N			86,7 %	87,0 %	68,4 %	95,2 %	86,9 %	
			M			100 %	94,7 %	57,1 %	100 %	95,1 %	
		6-12 mois (43)	T-N			90,9 %	90,6 %	76,9 %	96,7 %	90,7 %	
		M		17,9 %	TEP	100 %	95,1 %	50,0 %	100 %	95,3 %	
		12-24 mois (36)	T-N			100 %	93,9 %	60,0 %	100 %	94,4 %	
		M				100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	
[SALAUN2007] rétrospective	30	Moy = 21 mois		26,7 %	TEP	100 %	95 %	89 %	100 %	97 %	
[ABGRAL2009] prospective	91	Moy = 11,4 mois		33 %	TEP-TDM	100 %	85 %	77 %	100 %	90 %	
[KAO2009] rétrospective	80	2-6 mois	TN		TEP-TDM	92 %	82 %	42 %	98 %		
[KRABBE2009] prospective	40	6 mois	20 %			100 %	72 %	47 %	100 %	78 %	33 %
		9 mois	11,4 %		TEP-TDM	100 %	68 %	29 %	100 %	71 %	26 %
		12 mois	12 %			100 %	76 %	36 %	100 %	79 %	24 %
[GHANOONI2011] prospective	83	Moy = 14 mois (5-22)	N	4 mois	TEP-TDM	92 %	87 %	64 %	98 %		
					IRM	70 %	74 %	43 %	90 %		
				12 mois	TEP-TDM	100 %	86 %	27 %	100 %		
					IRM	75 %	85 %	25 %	98 %		
[WIERZBICKA2011] rétrospective	83			37,3 %	TEP-TDM	86 %	82 %	79 %	89 %	84 %	
[KIM2013A] prospective	148	3-6 mois 12 mois			TEP-TDM	96 %	91 %	72 %	99 %	92 %	
						93 %	95 %	83 %	98 %	94 %	
[HO2013] rétrospective	257	3 mois	4 %			80,1 %	91,7 %	34,8 %	98,8 %	91,1 %	
		175	12 mois	9 %	TEP-TDM	100 %	95,8 %	71,4 %	100 %	96,2 %	
		77	24 mois	4 %		100 %	98,6 %	75,0 %	100 %	98,6 %	
[NAKAMURA2013] rétrospective	141	< 2 mois 2-4 4-6 6-12 12-24 > 24 mois total		9 %	TEP-TDM	85 %	98 %	79 %	98 %	69 %	
											86 %
											92 %
											94 %
											92 %
											99 %
[PAIDPALLY2013] rétrospective	134	4-24 mois		16,4 %	TEP-TDM	84,6 %	90,5 %	53,7 %	97,8 %	89,9 %	
[SHEIKHBAHAEI2015A] méta-analyse	907	(7 études)			TEP-TDM	89 %	92 %				
[ROBIN2015] prospective	116										
[TAGHIPOUR2015] rétrospective	213/253	OP	Med = 24 mois	9,9 %	TEP-TDM						12,6 %

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; PEC : prise en charge ; OP : oropharynx ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Pour la recherche de récidive suspectée, les études confirment l'excellente performance diagnostique de la TEP-TDM. Elle permet également le bilan d'extension à distance de la récidive lorsque celle-ci est authentifiée afin de poser l'attitude thérapeutique. Plusieurs revues de la littérature confirment sa supériorité par rapport à l'imagerie conventionnelle dans cette indication (niveau de preuve B1).

De très nombreuses séries montrent l'intérêt de la TEP au FDG pour la mise en évidence d'une maladie résiduelle après traitement par radiochimiothérapie. Une méta-analyse confirme les performances diagnostiques de l'examen dans cette indication et suggère un délai idéal de 3 mois après traitement pour limiter le taux de faux positifs. Son impact semble supérieur à celui de l'imagerie conventionnelle, mise à défaut par les remaniements post-thérapeutiques (niveau de preuve B1).

Dans le cadre du suivi des patients cliniquement asymptomatiques, plusieurs études rétrospectives et prospectives, appuyées d'une récente méta-analyse, ont montré de bonnes performances pour le diagnostic de récidive occulte avec un taux de détection variant de 10 à 30 % environ entre 6 et 24 mois après traitement, notamment pour les stades à mauvais pronostic initial (III-IV) (niveau de preuve B2). Il s'avère néanmoins nécessaire de réaliser des études randomisées évaluant cette stratégie de surveillance des patients par TEP-TDM (timing de réalisation, coût-bénéfice et survie) (niveau de preuve D).

Quelles que soient les indications dans le suivi-postthérapeutique, la valeur prédictive négative de la TEP-TDM est excellente (niveau de preuve A).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récidive et pour le bilan de stadification d'une récidive avérée.

La TEP au FDG peut être proposée en fin de traitement pour l'évaluation thérapeutique à la recherche d'une maladie résiduelle.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire.

La TEP au FDG peut être proposée dans la surveillance systématique pour la mise en évidence de récidive occulte, notamment dans un contexte de mauvais pronostic initial.

4.1.5. Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu

❖ Synthèse des données de la littérature

La recherche bibliographique a permis de mettre en évidence trois revues de la littérature et une méta-analyse incluant plus de 1 600 patients (Tableau 8). La méta-analyse de Dong *et al.* portant sur 28 études et 910 patients retrouvait une tumeur primitive dans 30 % des cas avec une sensibilité de 81 % ($Q = 28,7$, $p = 0,0002$; $I^2 = 75,6\%$) et une spécificité de 83 % ($Q = 17,1$, $p = 0,02$; $I^2 = 59\%$) ; cependant les séries étudiées étaient de design variable et aucun test statistique n'était mentionné pour les 13 études s'intéressant spécifiquement aux CUP (carcinome of unknown primary) des VADS [DONG2008]. Le taux de détection de tumeurs primitives variait dans les trois autres revues de la littérature de 24,5 % à 41,2 % avec des sensibilité et spécificité allant respectivement de 88,3 % à 91,9 % et de 74,9 % à 81,9 % respectivement [RUSTHOVEN2004] [SEVE2007] [ALIBRAHEEM2009].

Tout d'abord, l'analyse de Sève *et al.* concluait que le couplage TEP-TDM réduisait le nombre de faux positifs dans la recherche d'un carcinome métastatique de primitif inconnu [SEVE2007]. Deux séries rétrospectives plus récentes confirmaient les performances diagnostiques supérieures de la TEP-TDM par rapport à la TEP seule. Ainsi, selon Waltonen *et al.*, les taux de détection étaient significativement différents, respectivement de 14,6 % et de 44,2 % pour les 41 et 52 patients ayant bénéficié d'une TEP ou d'une TEP-TDM ($p = 0,001$) [WALTONEN2009]. Dans l'étude de Keller *et al.* portant sur 38 CUP cervicaux, les taux de détection, sensibilité et spécificité étaient significativement inférieurs pour la TEP par rapport à la TEP-TDM, respectivement de 30,8 %, 60,0 % et 75,8 % et de 55,2 %, 77,8 % et 95,0 % ($p = 0,039$) [KELLER2011]. De plus, 9 des 10 études évaluant la TEP-TDM dans la recherche de tumeur primitive d'adénopathie cervicale métastatique retrouvaient des taux de détection du site tumoral supérieurs à 30 % [FREUDENBERG2005] [GUTZEIT2005] [PELOSI2006] [ROH2009] [WALTONEN2009] [KELLER2011] [WONG2012] [PROWSE2013]. Seuls Nassenstein *et al.* retrouvaient un carcinome primitif dans 28,2 % des cas dans leur cohorte prospective de 39 patients [NASSENSTEIN2007] alors que les séries évaluant la TEP seule montraient des taux de détection allant de 12 % à 30,8 % [SILVA2007] [MILLER2005].

Plusieurs études ont par ailleurs clairement démontré que la réalisation de la TEP avant l'endoscopie sous anesthésie générale avec biopsie permettait de réduire le nombre de faux positifs générés par l'inflammation [WARTSKI2007] [SILVA2007] [WONG2003] [JOHANSEN2008] [WALTONEN2009]. Dans leur revue de la littérature, Rusthoven *et al.* notaient un nombre important de faux positifs de la TEP au niveau de la région tonsillaire, probablement en rapport avec la fixation physiologique du traceur à ce niveau [RUSTHOVEN2004]. Néanmoins, Cianchetti *et al.* retrouvaient un taux de 44 % de tumeurs primitives occultes après amygdalectomie uni ou bilatérale [CIANCHETTI2009].

En comparaison avec l'imagerie conventionnelle, les performances diagnostiques de la TEP pour la mise en évidence d'une tumeur primitive paraissent supérieures. Ainsi, les taux de détection des tumeurs primitives variaient de 28,2 % à 57,1 % en TEP-TDM versus 12,8 % à 23,8 % en TDM selon trois études comparatives des deux modalités [FREUDENBERG2005] [GUTZEIT2005] [NASSENSTEIN2007]. En considérant la réalisation d'une TDM ou d'une IRM cervicale, le taux de détection était de 15,4 % versus 53,8 % en TEP dans l'étude prospective de Padovani *et al.* [PADOVANI2009]. De plus, pour Freudenberg *et al.*, la sensibilité de détection de la tumeur primitive

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

était de 57 % pour la TEP *versus* 29 % pour la TDM ($p = 0,03$) [FREUDENBERG2005]. De la même manière, l'étude comparative de Roh *et al.* confirmait une meilleure sensibilité de la TEP-TDM par rapport à la TDM (87,5 % *vs* 43,7 % ; $p = 0,016$) pour la mise en évidence des tumeurs primitives dans un contexte de CUP cervical [ROH2009]. Par ailleurs, dans la série de Dandekar *et al.*, la spécificité était plus élevée en TEP-TDM qu'en imagerie conventionnelle (71,4 % *vs* 50,0 %) sans que la différence soit statistiquement significative et pour des sensibilités équivalentes [DANDEKAR2011]. Enfin, dans l'étude rétrospective de Waltonen *et al.*, la lésion primitive a été mise en évidence par la TEP-TDM dans 23/52 (44,2 %) des cas *versus* 14/146 (9,6 %) et 0/13 (0 %) respectivement par la TDM et l'IRM ($p < 0,05$) [WALTONEN2009].

De nombreuses études ont de plus prouvé l'impact de la TEP dans la mise en évidence de nouvelles métastases ganglionnaires et/ou viscérales [RUSTHOVEN2004] [SILVA2007] [WARTSKI2007] [JOHANSEN2008] [ROH2009] [KELLER2011] [WONG2012] [BERTA2014]. Selon les séries, la TEP entraînait une modification de la stadification N et M dans respectivement 2,6 % à 15,9 % et 2,6 % à 40,0 % des cas. Rusthoven *et al.* retrouvaient dans leur revue un taux de détection de 15,9 % de nouvelles métastases ganglionnaires et de 11,2 % de localisations secondaires viscérales ou osseuses, induisant une modification de la prise en charge thérapeutique dans 12,2 % des cas [RUSTHOVEN2004]. L'impact des résultats de la TEP dans le bilan initial d'un CUP cervical sur la stratégie thérapeutique (étendue du curage et/ou modification du planning de radiothérapie ou chimiothérapie palliative *versus* traitement curatif) a ainsi été rapporté par plusieurs auteurs [WONG2003] [RUSTHOVEN2004] [FAKHRY2006] [SEVE2007] [WARTSKI2007] [JOHANSEN2008] [DANDEKAR2011] avec une modification de la prise en charge variant de 12,2 % à 60,5 % des cas. Enfin, il a été montré l'intérêt de la TEP pour la mise en évidence d'une éventuelle tumeur primitive extra cervicale ou d'une pathologie cancéreuse synchrone [RUSTHOVEN2004] [PELOSI2006] [SEVE2007].

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 8 : Cancers des VADS. Détection de la lésion primitive en cas d'adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu.

Références	n	Techniques	Taux de détection	FP	Se	Sp	Exact	Modification staging NM	Modification PEC
[WONG2003] réetrospective	17	TEP	29,4 %	2	62 %	66 %			53 %
[RUSTHOVEN2004] revue (16 études)	302	TEP	24,5 %	47	88,3 %	74,9 %	78,8 %	15,9 % N 11,2 % M	12,2 %
[FREUDENBERG2005] réetrospective	21	TEP-TDM	57,1 %	0	57 %*				
		TDM	23,8 %	3	29 %				
[GUTZEIT2005] réetrospective	18	TEP-TDM	33,3 %	1					
		TDM	22,2 %	2					
[MILLER2005] prospective	26	TEP	30,8 %	1	67 %	93 %			
[PELOSI2006] réetrospective	18	TEP-TDM	44,4 %	1					
[NASSENSTEIN2007] prospective	39	TEP-TDM	28,2 %	4					
		TDM	12,8 %	6					
[SEVE2007] revue (10 études)	221	TEP	41,2 %	22	91,9 %	81,9 %	80,5 %		34,7 %
[SILVA2007] réetrospective	25	TEP	12 %	6	60 %	70 %		40 % M	
[WARTSKI2007] réetrospective	38	TEP-TDM	34,2 %	4				7,8 % M	60,5 %
[DONG2008] méta-analyse	910 (28 études)	TEP TEP-TDM	30 %	65 44	78 % 81 %	79 % 83 %			
[JOHANSEN2008] prospective	60	TEP TEP-TDM	30 %	13				10 % M	25 %
[ALIBRAHEEM2009] revue (8 études)	180	TEP TEP-TDM	28 %	30					
[CIANCHETTI2009] réetrospective	21	TEP TEP-TDM	14,3 %	2	21,4 %	71,4 %			
[PADOVANI2009] prospective	13	TEP IC	53,8 % 15,4 %	2 1					
[ROH2009] réetrospective	44	TEP-TDM TDM	31,8 % 15,6 %	5 3	87,5 %* 43,7 %	82,1 % 89,3 %	84,1 %	13,6 % M	
[WALTONEN2009] réetrospective	183	TEP (41) TEP-TDM (52) TDM (146) IRM (13)	14,6 % 44,2 %* 9,6 % 0 %						
[DANDEKAR2011] réetrospective	112	TEP-TDM IC		92,8 % 92,3 %	71,4 % 50,0 %				38,9 %

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[KELLER2011] rétrospective	38	TEP TEP-TDM	30,8 % 55,2 %*	60,0 % 77,8 %	75,8 % 95 %	19,5 % M
[WONG2012] rétrospective	78	TEP-TDM	38,5 %	16	100 %	66,7 % 2,6 % N 2,6 % M
[PROWSE2013] rétrospective	33	TEP-TDM	50,0 %	4	94 %	67 %
[BERTA2014] rétrospective	27	TEP	18,5 %	2	55,5 %	88,8 % 6,7 % M

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; Exact : exactitude ; FP : faux positif ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; IC : imagerie conventionnelle ; PEC : prise en charge ; * significativité statistique.

❖ Conclusions et niveaux de preuve

Plusieurs revues de la littérature et une méta-analyse montrent de bonnes performances diagnostiques de la TEP au FDG pour la recherche de tumeur primitive en cas d'adénopathie métastatique cervicale sans cancer primitif connu, avec un taux de détection variant de 30 % à 50 % en permettant le guidage des biopsies (niveau de preuve A). L'analyse conjointe ou la fusion des données TEP et TDM améliore le taux de détection tumorale (niveau de preuve B2). Plusieurs études rétrospectives et prospectives montrent sa supériorité par rapport à l'imagerie conventionnelle dans sa capacité à révéler la lésion tumorale primitive, mais également à dépister des disséminations tumorales non suspectées orientant donc la stratégie thérapeutique (niveau de preuve B1).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée dans la recherche de tumeur primitive en cas d'adénopathie métastatique cervicale sans cancer primitif connu et réalisée de préférence avant la réalisation des biopsies pharyngées, compte tenu des risques de faux positifs induits par les remaniements inflammatoires.

4.1.6. Cancers indifférenciés du nasopharynx (UCNT)

❖ Synthèse des données de la littérature

L'analyse de la littérature a retrouvé de nombreuses études rétrospectives et prospectives ayant évalué l'intérêt de la TEP au FDG pour la stadification tumorale et le diagnostic de maladie résiduelle/récidive des carcinomes indifférenciés du nasopharynx. Quatre méta-analyses ont de plus été rapportées [CHANG2013] [LIU2007A] [SHEN2014] [WEI2016].

Concernant la stadification tumorale, plusieurs séries ont tout d'abord suggéré une performance diagnostique significativement supérieure ($p < 0,05$) de la TEP-TDM par rapport à la TEP seule [CHEN2006B] [GORDIN2007].

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Sur un plan global (Tableau 9), deux études rétrospectives ont montré des performances de la TEP-TDM significativement supérieures à la TDM ($p < 0,05$) pour le staging des UCNT avec des exactitudes diagnostiques variant respectivement de 91,0 % à 95,4 % versus 60,0 % à 73,3 % [CHEN2006B] [GORDIN2007].

Au niveau du T (Tableau 10), Chen *et al.* ont rapporté dans une série rétrospective de 20 patients une sensibilité supérieure de la TEP-TDM (90 %) par rapport à la TDM (75 %) pour la caractérisation tumorale [CHEN2006B]. Par ailleurs, dans une cohorte prospective de 84 tumeurs nasopharyngées, Yen *et al.* ont montré une sensibilité équivalente de la TEP et de l'IRM dans l'évaluation tumorale locale [YEN2005A]. Néanmoins, les études de King *et al.* et Ng *et al.* montraient une précision supérieure de l'IRM par rapport à la TEP pour l'extension locale au niveau de la base du crâne, notamment du fait d'une meilleure résolution spatiale et d'un meilleur contraste en IRM. Ils montraient ainsi que la TEP entraînait un downstaging dans 17 % à 23 % des cas, l'infiltration intracrânienne étant prise à défaut par la fixation physiologique du FDG [NG2009A] [KING2008].

Au niveau du N (Tableau 11), la méta-analyse de Shen *et al.* portant sur 7 études (score QUADAS médian = 11) retrouvait une sensibilité de 90 % ($I^2 = 66,7\%$) et une spécificité de 92 % ($I^2 = 75\%$) de la TEP-TDM pour le staging des UCNT. Chen *et al.* ont suggéré une exactitude diagnostique supérieure de la TEP-TDM (100 %) par rapport à la TDM (89,5 %) pour la stadification ganglionnaire avec notamment une meilleure valeur prédictive négative (100 % vs 33 %) [CHEN2006B]. Pour Yen *et al.*, les sensibilité et spécificité de la TEP étaient légèrement supérieures à celles de l'IRM, respectivement de 96,6 % et 94,9 % versus 90,5 % et 91,1 % dans leur étude prospective incluant 84 UCNT [YEN2005A]. Néanmoins, les performances des examens d'imagerie étaient fonction de la localisation ganglionnaire. Ainsi, l'IRM était plus performante pour la caractérisation des ganglions rétro-pharyngés [KING2008] [NG2009A], avec une sensibilité de 96 % et une spécificité de 100 % (vs 88 % et 94 % pour la TEP) selon Ng *et al.* La TEP paraissait quant à elle meilleure que l'IRM pour l'évaluation ganglionnaire latéro-cervicale. Ainsi, en considérant uniquement l'évaluation ganglionnaire latéro-cervicale dans la série de Yen *et al.* précédemment citée, les sensibilité, spécificité et exactitude diagnostique de la TEP s'élevaient respectivement à 100 %, 100 % et 100 % versus 84 %, 98 %, et 90 % pour l'IRM [YEN2005A].

Au niveau du M (Tableau 12), la TEP présentait d'excellentes performances diagnostiques pour la mise en évidence d'une atteinte métastatique à distance avec des sensibilité et spécificité allant respectivement de 72,2 % à 100 % [CHANG2005] [YEN2005B] [CHEN2006B] [NG2009B] et de 86 % à 100 % [YEN2005B] [YANG2014]. La méta-analyse de Shen *et al.* regroupant 13 études (score QUADAS médian = 11) confirmait ces résultats en montrant une sensibilité de 87 % ($I^2 = 68\%$) et une spécificité 96 % ($I^2 = 77,1\%$) de l'examen dans l'indication [SHEN2014]. Seules les études de Liu *et al.* et Yang *et al.* présentaient des sensibilités inférieures (60 % à 70 %) ; néanmoins ces études rétrospectives concernaient uniquement la recherche de dissémination osseuse et montraient une exactitude diagnostique supérieure à la TEMP (tomoscintigraphie) osseuse (89,2 % à 94,6 % vs 77,1 % à 88,6 %) [LIU2006] [YANG2014]. Pour Liu *et al.* la sensibilité de détection des métastases osseuses était significativement supérieure à celle de la TEMP (70,0 % vs 36,7 %, $p = 0,006$). De plus, l'exactitude diagnostique de la TEP semblait améliorée lorsqu'elle était couplée à la TDM (96,2 % vs 93,6 %) [CHUA2009]. Par ailleurs, la TEP montrait une sensibilité (81,3 % à 83,3 %) significativement

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

supérieure à celle du bilan conventionnel classiquement réalisé (25 % à 33,3 %) dans trois études ($p < 0,05$), à savoir la radiographie pulmonaire associée à une échographie abdominale et une scintigraphie osseuse [LIU2007B] [CHUA2009] [NG2009A]. Les exactitudes diagnostiques étaient statistiquement supérieures à celles du bilan conventionnel pour Liu *et al.* (94,0 % vs 83,7 %, $p < 0,001$) et Chua *et al.* (96,2 % vs 85,9 %, $p = 0,008$) dans leurs études prospectives respectives [LIU2007B] [CHUA2009]. Une méta-analyse récente, incluant 1 069 patients issus de huit études (score QUADAS médian = 9 ; range 8-10), évaluait la sensibilité et la spécificité à 83 % ($Q = 19,35$, $p = 0,007$; $I^2 = 63,8\%$) et 97 % ($Q = 12,12$, $p = 0,1$; $I^2 = 42,2\%$) respectivement pour le diagnostic de lésion secondaire [CHANG2013]. Seule une série prospective portant sur 150 tumeurs nasopharyngées suggérait une meilleure sensibilité de l'IRM pour la stadification métastatique (77,8 % vs 72,2 %) sans différence statistiquement significative cependant ($p = 0,999$) [NG2009B]. Enfin, la mise en évidence par la TEP de métastases à distance a permis une modification de la prise en charge thérapeutique dans 12,9 % à 33 % des cas selon les séries [GORDIN2007] [YEN2005B] [LAW2011].

De la même manière que dans le cadre des carcinomes épidermoïdes, l'intérêt pronostique de l'examen TEP pré-thérapeutique a été montré dans plus de 20 études. La revue de la littérature de Huang *et al.* (14 études) et la méta-analyse de Lin *et al.* (11 études avec score ≥ 6 de l'échelle Newcastle-Ottawa à 9 points) ont ainsi révélé l'intérêt d'une quantification du métabolisme tumoral par paramètres statiques (SUVmax : $Q = 4,85$, $p = 0,56$; $I^2 = 0\%$) et volumétriques (MTV et TLG : $Q < 1$, $p > 0,05$; $I^2 = 0\%$) pour prédire la survie des patients atteints d'un UCNT. En revanche, aucune méthode et aucun seuil n'ont été validés [LIN2017] [HUANG2017].

Les études se référant à la mise en évidence de maladie résiduelle ou d'une récidive tumorale après traitement sont résumées dans le Tableau 13.

Selon différentes séries, les sensibilité et spécificité de la TEP pour la mise en évidence d'une maladie résiduelle post-thérapeutique variaient respectivement de 75 % à 100 % [CHAN2006A] [CHAN2006B] et de 77,1 % à 97,6 % [CHAN2006A] [COMORETTO2008] [WANG2011].

Dans la série rétrospective de Comoretto *et al.*, l'IRM était plus sensible que la TEP-TDM (96,4 % vs 82,1 %) pour la recherche d'un reliquat tumoral T alors que la TEP-TDM était plus sensible que l'IRM pour la mise en évidence d'une reprise évolutive ganglionnaire N (95,2 % vs 90,5 %), sans différence statistiquement significative [COMORETTO2008]. L'analyse conjointe de ces deux examens améliorait significativement la pertinence diagnostique. Par ailleurs, dans une série prospective de 128 tumeurs nasopharyngées, Ng *et al.* ne montraient pas de différence significative de performance diagnostique de la TEP et de l'IRM 3T pour caractériser la récidive locale [NG2010].

En revanche pour Chang *et al.*, la spécificité de la TEP était supérieure à celle de l'IRM pour la mise en évidence d'une récidive dans le cadre d'une surveillance systématique chez 34 patients asymptomatiques (83,3 % vs 75,0 %). Et dans une première méta-analyse de 21 études portant sur 1 813 patients atteints d'un carcinome indifférencié nasopharyngé, les sensibilité et spécificité de la

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

TEP (respectivement 95 % et 90 %) étaient significativement supérieures à celles de l'IRM (respectivement 78 % et 76 %) et de la TDM (respectivement 76 % et 59 %) pour le diagnostic de maladie résiduelle ou de récidive ($p < 0,01$) [LIU2007A]. Plus récemment, Wei *et al.*, dans une autre méta-analyse de 12 études (score QUADAS médian = 11, range 9-12), confirmaient la supériorité de la TEP-TDM par rapport à l'IRM (sensibilité de 90 % vs 77 % et spécificité de 93 % vs 76 %, $p = 0,019$) pour la mise en évidence de récidive ou maladie résiduelle locale [WEI2016].

Le délai idéal de réalisation de l'imagerie d'évaluation post-thérapeutique pour la recherche de maladie résiduelle ou de récidive était de 3 mois selon différents auteurs [YEN2005C] [COMORETTO2008] [LIU2007B], les remaniements post-radiques augmentant sensiblement le taux de faux positifs en cas de réalisation plus précoce [UZEL2013]. Dans ce cas, la valeur prédictive négative globale de l'examen TEP était excellente, variant de 90,9 % à 99,0 % [COMORETTO2008] [YEN2005C]. Enfin, dans une série de 25 lésions situées au niveau de la base du crâne, Yen *et al.* ont montré les limitations de l'examen dans cette indication du fait de la fixation physiologique cérébrale avoisinante [YEN2009].

Tableau 9 : Cancers du nasopharynx. Stadification au niveau patient.

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Modification PEC
[CHEN2006B] rétrospective	70	TEP	90,0 %	72,0 %	81,8 %	83,9 %	82,6 %	
		TDM	72,4 %	75,7 %	79,6 %	66,7 %	73,3 %	
		TEP-TDM	96,0 %	94,4 %	96,0 %	94,4 %	95,4 %*	
[GORDIN2007] rétrospective	33	TEP	92 %	65 %	76 %	96 %	80 %	
		TDM	92 %	15 %	60 %	60 %	60 %	33 %
		TEP-TDM	92 %	90 %	90 %	90 %	91 %*	

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; PEC : prise en charge ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitométrie ; * significativité statistique.

Tableau 10 : Cancers du nasopharynx. Stadification au niveau lésion T.

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact
[YEN2005A] prospective	84	TEP	100 %			100 %	
		IRM	100 %			100 %	
[CHEN2006B] rétrospective	20	TEP	75 %		100 %		
		TDM	75 %		100 %		
		TEP-TDM	90 %		100 %		

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 11 : Cancers du nasopharynx. Stadification au niveau ganglionnaire N

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact
[YEN2005A] prospective	84	TEP	96,6 %	94,9 %			95,8 %
		IRM	90,5 %	91,1 %			90,8 %
[CHEN2006B] rétrospective	20	TEP	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
		TDM	89,5 %	100 %	100 %	33,3 %	90,0 %
		TEP-TDM	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
[SHEN2014] méta-analyse	7 études	TEP	90 %	92 %			
		TEP-TDM					

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitometrie ; IRM : imagerie par résonnance magnétique

Tableau 12 : Cancers du nasopharynx. Stadification au niveau métastatique M

Références	n	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact	Modification PEC
[CHANG2005] prospective	95	TEP	100%	90,1%	63,6%	100%	91,6%	
[YEN2005B] prospective	118	TEP	100 %	86 %				12,9 %
[CHEN2006B] rétrospective	20	TEP	100 %	94,4 %	66,7 %	100 %	95 %	
		TDM	100 %	94,4 %	66,7 %	100 %	95 %	
		TEP-TDM	100 %	94,4 %	66,7 %	100 %	95 %	
[LIU2006] prospective	202	TEP	70,0 %*	98,8 %			94,6 %	
		TEMP (os)	36,7 %	97,7 %			88,6 %	
[LIU2007B] prospective	300	TEP	82,0 %*	97,1 %			94,0 %*	
		BC	32,8 %	96,7 %			83,7 %	
[CHUA2009] prospective	78	TEP	83,3 %*	94,4 %	55,6 %	98,6 %	93,6 %	
		TEP-TDM	83,3 %	97,2 %	71,4 %	98,6 %	96,2 %*	
		BC	33,3 %	90,3 %	22,2 %	94,2 %	85,9 %	
[NG2009A] prospective	111	TEP-TDM	81,3 %*	96,8 %	81,3 %	96,8 %	94,6 %*	
		BC	25,0 %	98,9 %	80,0 %	88,7 %	88,3 %	
[NG2009B] prospective	150	TEP-TDM	72,2 %	97,7 %	81,3 %	96,3 %	94,7 %	
		IRM	77,8 %	98,5 %	87,5 %	97,0 %	96,0 %	
[LAW2011] rétrospective	48	TEP-TDM						25 %
[CHANG2013] méta-analyse	1 079 (8 études)	TEP TEP-TDM	83 %	97 %				
[YANG2014] rétrospective	35	TEP-TDM	60,0 %	100 %			89,2 %	
		TEMP-TDM (os)	66,7 %	85,0 %			77,1 %	
[SHEN2014] méta-analyse	13 études	TEP TEP-TDM	87 %	96 %				

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; PEC : prise en charge ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitometrie ; TEMP : tomoscintigraphie par émission monophotonique ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; BC : bilan conventionnel (radio pulmonaire, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Tableau 13 : Cancers du nasopharynx. Diagnostic de résiduelle/récidive

Références	n	Délai	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact
[YEN2005C] rétrospective	64	3-70 mois	TEP	92 %	90 %	90 %	91 %	92 %
[CHAN2006A] rétrospective	71 (III) 60 (IV)		TEP	100 % 91,7 %	95,7 % 97,6 %			95,8 % 97,2 %
	112 (SUR)		TEP	75,0 %	94,4 %	33,3 %	99,0 %	93,8 %
[CHAN2006B] rétrospective	34 (RS)		IRM	75,0 %	89,8 %	21,4 %	99,0 %	89,3 %
			TEP	95,5 %	83,3 %	91,3 %	90,9 %	91,2 %
			IRM	95,5 %	75,0 %	87,5 %	90,0 %	88,2 %
[LIU2007A] méta-analyse	1 813 (21 études)		TEP	95 %*	90 %*			
			TDM	76 %	59 %			
			IRM	78 %	76 %			
	63 (T)		TEP-TDM	82,1 %	88,6 %	85,2 %	86,1 %	85,7 %
[COMORETTO2008] rétrospective	63 (N)	2-14 mois	IRM	96,4 %	88,6 %	87,1 %	96,9 %	92,1 %
			TEP-TDM	95,2 %	97,6 %	95,2 %	97,6 %	96,8 %
			IRM	90,5 %	90,5 %	82,6 %	95,0 %	90,5 %
[YEN2009] rétrospective	27 (base crâne)	4-181 mois	TEP-TDM	86,7 %	75,0 %	81,3 %	81,8 %	81,5 %
[NG2010] prospective	179		TEP-TDM	87,3 %	90,3 %			92,4 %
			IRM	90,9 %	91,1 %			92,9 %
[WANG2011]	245		TEP	81,8 %	77,1 %			79,2 %
[UZEL2013] rétrospective	46	Med = 3,5 mois	TEP-TDM	91 %	81 %	64 %	96 %	
[WEI2016] méta-analyse	12 études		TEP-TDM	90 %	93 %*			
			IRM	77 %	76 %			

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ;
 IRM : imagerie par résonnance magnétique ; TDM : tomodensitométrie ; TEP : tomographie par émission de positons ;
 SUR : surveillance ; REC : récidive ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Concernant le staging, les performances de la TEP au FDG et de l'IRM semblent complémentaires pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire (IRM plus sensible pour le territoire rétro-pharyngé et TEP pour les aires latéro-cervicales). Pour la recherche de métastases à distance, deux méta-analyses montrent que la TEP au FDG présente une excellente performance diagnostique, supérieure à celle du bilan d'imagerie classique associant l'échographie hépatique, la radiographie pulmonaire et la scintigraphie osseuse et soulignent son impact sur la prise en charge thérapeutique (niveau de preuve B1).

Concernant l'évaluation thérapeutique (recherche de maladie résiduelle) et le diagnostic de récidive, deux méta-analyses montrent la supériorité de la TEP au FDG par rapport à la TDM ou l'IRM. Plusieurs études s'accordent à dire que l'examen doit être réalisé dans un délai minimum de 3 mois après radiochimiothérapie (niveau de preuve B1).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension initial des carcinomes indifférenciés du nasopharynx.

La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récidive.

La TEP au FDG peut être proposée pour la mise en évidence d'une éventuelle maladie résiduelle.

4.1.7. Tumeurs des glandes salivaires

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Hadiprodjo *et al.* ont suggéré un intérêt supérieur de l'utilisation de paramètres volumétriques en TEP au FDG pour le diagnostic différentiel bénin/malin des tumeurs salivaires. En effet, dans leur série rétrospective de 49 lésions, ils ont montré que le volume métabolique tumoral (MTV) et la glycolyse lésionnelle totale (TLG) médians des tumeurs malignes ($MTV = 6,4 \text{ mL}$ et $TLG = 67,9 \text{ g}$) étaient significativement supérieurs ($p = 0,003$ et $p = 0,002$ respectivement) à ceux des lésions bénignes [HADIPRODJO2012], avec un intérêt supérieur à celui de la SUVmax. Par ailleurs, Ryu *et al.* ont montré que le MTV et la TLG mesurés lors du bilan initial étaient des facteurs pronostiques indépendants de la maladie [RYU2013]. Plus récemment, Kim *et al.* suggéraient dans une étude rétrospective portant sur 46 patients que les paramètres d'hétérogénéité tumorale en TEP pouvaient aider au diagnostic de malignité des tumeurs des glandes parotides [KIM2016].

Concernant la stadification tumorale, seules trois séries rétrospectives ont étudié les performances de la TEP pour l'extension locorégionale des cancers des glandes salivaires en la comparant à l'imagerie conventionnelle.

Concernant le T (Tableau 14), les sensibilités de détection des tumeurs varient de 91,2 % à 100 % pour la TEP au FDG versus 79,4 % à 94,4 % pour la TDM dans les études de Roh *et al.* et Kim *et al.* [ROH2007B] [KIM2012].

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Concernant le N (Tableau 15), les sensibilités et spécificités pour la caractérisation de l'atteinte ganglionnaire au niveau « patient » variaient respectivement de 92,0 % à 93,3 % et de 84,6 % à 93,0 % versus 80 % à 83 % et 76,9 % à 97,0 % pour la TDM et/ou l'IRM. Les différences de sensibilité devenaient significatives ($p < 0,05$) lorsqu'il était considéré l'atteinte au niveau « lésion », avec des valeurs de 76,1 % à 96,0 % pour la TEP au FDG versus 39,1 % à 56,1 % pour l'imagerie conventionnelle, suggérant un possible impact sur la prise en charge thérapeutique (étendue du curage ganglionnaire et/ou planning de radiothérapie) [ROH2007B] [KIM2012] [KIM2013B].

Tableau 14 : Cancers des glandes salivaires. Stadification au niveau lésion T

Références	n	Techniques	Se	VP	FN
[ROH2007B] rérospectif	34	TEP	91,2 %	31	3
		TDM	79,4 %	27	7
[KIM2012] rérospectif	18	TEP-TDM	100 %		
		TDM	94,4 %		

Se : sensibilité ; VP : vrais positifs; FN : faux négatifs ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitométrie.

Tableau 15 : Cancers des glandes salivaires. Stadification au niveau ganglionnaire N

Références	n	Niveau	Techniques	Se	Sp	VPP	VPN	Exact
[ROH2007B] rérospectif	34	Patient	TEP	93,3 %	84,6 %	87,5 %	91,7 %	89,3 %
			TDM	80,0 %	76,9 %	80,0 %	76,9 %	78,6 %
	73	Lésions	TEP	80,5 %*	89,5 %	80,5 %	89,5 %	86,3 %
			TDM	56,1 %	92,1 %	79,3 %	79,5 %	79,5 %
[KIM2012] rérospectif	73	Lésions	TEP	76,1 %*	96,3 %	97,2 %	70,3 %	
			TDM	39,1 %	92,6 %	90,0 %	47,2 %	
	54	Patient	TEP-TDM	92 %	93 %			
		Lésions	IC	83 %	97 %			
			TEP-TDM	96 %*			92 %	
			IC	54 %			83 %	

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Exact : exactitude ; TEP : tomographie par émission de positons ; TDM : tomodensitométrie ; IC : imagerie conventionnelle ; * significativité statistique.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Les données de la littérature sont limitées mais de nouveaux paramètres TEP semblent utiles pour différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes et seraient ainsi plus pertinents que la SUVmax (niveau de preuve C).

L'examen TEP au FDG semble intéressant pour le staging N des cancers des glandes salivaires (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour la caractérisation d'une tumeur des glandes salivaires.

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée pour le bilan d'extension des cancers des glandes salivaires.

4.1.8. Tumeurs malignes nasosinusniennes

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Dans une série rétrospective de 51 patients présentant une tumeur naso-sinusienne, publiée par Ramakrishnan *et al.*, la TEP présentait une sensibilité de 94 % pour la mise en évidence de la lésion primitive avec un taux de faux négatifs de 6 %. L'examen permettait par ailleurs la mise en évidence de métastases à distance dans 16/51 cas (31 %) [RAMAKRISHNAN2013]. Ces bonnes performances diagnostiques étaient confirmées par Lamarre *et al.* dans leur cohorte de 31 tumeurs naso-sinusniennes (sensibilité et spécificité de 100 % pour 13 examens de staging) [LAMARRE2012]. Dans cette même étude, les sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative pour la mise en évidence de maladie résiduelle ou de récidive lors du suivi (64 examens TEP) étaient respectivement de 77 %, 84 %, 56 % et 93 %. L'intérêt de la TEP dans le cadre du bilan d'extension ou de l'évaluation thérapeutique des tumeurs naso-sinusniennes avait par ailleurs été suggéré par Wild *et al.* dans une série de 21 lésions tumorales ; l'examen permettait ainsi une modification de la prise en charge thérapeutique dans 34 % des cas après la découverte d'une atteinte ganglionnaire (3/9 cas au bilan initial), de métastases à distance (2/9 cas en staging et 7/17 cas en suivi) et d'une lésion synchrone [WILD2006].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Les rares données rapportées de la littérature montrent des performances diagnostiques intéressantes de la TEP au FDG pour la détection, le bilan d'extension et l'évaluation thérapeutique des tumeurs naso-sinusniennes (niveau de preuve C).

Compte tenu des performances démontrées de la TEP au FDG pour l'extension métastatique de carcinomes épidermoïdes des VADS et compte tenu du fort risque de métastases à distance de ce type histologique du sinus maxillaire (au contraire des adénocarcinomes de l'éthmoïde), la TEP au

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

FDG pourrait être utile au vue des conséquences des chirurgies à visée curative (niveau de preuve D).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour la caractérisation d'une tumeur naso-sinusienne et le bilan d'extension des cancers naso-sinusiens.

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être néanmoins proposée pour l'exploration des formes épidermoïdes du sinus maxillaire pour discuter une chirurgie curative majeure, dans les formes localement avancées à fort risque métastatique.

4.1.9. Références bibliographiques

[ABGRAL2009] Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianowski R, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50(1):24-9.

[ABGRAL2012] Abgral R, Le Roux PY, Keromnes N, Rousset J, Valette G, Gouders D, et al. Early prediction of survival following induction chemotherapy with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) using FDG PET/CT imaging in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2012;39(12):1839-47.

[ABGRAL2013] Abgral R, Le Roux PY, Rousset J, Querellou S, Valette G, Nowak E, et al. Prognostic value of dual-time-point 18F-FDG PET-CT imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nuclear Medicine Communications* 2013;34(6):551-6.

[ABGRAL2014] Abgral R, Keromnes N, Robin P, Le Roux PY, Bourhis D, Palard X, et al. Prognostic value of volumetric parameters measured by 18F-FDG PET/CT in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2014;41(4):659-67.

[ABGRAL2016] Abgral R, Valette G, Robin P, Rousset J, Keromnes N, Le Roux PY, et al. Prognostic evaluation of percentage variation of metabolic tumor burden calculated by dual-phase (18) FDG PET-CT imaging in patients with head and neck cancer. *Head & Neck* 2016 Apr;38 Suppl 1:E600-6.

[ADKINS2014] Adkins D, Ley J, Dehdashti F, Siegel MJ, Wildes TM, Michel L, et al. A prospective trial comparing FDG-PET/CT and CT to assess tumor response to cetuximab in patients with incurable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Medicine* 2014;3(6):1493-501.

[ALIBRAHEEM2009] Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG-PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *Journal of Oncology* 2009;2009:208725.

[ANDRADE2006] Andrade RS, Heron DE, Degirmenci B, Filho PA, Branstetter BF, Seethala RR, et al. Posttreatment assessment of response using FDG-PET/CT for patients treated with definitive radiation therapy for head and neck cancers. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006;65(5):1315-22.

[BERTA2014] Berta E, Atallah I, Reyt E, Boyer E, Karkas A, Righini CA. The role of tonsillectomy in the initial diagnostic work-up of head and neck squamous cell carcinoma of unknown primary. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head & Neck Diseases* 2014;131(5):305-8.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[BRKOVICH2006] Brkovich VS, Miller FR, Karnad AB, Hussey DH, McGuff HS, Otto RA. The role of positron emission tomography scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2006;116(6):855-8.

[CACICEDO2015] Cacicero J, Fernandez I, Del HO, Dolado A, Gomez-Suarez J, Hortelano E, et al. Should PET/CT be implemented in the routine imaging work-up of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma? A prospective analysis. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2015;42(9):1378-89.

[CASTELLI2016] Castelli J, De BB, Depersinge A, Simon A, Devillers A, Roman JG, et al. Overview of the predictive value of quantitative ¹⁸ FDG PET in head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2016;108:40-51.

[CEULEMANS2011] Ceulemans G, Voordeckers M, Farrag A, Verdries D, Storme G, Everaert H. Can ¹⁸-FDG-PET during radiotherapy replace post-therapy scanning for detection/demonstration of tumor response in head-and-neck cancer? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81(4):938-42.

[CHAN2006A] Chan SC, Yen TC, Ng SH, Lin CY, Wang HM, Liao CT, et al. Differential roles of ¹⁸F-FDG PET in patients with locoregional advanced nasopharyngeal carcinoma after primary curative therapy: response evaluation and impact on management. *Journal of Nuclear Medicine* 2006;47(9):1447-54.

[CHAN2006B] Chan SC, Ng SH, Chang JT, Lin CY, Chen YC, Chang YC, et al. Advantages and pitfalls of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting locally residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma: comparison with magnetic resonance imaging. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2006;33(9):1032-40.

[CHAN2011] Chan SC, Wang HM, Yen TC, Lin CY, Chin SC, Liao CT, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT and 3.0-T whole-body MRI for the detection of distant metastases and second primary tumours in patients with untreated oropharyngeal/hypopharyngeal carcinoma: a comparative study. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2011;38(9):1607-19.

[CHANG2005] Chang JT, Chan SC, Yen TC, Liao CT, Lin CY, Lin KJ, et al. Nasopharyngeal carcinoma staging by (¹⁸)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;62(2):501-7. *Journal of Nuclear Medicine* 2006;47(9):1447-54.

[CHANG2013] Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. Accuracy of whole-body FDG-PET and FDG-PET/CT in M staging of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology* 2013;82(2):366-73.

[CHAPUT2018] Chaput A, Robin P, Podeur F, Ollivier M, Keromnes N, Tissot V, et al. Diagnostic performance of ¹⁸fluorodesoxyglucose positron emission/computed tomography and magnetic resonance imaging in detecting T1-T2 head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2018;128(2):378-85.

[CHEN2006A] Chen AY, Vilaseca I, Hudgins PA, Schuster D, Halkar R. PET-CT vs contrast-enhanced CT: what is the role for each after chemoradiation for advanced oropharyngeal cancer? *Head & Neck* 2006;28(6):487-95.

[CHEN2006B] Chen YK, Su CT, Ding HJ, Chi KH, Liang JA, Shen YY, et al. Clinical usefulness of fused PET/CT compared with PET alone or CT alone in nasopharyngeal carcinoma patients. *Anticancer Research* 2006;26(2B):1471-7.

[CHEN2014] Chen SW, Hsieh TC, Yen KY, Yang SN, Wang YC, Chien CR, et al. Interim FDG PET/CT for predicting the outcome in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2014;124(12):2732-8.

[CHO2009] Cho AH, Shah S, Ampil F, Bhartur S, Nathan CO. N2 disease in patients with head and neck squamous cell cancer treated with chemoradiotherapy: is there a role for posttreatment neck dissection? *Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2009;135(11):1112-8.

[CHUA2009] Chua ML, Ong SC, Wee JT, Ng DC, Gao F, Tan TW, et al. Comparison of 4 modalities for distant metastasis staging in endemic nasopharyngeal carcinoma. *Head & Neck* 2009;31(3):346-54.

[CHUN2016] Chun BJ, Yoo I, Joo YH, Nam IC, Cho JH, Kim CS, et al. Efficacy of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/CT imaging for extracapsular spread of laryngeal squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2016;38(2):290-3.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[CIANCHETTI2009] Cianchetti M, Mancuso AA, Amdur RJ, Werning JW, Kirwan J, Morris CG, et al. Diagnostic evaluation of squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes from an unknown head and neck primary site. *Laryngoscope*. 2009;119(12):2348-54.

[COMORETTO2008] Comoretto M, Balestreri L, Borsatti E, Cimitan M, Franchin G, Lise M. Detection and restaging of residual and/or recurrent nasopharyngeal carcinoma after chemotherapy and radiation therapy: comparison of MR imaging and FDG PET/CT. *Radiology* 2008;249(1):203-11.

[CONNELL2007] Connell CA, Corry J, Milner AD, Hogg A, Hicks RJ, Rischin D, et al. Clinical impact of, and prognostic stratification by, F-18 FDG PET/CT in head and neck mucosal squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2007;29(11):986-95.

[DAMMAN2005] Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen CD, Hoffman J, et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *American Journal of Roentgenology* 2005;184(4):1326-31.

[DANDEKAR2011] Dandekar MR, Kannan S, Rangarajan V, Purandare NC, Chaukar DA, Deshmukh A, et al. Utility of PET in unknown primary with cervical metastasis: a retrospective study. *Indian Journal of Cancer* 2011;48(2):181-6.

[DEBREE2016] de Bree R, van der Putten L, van Tinteren H, Wedman J, Oyen WJ, Janssen LM, et al. Effectiveness of an (18)F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: The RELAPS multicenter randomized trial. *Radiotherapy & Oncology* 2016;118(2):251-6.

[DONG2008] Dong MJ, Zhao K, Lin XT, Zhao J, Ruan LX, Liu ZF. Role of fluorodeoxyglucose-PET vs fluorodeoxyglucose-PET/computed tomography in detection of unknown primary tumor: a meta-analysis of the literature. *Nuclear Medicine Communications* 2008;29(9):791-802.

[ESCOTT2013] Escott EJ. Role of positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in head and neck cancer. *Radiologic Clinics of North America* 2013;51(5):881-93.

[EVANGELISTA2014] Evangelista L, Cervino AR, Chondrogiannis S, Marzola MC, Maffione AM, Colletti PM, et al. Comparison between anatomical cross-sectional imaging and 18F-FDG PET/CT in the staging, restaging, treatment response, and long-term surveillance of squamous cell head and neck cancer: a systematic literature overview. *Nuclear Medicine Communications* 2014;35(2):123-34.

[FAHKRY2007] Fakhry N, Lussato D, Jacob T, Giorgi R, Giovanni A, Zanaret M. Comparison between PET and PET/CT in recurrent head and neck cancer and clinical implications. *European Archives of Oto-rhino-laryngology* 2007;264(5):531-8.

[FARRAG2010] Farrag A, Ceulemans G, Voordeckers M, Everaert H, Storme G. Can 18F-FDG-PET response during radiotherapy be used as a predictive factor for the outcome of head and neck cancer patients? *Nuclear Medicine Communications* 2010;31(6):495-501.

[FLEMING2007] Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2007;117(7):1173-9.

[FOGH2012] Fogh SE, Kubicek GJ, Champ C, Intenzo C, Axelrod R, Keane WM, et al. Value of fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography for detecting metastatic lesions in head and neck cancer. *American Journal of Clinical Oncology* 2012;35(4):311-5.

[FREUDENBERG2005] Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W, Gutzeit A, Rosenbaum SJ, et al. Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose - positron emission tomography / computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary. *Medical Principles & Practice* 2005;14:155-60.

[GAVID2015] Gavid M, Prevot-Biot N, Timoschenko A, Gallet P, Martin C, Prades JM. [18F]-FDG PET-CT prediction of response to induction chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: preliminary findings. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head & Neck Diseases* 2015;132(1):3-7.

[GHANOONI2011] Ghanooni R, Delpierre I, Magremanne M, Vervaet C, Dumarey N, Remmelink M, et al. 18F-FDG PET/CT and MRI in the follow-up of head and neck squamous cell carcinoma. *Contrast Media & Molecular Imaging* 2011;6(4):260-6.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[GOERRES2004] Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, von Schulthess GK, Schmid S, et al. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2004;130(1):105-9.

[GOERRES2008] Goerres GW, Schuknecht B, Schmid DT, Stoeckli SJ, Hany TF. Positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of head and neck cancer: comparison with positron emission tomography read together with contrast-enhanced computed tomography. Clinical Imaging 2008;32(6):431-7.

[GORDIN2006] Gordin A, Daitzchman M, Dowek I, Yefremov N, Golz A, Keidar Z, et al. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the larynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management. Laryngoscope 2006;116(2):273-8.

[GORDIN2007] Gordin A, Golz A, Daitzchman M, Keidar Z, Bar-Shalom R, Kuten A, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the nasopharynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2007;68(2):370-6.

[GOSHEN2005] Goshen E, Yahalom R, Talmi YP, Rotenberg G, Oksman Y, Zwas ST. The role of gamma-PET in the evaluation of patients with recurrent squamous cell cancer of the head and neck. International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery 2005;34(4):386-90.

[GOURIN2008] Gourin CG, Watts TL, Williams HT, Patel VS, Bilodeau PA, Coleman TA. Identification of distant metastases with positron-emission tomography-computed tomography in patients with previously untreated head and neck cancer. Laryngoscope. 2008;118(4):671-5.

[GOURIN2009] Gourin CG, Boyce BJ, Williams HT, Herdman AV, Bilodeau PA, Coleman TA. Revisiting the role of positron-emission tomography/computed tomography in determining the need for planned neck dissection following chemoradiation for advanced head and neck cancer. Laryngoscope 2009;119(11):2150-5.

[GU2010] Gu DH, Yoon DY, Park CH, Chang SK, Lim KJ, Seo YL, et al. CT, MR, (18)F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinomas of the oral cavity. Acta Radiologica 2010;51(10):1111-9.

[GUPTA2011] Gupta T, Master Z, Kannan S, Agarwal JP, Ghosh-Laskar S, Rangarajan V, et al. Diagnostic performance of post-treatment FDG PET or FDG PET/CT imaging in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2011;38(11):2083-95.

[GUTZEIT2005] Gutzeit A, Antoch G, Kühl H, Egelhof T, Fischer M, Hauth E, et al. Unknown primary tumors: detection with dual modality PET/CT. initial experience. Radiology. 2005 Jan; 234: 227-34.

[HADIPRODJO2012] Hadiprodjo D, Ryan T, Truong MT, Mercier G, Subramaniam RM. Parotid gland tumors: preliminary data for the value of FDG PET/CT diagnostic parameters. American Journal of Roentgenology 2012;198(2):W185-W190.

[HAERLE2011A] Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, Hany TF, Stoeckli SJ. The value of (18)F-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncology 2011;47(7):653-9.

[HAERLE2011B] Haerle SK, Strobel K, Ahmad N, Soltermann A, Schmid DT, Stoeckli SJ. Contrast-enhanced 8F-FDG-PET/CT for the assessment of necrotic lymph node metastases. Head & Neck 2011;33(3):324-9.

[HALPERN2007] Halpern BS, Yeom K, Fueger BJ, Lufkin RB, Czernin J, Allen-Auerbach M. Evaluation of suspected local recurrence in head and neck cancer: a comparison between PET and PET/CT for biopsy proven lesions. European Journal of Radiology 2007;62(2):199-204.

[HENTSCHEL2011] Hentschel M, Appold S, Schreiber A, Abolmaali N, Abramuk A, Dörr W, et al. Early FDG PET at 10 or 20 Gy under chemoradiotherapy is prognostic for locoregional control and overall survival in patients with head and neck cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2011;38(7):1203-11.

[HO2013] Ho AS, Tsao GJ, Chen FW, Shen T, Kaplan MJ, Colevas AD, et al. Impact of positron emission tomography/computed tomography surveillance at 12 and 24 months for detecting head and neck cancer recurrence. Cancer 2013;119(7):1349-56.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[HONG2014] Hong HR, Jin S, Koo HJ, Roh JL, Kim JS, Cho KJ, et al. Clinical values of (18) F-FDG PET/CT in oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MRI. *Journal of Surgical Oncology* 2014;110(6):696-701.

[HORIUCHI2008] Horiuchi C, Taguchi T, Yoshida T, Nishimura G, Kawakami M, Tanigaki Y, et al. Early assessment of clinical response to concurrent chemoradiotherapy in head and neck carcinoma using fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography. *Auris Nasus Larynx* 2008;35(1):103-8.

[HOSHIKAWA2009] Hoshikawa H, Mitani T, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Ohkawa M, Mori N. Evaluation of the therapeutic effects and recurrence for head and neck cancer after chemoradiotherapy by FDG-PET. *Auris Nasus Larynx* 2009;36(2):192-8.

[HUANG2011] Huang SH, Chien CY, Lin WC, Fang FM, Wang PW, Lui CC, et al. A comparative study of fused FDG PET/MRI, PET/CT, MRI, and CT imaging for assessing surrounding tissue invasion of advanced buccal squamous cell carcinoma. *Clinical Nuclear Medicine* 2011;36(7):518-25.

[HUANG2017] Huang Y, Feng M, He Q, Yin J, Xu P, Jiang Q, et al. Prognostic value of pretreatment 18F-FDG PET-CT for nasopharyngeal carcinoma patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(17):e6721.

[INOHARA2009] Inohara H, Enomoto K, Tomiyama Y, Yoshii T, Osaki Y, Higuchi I, et al. The role of CT and 18F-FDG PET in managing the neck in node-positive head and neck cancer after chemoradiotherapy. *Acta Oto-Laryngologica* 2009 Aug;129(8):893-9.

[ISLES2008] Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clinical Otolaryngology* 2008;33(3):210-22.

[ITO2010] Ito K, Yokoyama J, Kubota K, Morooka M. Comparison of 18F-FDG and 11C-choline PET/CT for detecting recurrences in patients with nonsquamous cell head and neck malignancies. *Nuclear Medicine Communications* 2010;31(11):931-7.

[IYER2010] Iyer NG, Clark JR, Singham S, Zhu J. Role of pretreatment 18FDG-PET/CT in surgical decision-making for head and neck cancers. *Head & Neck* 2010;32(9):1202-8.

[JEONG2007] Jeong HS, Baek CH, Son YI, Ki Chung M, Kyung Lee D, Young Choi J, et al. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head & Neck* 2007;29(3):203-10.

[JOHANSEN2008] Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, et al. Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head & Neck* 2008;30(4):471-8.

[JOO2014] Joo YH, Yoo IR, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim CS, et al. The value of preoperative 18F-FDG PET/CT for the assessing contralateral neck in head and neck cancer patients with unilateral node metastasis (N1-3). *Clinical Otolaryngology* 2014;39(6):338-44.

[KANDA2013] Kanda T, Kitajima K, Suenaga Y, Konishi J, Sasaki R, Morimoto K, et al. Value of retrospective image fusion of 8F-FDG PET and MRI for preoperative staging of head and neck cancer: comparison with PET/CT and contrast-enhanced neck MRI. *European Journal of Radiology* 2013;82(11):2005-10.

[KAO2009] Kao J, Vu HL, Genden EM, Mocherla B, Park EE, Packer S, et al. The diagnostic and prognostic utility of positron emission tomography/computed tomography-based follow-up after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer* 2009;115(19):4586-94.

[KELLER2011] Keller F, Psychogios G, Linke R, Lell M, Kuwert T, Iro H, Zenk J. Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head & Neck* 2011;33(11):1569-75.

[KIKUCHI2013] Kikuchi M, Nakamoto Y, Shinohara S, Fujiwara K, Yamazaki H, Kanazawa Y, et al. Early evaluation of neoadjuvant chemotherapy response using FDG-PET/CT predicts survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology* 2013;18(3):402-10.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[KIM2007A] Kim MR, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative staging of squamous cell carcinoma of the oropharynx. European Journal of Surgical Oncology 2007;33(5):633-8.

[KIM2007B] Kim SY, Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Choi SH, et al. Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. Annals of Oncology 2007;18(10):1698-703.

[KIM2007C] Kim SY, Lee SW, Nam SY, Im KC, Kim JS, Oh SJ, et al. The feasibility of 18F-FDG PET scans 1 month after completing radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck. Journal of Nuclear Medicine 2007;48(3):373-8.

[KIM2011A] Kim SY, Kim JS, Doo H, Lee H, Lee JH, Cho KJ, et al. Combined [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography for detecting contralateral neck metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncology 2011;47(5):376-80.

[KIM2011B] Kim SY, Kim JS, Yi JS, Lee JH, Choi SH, Nam SY, et al. Evaluation of 18F-FDG PET/CT and CT/MRI with histopathologic correlation in patients undergoing salvage surgery for head and neck squamous cell carcinoma. Annals of Surgical Oncology 2011;18(9):2579-84.

[KIM2012] Kim JY, Lee SW, Kim JS, Kim SY, Nam SY, Choi SH, et al. Diagnostic value of neck node status using 18F-FDG PET for salivary duct carcinoma of the major salivary glands. Journal of Nuclear Medicine 2012;53(6):881-6.

[KIM2013A] Kim JW, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. (18)F-FDG PET/CT surveillance at 3-6 and 12 months for detection of recurrence and second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma. British Journal of Cancer 2013;109(12):2973-9.

[KIM2013B] Kim JY, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for detecting neck metastasis in patients with salivary gland carcinomas: preoperative planning for necessity and extent of neck dissection. Annals of Surgical Oncology 2013;20(3):899-905.

[KIM2016] Kim BS, Kim SJ, Pak K. Diagnostic value of metabolic heterogeneity as a reliable parameter for differentiating malignant parotid gland tumors. Annals of Nuclear Medicine 2016;30(5):346-54.

[KING2008] King AD, Ma BB, Yau YY, Zee B, Leung SF, Wong JK, Kam MK, Ahuja AT, Chan AT. The impact of 18F-FDG PET/CT on assessment of nasopharyngeal carcinoma at diagnosis. The British Journal of Radiology 2008;81:291-298.

[KITAJIMA2015] Kitajima K, Suenaga Y, Sugimura K. Present and future role of FDG-PET/CT imaging in the management of head and neck carcinoma. Japanese Journal of Radiology 2015;33(12):776-89.

[KONDO2012] Kondo N, Tsukuda M, Nishimura G. Diagnostic sensitivity of 8fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detecting synchronous multiple primary cancers in head and neck cancer patients. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2012;269(5):1503-7.

[KOSHKAREVA2014] Koshkareva Y, Branstetter BF 4th, Gaughan JP, Ferris RL. Predictive accuracy of first post-treatment PET/CT in HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. Predictive accuracy of first post-treatment PET/CT in HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma Laryngoscope 2014;124(8):1843-7.

[KOSTAKOGLU2013] Kostakoglu L, Fardanesh R, Posner M, Som P, Rao S, Park E, et al. Early detection of recurrent disease by FDG-PET/CT leads to management changes in patients with squamous cell cancer of the head and neck. Oncologist 2013;18(10):1108-17.

[KRABBE2008] Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruim J, van der Laan BF, van der Wal JE, Gravendeel JP, et al. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer. Value for confirmation of NO neck and detection of occult metastases. Oral Oncology 2008;44(1):31-6.

[KRABBE2009] Krabbe CA, Pruim J, van der Laan BF, Rödiger LA, Roodenburg JL. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison with chest radiography and chest CT. Oral Oncology 2009;45(3):234-40.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[KRABBE2009A] Krabbe CA, Pruim J, Dijkstra PU, Balink H, van der Laan BF, de Visscher JG, et al. 18F-FDG PET as a routine posttreatment surveillance tool in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective study. *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50(12):1940-7.

[KRABBE2011] Krabbe CA, Balink H, Roodenburg JL, Dol J, de Visscher JG. Performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT in the staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2011;40(11):1263-70.

[KUBIESSA2014] Kubiessa K, Purz S, Gawlitzka M, Kuhn A, Fuchs J, Steinhoff KG, et al. Initial clinical results of simultaneous 18F-FDG PET/MRI in comparison to 18F-FDG PET/CT in patients with head and neck cancer. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2014;41(4):639-48.

[KUBOTA2004] Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, Ono S, Qureshy A, Itoh M, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2004;31(4):590-5.

[KUHN2014] Kuhn FP, Hullner M, Mader CE, Kastrinidis N, Huber GF, von Schulthess GK, et al. Contrast-enhanced PET/MR imaging vs contrast-enhanced PET/CT in head and neck cancer: how much MR information is needed? *Journal of Nuclear Medicine* 2014;55(4):551-8.

[KYZAS2008] Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JP. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2008;100(10):712-20.

[LAMARRE2012] Lamarre ED, Batra PS, Lorenz RR, Citardi MJ, Adelstein DJ, Srinivas SM, et al. Role of positron emission tomography in management of sinonasal neoplasms--a single institution's experience. *American Journal of Otolaryngology* 2012;33(3):289-95.

[LAW2011] Law A, Peters LJ, Dutu G, Rischin D, Lau E, Drummond E, et al. The utility of PET/CT in staging and assessment of treatment response of nasopharyngeal cancer. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology* 2011;55(2):199-205.

[LEE2007] Lee JC, Kim JS, Lee JH, Nam SY, Choi SH, Lee SW, et al. F-18 FDG-PET as a routine surveillance tool for the detection of recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2007;43(7):686-92.

[LEE2014] Lee HS, Kim JS, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Clinical values for abnormal 18F-FDG uptake in the head and neck region of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *European Journal of Radiology* 2014;83(8):1455-60.

[LEE2015A] Lee HJ, Kim J, Woo HY, Kang WJ, Lee JH, Koh YW. 18F-FDG PET-CT as a supplement to CT/MRI for detection of nodal metastasis in hypopharyngeal SCC with palpably negative neck. *Laryngoscope* 2015;125(7):1607-12.

[LEE2015B] Lee JR, Choi YJ, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, et al. Preoperative Contrast-Enhanced CT Vs 18F-FDG PET/CT Evaluation and the Prognostic Value of Extranodal Extension for Surgical Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology* 2015;22:Suppl-7.

[LIM2016] Lim RS, Ramdave S, Beech P, Billah B, Karim MN, Smith JA, et al. Utility of SUVmax on 18F-FDG PET in detecting cervical nodal metastases. *Cancer Imaging* 2016;16(1):39.

[LIN2017] Lin J, Xie G, Liao G, Wang B, Yan M, Li H, et al. Prognostic value of 18F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017;8(20):33884-33896.

[LIU2006] Liu FY, Chang JT, Wang HM, Liao CT, Kang CJ, Ng SH, et al. [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is more sensitive than skeletal scintigraphy for detecting bone metastasis in endemic nasopharyngeal carcinoma at initial staging. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(4):599-604.

[LIU2007A] Liu T, Xu W, Yan WL, Ye M, Bai YR, Huang G, et al. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best ? *Radiotherapy & Oncology* 2007;85(3):327-35.

[LIU2007B] Liu FY, Lin CY, Chang JT, Ng SH, Chin SC, Wang HM, et al. 18F-FDG PET can replace conventional work-up in primary M staging of nonkeratinizing nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2007;48(10):1614-9.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[LODDER2015] Lodder WL, Vogel WV, Lange CA, Hamming-Vrieze O, Van Velthuysen ML, Pameijer FA, et al. Detection of extranodal spread in head and neck cancer with [18F]FDG PET and MRI: improved accuracy? The Quarterly Journal of Nuclear Medicine 2015;59(3):327-35.

[LONNEUX2010] Lonneux M, Hamoir M, Reyhler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. Journal of Clinical Oncology 2010;28(7):1190-5.

[MALONE2009] Malone JP, Gerberi MA, Vasireddy S, Hughes LF, Rao K, Shevlin B, et al. Early prediction of response to chemoradiotherapy for head and neck cancer: reliability of restaging with combined positron emission tomography and computed tomography. Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2009;135(11):1119-25.

[MARTIN2009] Martin RC, Fulham M, Shannon KF, Hughes C, Gao K, Milross C, et al. Accuracy of positron emission tomography in the evaluation of patients treated with chemoradiotherapy for mucosal head and neck cancer. Head & Neck 2009;31(2):244-50.

[MATSUBARA2012] Matsubara R, Kawano S, Chikui T, Kiyosue T, Goto Y, Hirano M, et al. Clinical significance of combined assessment of the maximum standardized uptake value of F-18 FDG PET with nodal size in the diagnosis of cervical lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma. Academic Radiology 2012;19(6):708-17.

[MCOLLUM2004] McCollum AD, Burrell SC, Haddad RI, Norris CM, Tishler RB, Case MA, et al. Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose to predict pathologic response after induction chemotherapy and definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer. Head & Neck. 2004;26(10):890-6.

[MILLER2005] Miller FR, Hussey D, Beeram M, Eng T, McGuff HS, Otto RA. Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. Archives of Otolaryngology & Head Neck Surgery. 2005 Jul;131(7):626-9.

[MOELLER2009] Moeller BJ, Rana V, Cannon BA, Williams MD, Sturgis EM, Ginsberg LE, et al. Prospective risk-adjusted [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography assessment of radiation response in head and neck cancer. Journal of Clinical Oncology 2009;27(15):2509-15.

[MULLER2015] Muller J, Hullner M, Strobel K, Huber GF, Burger IA, Haerle SK. The value of (18) F-FDG-PET/CT imaging in oral cavity cancer patients following surgical reconstruction. Laryngoscope 2015;125(8):1861-8.

[MURAKAMI2007] Murakami R, Uozumi H, Hirai T, Nishimura R, Shiraishi S, Ota K, et al. Impact of FDG-PET/CT imaging on nodal staging for head-and-neck squamous cell carcinoma. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2007;68(2):377-82.

[NAKAMURA2013] Nakamura S, Torihara A, Okochi K, Watanabe H, Shibuya H, Kurabayashi T. Optimal timing of post-treatment [18F]fluorodeoxyglucose-PET/CT for patients with head and neck malignancy. Nuclear Medicine Communications 2013;34(2):162-7.

[NAM2005] Nam SY, Lee SW, Im KC, Kim JS, Kim SY, Choi SH, et al. Early evaluation of the response to radiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck using 18FDG-PET. Oral Oncology 2005;41(4):390-5.

[NASSENSTEIN2007] Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H, Gutzeit A, Freunderberg L, Kuehl H, et al. Cervical lymph node metastases of unknown origin: Primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/ Computed Tomography. Acta Radiologica 2007;23:1-8.

[NAYAK2007] Nayak JV, Walvekar RR, Andrade RS, Daamen N, Lai SY, Argiris A, et al. Deferring planned neck dissection following chemoradiation for stage IV head and neck cancer: the utility of PET-CT. Laryngoscope 2007;117(12):2129-34.

[NG2005] Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Chan SC, Ko SF, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. Journal of Nuclear Medicine 2005;46(7):1136-43.

[NG2006] Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. Journal of Clinical Oncology 2006;24(27):4371-6.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[NG2008] Ng SH, Chan SC, Liao CT, Chang JT, Ko SF, Wang HM, et al. Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas: evaluation of (18)F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology* 2008;50(11):969-79.

[NG2009A] Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JT, Liao CT, Ko SF, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2009;36(1):12-22.

[NG2009B] Ng SH, Chan SC, Yen TC, Chang JT, Liao CT, Ko SF, et al. Pretreatment evaluation of distant-site status in patients with nasopharyngeal carcinoma: accuracy of whole-body MRI at 3-Tesla and FDG-PET-CT. *European Radiology* 2009;19(12):2965-76.

[NG2010] Ng SH, Chan SC, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Ko SF, et al. Comprehensive imaging of residual/ recurrent nasopharyngeal carcinoma using whole-body MRI at 3 T compared with FDG-PET-CT. *European Radiology* 2010;20(9):2229-40.

[NG2011] Ng SH, Chan SC, Yen TC, Liao CT, Lin CY, Tung-Chieh Chang J, et al. PET/CT and 3-T whole-body MRI in the detection of malignancy in treated oropharyngeal and hypopharyngeal carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2011;38(6):996-1008.

[NGUYEN2014] Nguyen A, Luginbuhl A, Cognetti D, Van Abel K, Bar-Ad V, Intenzo C, et al. Effectiveness of PET/CT in the preoperative evaluation of neck disease. *Laryngoscope* 2014;124(1):159-64.

[NISHIMURA2016] Nishimura G, Yabuki K, Hata M, Komatsu M, Taguchi T, Takahashi M, Shiono O, Sano D, Arai Y, Takahashi H, Chiba Y, Oridate N. Imaging strategy for response evaluation to chemoradiotherapy of the nodal disease in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology* 2016;21(4):658-67.

[ONG2008] Ong SC, Schöder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 2008;49(4):532-40.

[OZER2012] Ozer E, Naiboglu B, Meacham R, Ryoo C, Agrawal A, Schuller DE. The value of PET/CT to assess clinically negative necks. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2012;269(11):2411-4.

[PADOVANI2009] Padovani D, Aimoni C, Zucchetta P, Paluzzi A, Pastore A. 18-FDG PET in the diagnosis of latero cervical metastases from occult carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2009;266(2):267-71.

[PAIDPALLY2013] Paidpally V, Tahari AK, Lam S, Alluri K, Marur S, Koch W, et al. Addition of 18F-FDG PET/CT to clinical assessment predicts overall survival in HNSCC: a retrospective analysis with follow-up for 12 years. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54(12):2039-45.

[PAK2014] Pak K, Cheon GJ, Nam HY, Kim SJ, Kang KW, Chung JK, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Nuclear Medicine* 2014;55(6):884-90.

[PARK2016] Park JT, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. (18)F FDG PET/CT vs CT/MR Imaging and the Prognostic Value of Contralateral Neck Metastases in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Radiology* 2016;279(2):481-91.

[PASHA2015] Pasha MA, Marcus C, Fakhry C, Kang H, Kiess AP, Subramaniam RM. FDG PET/CT for Management and Assessing Outcomes of Squamous Cell Cancer of the Oral Cavity. *AJR American Journal of Roentgenology* 2015;205(2):W150-W161.

[PELLINI2014] Pellini R, Manciocco V, Turri-Zanoni M, Vidiri A, Sanguineti G, Marucci L, et al. Planned neck dissection after chemoradiotherapy in advanced oropharyngeal squamous cell cancer: the role of US, MRI and FDG-PET/TC scans to assess residual neck disease. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2014;42(8):1834-9.

[PELOSI2006] Pelosi E, Pennone M, Deandrea D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2006;50(1):15-22.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[PERIE2007] Périé S, Hugentobler A, Susini B, Balogova S, Grahek D, Kerrou K, et al. Impact of FDG-PET to detect recurrence of head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Sur.* 2007;137(4):647-53.

[PLATZEK2013] Platzek I, Beuthien-Baumann B, Schneider M, Gudziol V, Langner J, Schramm G, et al. PET/MRI in head and neck cancer: initial experience. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2013;40(1):6-11.

[PLATZEK2014] Platzek I, Beuthien-Baumann B, Schneider M, Gudziol V, Kitzler HH, Maus J, et al. FDG PET/MR for lymph node staging in head and neck cancer. *European Journal of Radiology* 2014;83(7):1163-8.

[PORCEDDU2005] Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, Ware R, Weih L, Rischin D, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head & Neck* 2005;27(3):175-81.

[PRESTWICH2012] Prestwich RJ, Subesinghe M, Gilbert A, Chowdhury FU, Sen M, Scarsbrook AF. Delayed response assessment with FDG-PET-CT following (chemo) radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical Radiology* 2012;67(10):966-75.

[PROWSE2013] Prowse SJ, Shaw R, Ganeshan D, Prowse PM, Hanlon R, Lewis-Jones H, et al. The added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography in patients with neck lymph node metastases from an unknown primary malignancy. *Journal of Laryngology & Otology* 2013;127(8):780-7.

[RICHARD2010] Richard C, Prevot N, Timoshenko AP, Dumollard JM, Dubois F, Martin C, et al. Preoperative combined 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography imaging in head and neck cancer: does it really improve initial N staging? *Acta Otolaryngologica* 2010;130(12):1421-4.

[RABALAIS2009] Rabalaïs AG, Walvekar R, Nuss D, McWhorter A, Wood C, Fields R, et al. Positron emission tomography-computed tomography surveillance for the node-positive neck after chemoradiotherapy. *Laryngoscope* 2009;119(6):1120-4.

[RAMAKRISHNAN2013] Ramakrishnan VR, Lee JY, O'Malley BW, Jr., Palmer JN, Chiu AG. 18-FDG-PET in the initial staging of sinonasal malignancy. *Laryngoscope* 2013;123(12):2962-6.

[RANGASWAMY2013] Rangaswamy B1, Fardanesh MR, Genden EM, Park EE, Fatterpekar G, Patel Z, et al. Improvement in the detection of locoregional recurrence in head and neck malignancies: F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography compared to high-resolution contrast-enhanced computed tomography and endoscopic examination. *Laryngoscope* 2013;123(11):2664-9.

[ROBIN2015] Robin P, Abgral R, Valette G, Le Roux PY, Keromnes N, Rousset J, et al. Diagnostic performance of FDG PET/CT to detect subclinical HNSCC recurrence 6 months after the end of treatment. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2015;42(1):72-8.

[RODRIGUES2009] Rodrigues RS, Bozza FA, Christian PE, Hoffman JM, Butterfield RI, Christensen CR et al. Comparison of whole-body PET/CT, dedicated high-resolution head and neck PET/CT, and contrast-enhanced CT in preoperative staging of clinically M0 squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Nuclear Medicine* 2009;50(8):1205-13.

[ROH2007A] Roh JL, Park JP, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 2007;43(9):887-93.

[ROH2007B] Roh JL, Ryu CH, Choi SH, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET for patients with salivary glands malignancies. *Journal of Nuclear Medicine* 2007;48(2):240-6.

[ROH2009] Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Utility of combined (18)F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with cervical metastases from unknown primary tumors. *Oral Oncology* 2009;45(3):218-24.

[ROH2014] Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. 18F fluorodeoxyglucose PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma with negative neck palpation findings: a prospective study. *Radiology* 2014;271(1):153-61.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[RUSTHOVEN2004] Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004;101(11):2641-9.

[RYAN2005] Ryan WR, Fee WE Jr, Le QT, Pinto HA. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2005;115(4):645-50.

[RYU2013] Ryu IS, Kim JS, Roh JL, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis measured by 18F-FDG PET/CT in salivary gland carcinomas. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54(7):1032-8.

[SALAUN2007] Salaun PY, Abgral R, Querellou S, Couturier O, Valette G, Bizais Y, et al. Does 18fluoro-fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve recurrence detection in patients treated for head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow-up? *Head & Neck* 2007;29(12):1115-20.

[SCHAARSCHMIDT2016] Schaarschmidt BM, Heusch P, Buchbender C, Ruhlmann M, Bergmann C, Ruhlmann V, et al. Locoregional tumour evaluation of squamous cell carcinoma in the head and neck area: a comparison between MRI, PET/CT and integrated PET/MRI. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2016;43(1):92-102.

[SCHODER2006] Schöder H, Carlson DL, Kraus DH, Stambuk HE, Gönen M, Erdi YE, et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *Journal of Nuclear Medicine* 2006;47(5):755-62.

[SEITZ2009] Seitz O, Chambron-Pinho N, Middendorp M, Sader R, Mack M, Vogl TJ, et al. 18F-Fluorodeoxyglucose-PET/CT to evaluate tumor, nodal disease, and gross tumor volume of oropharyngeal and oral cavity cancer: comparison with MR imaging and validation with surgical specimen. *Neuroradiology* 2009;51(10):677-86.

[SEVE2007] Sève P, Billotey C, Broussolle C, Dumontet C, Mackey JR. The role of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. *Cancer* 2007;109:292-9.

[SHEIKHBAHAEI2015A] Sheikbahaei S, Taghipour M, Ahmad R, Fakhry C, Kiess AP, Chung CH et al. Diagnostic Accuracy of Follow-Up FDG PET or PET/CT in Patients With Head and Neck Cancer After Definitive Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology* 2015;205(3):629-39.

[SHEIKHBAHAEI2015B] Sheikbahaei S, Ahn SJ, Moriarty E, Kang H, Fakhry C, Subramaniam RM. Intratherapy or Posttherapy FDG PET or FDG PET/CT for Patients With Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prognostic Studies. *American Journal of Roentgenology* 2015;205(5):1102-13.

[SHEN2014] Shen G, Zhang W, Jia Z, Li J, Wang Q, Deng H. Meta-analysis of diagnostic value of 18F-FDG PET or PET/CT for detecting lymph node and distant metastases in patients with nasopharyngeal carcinoma. *British Journal of Radiology* 2014;87(1044):20140296.

[SILVA2007] Silva P, Hulse P, Sykes AJ, Carrington B, Julyan PJ, Homer JJ, et al. Should FDG-PET scanning be routinely used for patients with an unknown head and neck squamous primary? *Journal of Laryngology & Otology* 2007;121(2):149-53.

[SJOVALL2014] Sjovall J, Brun E, Almquist H, Kjellen E, Wahlberg P. Radiotherapy response in head and neck cancer - evaluation of the primary tumour site. *Acta Oto-Laryngologica* 2014;134(6):646-51.

[SLEVIN2015] Slevin F, Subesinghe M, Ramasamy S, Sen M, Scarsbrook AF, Prestwich RJ. Assessment of outcomes with delayed (18)F-FDG PET-CT response assessment in head and neck squamous cell carcinoma. *British Journal of Radiology* 2015;88(1052):20140592.

[STOECKLI2012] Stoeckli SJ, Haerle SK, Strobel K, Haile SR, Hany TF, Schuknecht B. Initial staging of the neck in head and neck squamous cell carcinoma: a comparison of CT, PET/CT, and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Head & Neck* 2012;34(4):469-76.

[SUENAGA2016A] Suenaga Y, Kitajima K, Kanda T, Otsuki N, Nibu K, Sasaki R, et al. [(18)F]-FDG PET/CT imaging for detection of nodal metastases in patients with squamous cell carcinoma of the pharynx and larynx: comparison with CT. *Japanese Journal of Radiology* 2016;34(3):203-10.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[SUENAGA2016B] Suenaga Y, Kitajima K, Ishihara T, Sasaki R, Otsuki N, Nibu K, et al. FDG-PET/contrast-enhanced CT as a post-treatment tool in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT. European Radiology 2016;26(4):1018-30.

[SUGAWARA2012] Sugawara C, Takahashi A, Kubo M, Otsuka H, Ishimaru N, Miyamoto Y, Honda E. Preoperative evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and ultrasonography vs histopathology. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 2012;114(4):516-25.

[TAGHIPOUR2015] Taghipour M, Marcus C, Califano J, Fakhry C, Subramaniam RM. The value of follow-up FDG-PET/CT in the management and prognosis of patients with HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology 2015;59(6):681-6.

[TAN2007] Tan A, Adelstein DJ, Rybicki LA, Saxton JP, Esclamado RM, Wood BG, et al. Ability of positron emission tomography to detect residual neck node disease in patients with head and neck squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. Archives of Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2007;133(5):435-40.

[ULHASSAN2013] Ul-Hassan F, Simo R, Guerrero-Urbano T, Oakley R, Jeannon JP, Cook GJ. Can (18)F-FDG PET/CT reliably assess response to primary treatment of head and neck cancer? Clinical Nuclear Medicine 2013;38(4):263-5.

[UZEL2013] Uzel EK, Ekmekcioglu O, Elicin O, Halac M, Uzel OE. Is FDG -PET-CT a valuable tool in prediction of persistent disease in head and neck cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2013;14(8):4847-51.

[VEITHAIBACH2007] Veit-Haibach P, Luczak C, Wanke I, Fischer M, Egelhof T, Beyer T, et al. TNM staging with FDG-PET/CT in patients with primary head and neck cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2007;34(12):1953-62.

[WALTONEN2009] Waltonen JD, Ozer E, Hall NC, Schuller DE, Agrawal A. Metastatic carcinoma of the neck of unknown primary origin: evolution and efficacy of the modern workup. Archives of Otolaryngology & Head Neck Surgery 2009;135(10):1024-9.

[WANG2009] Wang YF, Liu RS, Chu PY, Chang FC, Tai SK, Tsai TL, et al. Positron emission tomography in surveillance of head and neck squamous cell carcinoma after definitive chemoradiotherapy. Head & Neck 2009;31(4):442-51.

[WANG2011] Wang WY, Twu CW, Lin WY, Jiang RS, Liang KL, Chen KW, et al. Plasma Epstein-Barr virus DNA screening followed by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in detecting posttreatment failures of nasopharyngeal carcinoma. Cancer 2011;117(19):4452-9.

[WARTSKI2007] Wartski M, Le Stanc E, Gontier E, Vilain D, Banal A, Tainturier C, et al. In search of an unknown primary tumour presenting with cervical metastases: performance of hybrid FDG-PET-CT. Nuclear Medicine Communications 2007;28(5):365-71.

[WEI2016] Wei J, Pei S, Zhu X. Comparison of 18F-FDG PET/CT, MRI and SPECT in the diagnosis of local residual/recurrent nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. Oral Oncology 2016;52:11-7.

[WIERZBICKA2011] Wierzbicka M, Popko M, Piskadło K, Czepczyński R, Stankowska A, Piętka T, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography imaging and ultrasound in surveillance of head and neck cancer - The 3-year experience of the ENT Department in Poznan. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy 2011;16(5):184-8.

[WILD2006] Wild D, Eyrich GK, Ciernik IF, Stoeckli SJ, Schuknecht B, Goerres GW. In-line (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography (PET/CT) in patients with carcinoma of the sinus/nasal area and orbit. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2006;34(1):9-16.

[WONG2003] Wong WL, Saunders M. The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours. Clinical Oncology 2003; 15(8): 461-6.

[WONG2008] Wong RJ. Current status of FDG-PET for head and neck cancer. Journal of Surgical Oncology 2008;15;97(8):649-52.

Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

[WONG2012] Wong WL, Sonoda LI, Gharapurly A, Gollub F, Wellsted D, Goodchild K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the assessment of occult primary head and neck cancers--an audit and review of published studies. *Clinical Oncology*. 2012;24(3):190-5.

[XI2015] Xi K, Xie X, Xi S. Meta-analysis of (18) fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT for diagnosis of lung malignancies in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Head & Neck* 2015;37(11):1680-4.

[XIAO2015] Xiao Y, Chen Y, Shi Y, Wu Z. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/MRI in the diagnosis of head and neck carcinoma: a meta-analysis. *Nuclear Medicine Communications* 2015;36(4):312-8.

[XIE2011] Xie P, Li M, Zhao H, Sun X, Fu Z, Yu J. 18F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137(7):1085-93.

[XU2011A] Xu GZ, Zhu XD, Li MY. Accuracy of whole-body PET and PET-CT in initial M staging of head and neck cancer: a meta-analysis. *Head & Neck* 2011;33(1):87-94.

[XU2011B] Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncology* 2011;47(7):560-5.

[YANG2014] Yang Z, Zhang Y, Shi W, Zhu B, Hu S, Yao Z, et al. Is 18F-FDG PET/CT more reliable than 99mTc-MDP planar bone scintigraphy in detecting bone metastasis in nasopharyngeal carcinoma? *Annals of Nuclear Medicine* 2014;28(5):411-6.

[YAO2009] Yao M, Smith RB, Hoffman HT, Funk GF, Lu M, Menda Y, et al. Clinical significance of postradiotherapy [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in management of head-and-neck cancer-a long-term outcome report. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2009;74(1):9-14.

[YEN2005A] Yen TC, Chang YC, Chan SC, Chang JT, Hsu CH, Lin KJ, et al. Are dual-phase 18F-FDG PET scans necessary in nasopharyngeal carcinoma to assess the primary tumour and loco-regional nodes? *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2005;32(5):541-8.

[YEN2005B] Yen TC, Chang JT, Ng SH, Chang YC, Chan SC, Lin KJ, et al. The value of 18F-FDG PET in the detection of stage M0 carcinoma of the nasopharynx. *Journal of Nuclear Medicine* 2005;46(3):405-10.

[YEN2005C] Yen RF, Hong RL, Tzen KY, Pan MH, Chen TH. Whole-body 18F-FDG PET in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2005;46(3):770-4.

[YEN2009] Yen RF, Ting LL, Cheng MF, Wu YW, Tzen KY, Hong RL. Usefulness of 201TL SPECT/CT relative to 18F-FDG PET/CT in detecting recurrent skull base nasopharyngeal carcinoma. *Head & Neck* 2009 Jun;31(6):717-24.

[YI2012] Yi JS, Kim JS, Lee JH, Choi SH, Nam SY, Kim SY, et al. 18F-FDG PET/CT for detecting distant metastases in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2012;106(6):708-12.

[YI2013] Yi X, Fan M, Liu Y, Zhang H, Liu S. 18 FDG PET and PET-CT for the detection of bone metastases in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology* 2013;57(6):674-9.

[YOON2009] Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, et al. CT, MR, US,18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *European Radiology* 2009;19(3):634-42.

[YOON2011] Yoon DH, Cho Y, Kim SY, Nam SY, Choi SH, Roh JL, et al. Usefulness of interim FDG-PET after induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving sequential induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2011;81(1):118-25.

[ZHANG2011] Zhang I, Branstetter BF, Beswick DM, Maxwell JH, Gooding WE, Ferris RL. The benefit of early PET/CT surveillance in HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2011;137(11):1106-11.

[ZHANG2015] Zhang B, Geng J, Nie F, Li X. Primary tumor standardized uptake value predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Research and Treatment* 2015;38(1-2):45-8.

4.2.Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

4.2.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Gilles Quéré (oncologue thoracique, CHRU de Brest, Brest) et le Docteur Solène Querellou-Lefranc (médecin nucléaire, CHRU de Brest, Brest).

4.2.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2011-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée à partir de sites d'émetteurs internationaux de recommandations, et dont la liste est fournie en Annexe également.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte

Pathologies concernées : pathologies broncho-pulmonaires, pleurales ou tumeurs médiastinales primitives

Techniques concernées : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques

Étapes du parcours de soins concernées : caractérisation d'un nodule pulmonaire, du bilan d'extension loco-régional ou à distance, de l'optimisation des champs de radiothérapie, de l'apport pronostique, de l'évaluation thérapeutique, de la maladie résiduelle ou de la récidive

Types d'études retenus : restriction aux méta-analyses et revues de la littérature, compte tenu de l'abondance de la littérature

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative)

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 622 références issues de l'équation de recherche bibliographique, seules les méta-analyses et les revues de la littérature ont été retenues, permettant de sélectionner 53 publications.

Parmi ces 53 méta-analyses et les revues de la littérature, 12 études ont été exclues pour les raisons suivantes :

- population non retenue (pédiatrique) : 1 étude ;

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

- pathologie non retenue : 4 études (tuberculose, métastases pulmonaires, pathologie ORL ou tumeurs neuroendocrines) ;
- technique non retenue : 5 études (2 car IRM seule, 2 car autre traceur que FDG, 1 car autre modalité (bronchoscopie)) ;
- type de publication non retenue : 1 étude (thèse) ;
- critère non retenu : 1 étude (critère morphologique).

La recherche bibliographique sur la base de l'équation de recherche a donc permis de sélectionner 41 études.

La recherche complémentaire a permis de retenir 19 publications supplémentaires sur la base des mêmes critères de sélection.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 60 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.2.3. Caractérisation du nodule pulmonaire

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La caractérisation des nodules pulmonaires solitaires, découverts de façon fortuite ou dans le cadre de la réalisation de TDM de dépistage, est un enjeu important. Dans le cadre de la mise à jour en 2003 du référentiel « Standards, Options et Recommandations pour l'utilisation de la TEP au FDG en cancérologie » publié en 2002, une lésion pulmonaire tissulaire isolée de plus de 1 cm, sans critère définitif de bénignité en imagerie, justifiait une exploration en TEP au FDG [VISIONI2011] [DEWEVER2014]. Les recommandations actuelles de l'American College of Chest Physician font de la TDM thoracique un des examens centraux dans le dépistage du cancer pulmonaire dans la population à risque. [GOULD2013]. La méthodologie de la recherche bibliographique de ces guidelines est bien définie : les auteurs exploitent les données issues, soit de méta-analyses dont la qualité est jugée suffisante selon l'outil QUADAS Tool, soit de données issues d'essais randomisés contrôlés, d'études de cohorte ou d'études observationnelles. La taille retenue dans les essais et méta-analyses ayant fait la synthèse des performances de la TEP-TDM pour la caractérisation d'un nodule pulmonaire est actuellement de 8 mm alors qu'elle était de 10 mm pour les SOR de 2003 [CHANG2011]. Ces recommandations préconisent la réalisation de TEP en complément de la TDM thoracique dans certains cas. Les recommandations pour les nodules de plus de 8 mm de diamètre sont détaillées ci-dessous [DETTERBECK2013].

On constate que la place de la TEP-TDM est importante :

- dans le cas de nodules solides > 8 mm chez les patients ayant un risque faible à intermédiaire de cancer, la TEP est recommandée pour caractériser la lésion.
- chez les patients à risque élevé, la TEP va également trouver sa place non pas pour caractériser le nodule mais pour l'évaluation du stade avant geste chirurgical diagnostique et éventuellement curatif.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Pour les nodules de moins de 8 mm de diamètre, les publications sont moins nombreuses avec une performance moindre. Ce paramètre de taille était également repris dans un article de Chang *et al.* publié en 2011 [CHANG2011].

Peu d'essais récents se sont intéressés aux performances de la TEP pour la détermination de la malignité d'un nodule sur la période 2011-2017, retenue pour l'élaboration des guidelines. Un article de synthèse [LOHRMANN2014] reprenait l'ensemble des données les plus récentes, méta-analyses et revues systématiques sur la période 2000-2010. Les auteurs ont souligné qu'au cours de cette décennie, les performances n'ont fait qu'augmenter entre la première méta-analyse de Gould *et al.* [GOULD2013] et la plus récente de Cronin *et al.* qui, a conclu à une sensibilité de 95 %, une spécificité de 82 %, une VPP de 91 % et une VPN de 90 %, expliquée par le développement des TEP-TDM depuis 2001.

Une méta-analyse de Deppen *et al.* en 2014 a souligné la prudence à avoir lors de la réalisation de TEP ou TEP-TDM dans le cadre de la caractérisation de nodules pulmonaires dans des régions endémiques de maladies infectieuses : en effet, la spécificité de cette imagerie métabolique était 16 % plus faible par rapport aux régions non endémiques. La sensibilité était globalement identique selon les régions [DEPPEN2014].

Allen *et al.* soulignaient en effet l'intérêt indiscutable d'une technologie couplée : la TEP-TDM avait des performances diagnostiques supérieures à la TEP seule (du point de vue de la sensibilité, spécificité et exactitude diagnostique). La spécificité de la TEP-TDM était également supérieure à la TDM conventionnelle [ALLEN2011].

Le cas particulier des nodules mixtes ayant une composante en verre dépoli est à préciser également : s'ils font moins de 8 mm de diamètre, la TEP n'était pas recommandée (ce qui ne diffère pas des nodules solides). En cas de diamètre supérieur à 8 mm, la TEP pouvait avoir un intérêt mais ses performances sont mal évaluées dans cette situation, et il n'était pas possible d'établir de recommandations fortes sur sa place dans cette situation. La faible activité métabolique de certaines lésions cancéreuses pouvant mesurer plus de 8 mm si on considère leur composante en verre dépoli, pouvait être responsable de faux négatifs, et rassurer faussement le clinicien [ERASMUS2012] [KIM2015C]. Il faut donc rappeler la nécessité d'une surveillance scannographique prolongée dans ces situations.

Le seuil de SUV retenu pour l'étude des performances de la TEP pour la détermination de la malignité d'une lésion était souvent de 2,5. Toutefois, certaines séries ont utilisé une analyse visuelle consistant à comparer la SUV du nodule pulmonaire à celle du bruit de fond médiastinal. Il n'existe pas de données récentes comparant le seuil de SUV et l'analyse visuelle.

Il faut également remarquer que la taille du nodule influence très certainement les performances du test. Les études citées ne se sont pas intéressées aux performances en fonction de la taille des nodules, pouvant avoir une taille comprise entre 8 et 30 mm.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Un autre paramètre dont il faut tenir compte est le type histologique de la tumeur dont on sait que certaines lésions fixent peu ou pas le FDG [CHANG2013].

Six études détaillées ci-dessous (dont 2 revues et 4 méta-analyses) ont étudié l'intérêt d'une acquisition TEP répétée (dual time) dans la caractérisation des lésions pulmonaires.

Un article publié par Schillaci *et al.* a souligné le potentiel intérêt du dual time dans diverses pathologies notamment pulmonaires avec une amélioration des performances diagnostiques à la fois de spécificité mais aussi de sensibilité [SCHILLACI2012]. En effet, la captation du FDG variait en fonction du type tumoral : les tumeurs malignes ayant une fixation plus importante qui augmentait sur une acquisition tardive. Les lésions inflammatoires ou bénignes avaient tendance à avoir une fixation qui s'atténuaient au cours du temps.

La sensibilité de détection semblait également meilleure lors d'une acquisition dual time en raison d'une augmentation du contraste entre la tumeur maligne et le bruit de fond environnant.

Il faut toutefois noter que beaucoup de paramètres restent à déterminer : délai entre la 1^{ère} et 2^{ème} acquisition variant probablement entre les différents types histologiques, critères d'évaluation (variation de la SUV, seuil...) et évaluation du potentiel impact de ce dual time sur la prise en charge thérapeutique [MIYATA2012].

Trois méta-analyses [LIN2012A, ZHANG2013B, BARGER2012] ont conclu à des performances globalement similaires entre l'acquisition en un ou deux temps.

La méta-analyse de Lin *et al.* reprenait 11 études (788 patients) concluant à une tendance non significative à une meilleure sensibilité avec une acquisition dual time et une spécificité qui restait moyenne [LIN2012A]. La méta-analyse de Zhang *et al.* reprenant 8 études (415 patients) retrouvait une sensibilité identique entre les deux modalités d'examen mais une spécificité légèrement supérieure pour l'acquisition dual time [ZHANG2013B]. La dernière méta-analyse de Barger *et al.* reprenant 10 études (816 patients) concluait aux mêmes performances diagnostiques entre les deux types d'acquisition [BARGER2012]. Les études sélectionnées dans ces trois méta-analyses restaient peu nombreuses et hétérogènes notamment sur le délai entre la 1^{ère} et 2^{ème} acquisition. La TEP dual time semblerait avoir une spécificité légèrement supérieure.

Toutefois l'ensemble des données publiées ne permet pas de confirmer l'utilisation systématique de l'acquisition dual time [HOUSMAND2016].

Une dernière méta-analyse publiée par Shen *et al.* en 2015 reprenant 8 études (654 patients) concluait à des performances diagnostiques légèrement supérieures pour l'acquisition dual time en termes de sensibilité et spécificité en analyse par patient et par lésion dans la caractérisation des formations ganglionnaires médiastinales chez des patients suivis pour CBNPC. L'hétérogénéité et le faible effectif de patients de ces 8 études ne permettaient pas toutefois de valider en routine clinique l'utilisation de ce mode d'acquisition TEP [SHEN2015].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG a une sensibilité élevée (de l'ordre de 95 %) pour la caractérisation d'un nodule pulmonaire solide de taille supérieure ou égale à 8 mm (niveau de preuve A) bien que certaines lésions inflammatoires ou infectieuses (tuberculose, sarcoïdose, histoplasmose en particulier) puissent être à l'origine de faux positifs et que certains types histologiques (certains adénocarcinomes lépidiques et les tumeurs carcinoïdes) puissent être à l'origine de faux négatifs.

En cas de composante en verre dépoli, les performances de la TEP au FDG sont moindres et ne permettent pas de conclure de façon formelle (niveau de preuve C).

En cas de taille inférieure à 8 mm, les performances de la TEP au FDG sont moindres mais dépendent de la résolution de l'appareillage avec un risque de sous-estimation de la fixation d'une lésion maligne (niveau de preuve C).

L'utilisation d'outils d'analyse en TEP peut être une aide à la caractérisation du nodule (méthodes semi-quantitative ou visuelle) comme les acquisitions dual time (niveau de preuve B2).

Il y a peu de données permettant de définir des critères précis d'interprétation et la détermination de seuils critiques (quantitatif ou visuel) (niveau de preuve C). Il n'y a pas de données sur des traceurs d'autres métabolismes permettant de différencier affections malignes/bénignes (niveau de preuve D).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour caractériser un nodule pulmonaire solide de taille supérieure ou égale à 8 mm.

4.2.4. Bilan d'extension initial du cancer broncho-pulmonaire

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Évaluation de la taille et des limites tumorales

Les recommandations de l'ESMO actuelles placent pour un apport supérieur de la TDM thoracique, qui reste l'examen de référence pour le pneumologue et pour le chirurgien. L'IRM y a parfois une place pour établir la résécabilité d'une lésion et notamment ses rapports avec les structures nerveuses. La TEP au FDG n'est pas utile dans ce cas pour la détermination du stade T, sauf dans le cas de la détermination précise des limites de la tumeur avant irradiation thoracique dans les formes localement avancées, mais ce cas particulier sera traité dans le paragraphe : place de la TEP-TDM dans l'optimisation des traitements [PETERS2016].

Évaluation du statut ganglionnaire

L'obtention d'un staging ganglionnaire médiastinal précis est cruciale pour la sélection des patients éligibles à la chirurgie d'exérèse. Le choix du traitement optimal dépend du statut ganglionnaire médiastinal. En effet, pour les patients ayant une maladie localisée, l'absence d'atteinte

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

ganglionnaire ou une atteinte ganglionnaire N1, la chirurgie est le traitement de choix. En cas d'atteinte ganglionnaire N2, la place de la chirurgie est plus controversée quand cette atteinte est découverte lors du bilan d'extension. La caractérisation du statut ganglionnaire médiastinal est donc un enjeu majeur du bilan d'extension des formes non métastatiques.

Une méta-analyse publiée en 2014 par la Cochrane Library avait pour objectif de déterminer l'exactitude de la TEP-TDM au FDG pour l'évaluation de l'atteinte médiastinale chez les patients atteints d'un cancer bronchique potentiellement éligibles à un traitement curatif [SCHMIDTHANSEN2014]. Les auteurs ont cherché à établir les performances de la TEP pour l'évaluation de l'atteinte médiastinale selon deux modalités d'utilisation : une captation du FDG supérieure au bruit de fond médiastinal ou un seuil de $SUV \geq 2,5$. Les performances sont dans le premier cas (captation du FDG supérieure au bruit de fond médiastinal) : Se = 77,4 % (IC95 % = 65,3 %-86,1 %), Sp = 90,1 % (IC95 % = 85,3 %-93,5 %). Dans le 2^{ème} cas (seuil de $SUV \geq 2,5$) les performances sont : Se = 81,3 % (IC95 % = 70,2 %-88,9 %) et Sp = 79,4 % (IC95 % = 70,0 %-86,5 %). Les auteurs ont conclu que les valeurs de sensibilité et de spécificité sont insuffisantes pour se baser sur le seul résultat de la TEP pour guider la décision thérapeutique : l'absence de fixation ganglionnaire médiastinale n'autorise pas à se passer d'explorations médiastinales complémentaires avant la chirurgie, et en cas de fixation ganglionnaire médiastinale, des explorations complémentaires sont à discuter. On note toutefois que l'ensemble des études retenues pour cette méta-analyse était très hétérogène et que les auteurs ne se sont pas prononcés sur les performances et par conséquent sur la conduite à tenir en fonction des caractéristiques de la tumeur (localisation, taille de la tumeur, taille des ganglions). Les auteurs ont souligné que de nombreux paramètres sont susceptibles d'interférer avec les résultats (pays, pourcentage d'adénocarcinome, dose de FDG, type TEP-TDM...).

Une autre méta-analyse publiée par Wang *et al.* en 2012 [WANG2012] s'est intéressée au même sujet. Parmi les 1 122 patients considérés comme N0 sur le bilan d'extension par TEP-TDM au FDG, la valeur prédictive négative d'atteinte ganglionnaire N2 pour l'ensemble de la population des patients classés N0 sur le bilan d'extension était de 93 % (IC95 % = 91 %-95 %). L'analyse en sous-groupes des patients initialement classés T1N0 a montré une VPN de 94 % (IC95 % = 92 %-96 %) (n = 649). Pour les patients classés T2N0, la VPN était de 89 % (IC95 % = 84 %-95 %) (n = 130 patients). D'après les auteurs, ces résultats autorisaient à ne pas envisager d'examens médiastinaux invasifs pour la population classée T1 N0 suite à la TEP. Dans certains cas, les performances de la TEP au FDG pour l'évaluation du statut médiastinal étaient moindres. Les performances pour les patients classés N1, pour les tumeurs de plus de 3 cm de diamètre ont été jugées insuffisantes par les auteurs pour autoriser à conclure à l'absence d'atteinte médiastinale sur la seule conclusion de la TEP. Dans ces cas, des explorations diagnostiques complémentaires étaient nécessaires (médiastinoscopie, cytoponction ganglionnaire ou médiastinoscopie).

Les performances de la TEP-TDM au FDG pour l'exploration ganglionnaire médiastinale ont également été décrites par un groupe de travail de l'ESMO [EBERHARDT2015] dont les conclusions sont basées sur l'analyse d'essais randomisés contrôlés et d'une méta-analyse. Ce groupe de travail a préconisé l'absence d'explorations ganglionnaires médiastinales en l'absence de fixation ganglionnaire médiastinale à la TEP au FDG sauf dans des cas particuliers (tumeurs principales de

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

plus de 3 cm de grand axe, tumeurs centrales, tumeurs cN1, ADP > 1 cm dans leur plus petit axe en TDM). Les méta-analyses ne présentaient pas de données concernant d'éventuelles différences de performances de la TEP au FDG pour évaluer le statut médiastinal en fonction de la localisation de la tumeur primitive ou en fonction de la présence ou de l'absence d'atteinte N1.

Ces données ont été reprises également dans les articles de Truong *et al.* [TRUONG2011] et Allen *et al.* [ALLEN2011].

La méta-analyse de Zhao *et al.*, qui reprend 20 articles (3 028 patients), a évalué les performances diagnostiques de la TEP-TDM au FDG dans le staging ganglionnaire des CBNPC [ZHAO2012].

D'après cette méta-analyse, la spécificité de la TEP-TDM au FDG était plus élevée. L'analyse par patient (14 études concernant 2 087 patients) a retrouvé une sensibilité de 71,9 % (IC95 % = 68,3 %-75,3 %) et une spécificité plus élevée de 89,8 % (IC95 % = 88,2 %-91,2 %). L'analyse par site ganglionnaire (14 études concernant 2 429 patients) a retrouvé une sensibilité poolée de 61,0 % (IC95 % = 58,2 %-63,6 %) et une spécificité poolée de 92,4% (IC95 % = 91,8 %-93,0 %). Cette méta-analyse a également conclu au fait que, vu la faible sensibilité de la TEP au FDG pour le statut ganglionnaire, un examen négatif ne permettait pas d'exclure formellement une atteinte ganglionnaire médiastinale. Cette méta-analyse assez récente incluait un nombre conséquent de patients mais la moitié des études était des séries prospectives. Le gold standard pour confirmer ou non une atteinte ganglionnaire était l'analyse histologique. La qualité des études sélectionnées a également été analysée et considérée comme élevée selon le score QUADAS (16 articles sur 20 ayant 12 des 14 critères testés positifs).

Une autre récente méta-analyse de Pak *et al.* publiée en 2015 s'est intéressée aux performances de la TEP-TDM au FDG dans le staging ganglionnaire des patients ayant un CBNPC [PAK2015]. Le gold standard était l'analyse histologique des ganglions médiastinaux. Vingt-huit études incluant 3 255 patients et 11 887 ganglions ont été sélectionnées : les sensibilités et spécificités poolées étaient respectivement de 62 % (IC95 % = 54 %-70 %) et 92 % (IC95 % = 88 %-95 %) en analyse par site ganglionnaire. En analyse par patient, les sensibilités et spécificités poolées étaient respectivement de 67 % (IC95 % = 54 %-79 %) et de 87 % (IC95 % = 82 %-91 %). L'analyse en sous-groupes selon la prévalence de la tuberculose a retrouvé des sensibilités plus faibles dans les pays avec un taux important de tuberculose. Les différentes explications au taux élevé de faux négatifs étaient les micro-métastases, l'effet de volume partiel, et une probable difficulté à différencier des ganglions inflammatoires et/ou infectieux d'éventuelles métastases ; ceci expliquait probablement une sensibilité plus faible de la TEP-TDM au FDG dans les pays à fort endémie de tuberculose. D'après cette récente méta-analyse, les performances de la TEP-TDM au FDG ne permettaient pas formellement de confirmer ou d'inflimer le statut ganglionnaire médiastinal. Par ailleurs, les critères en TEP-TDM au FDG pour positiver un ganglion médiastinal ne sont pas standardisés, prenant selon les études citées comme seuil une fixation supérieure au bruit de fond médiastinal, au tissu environnant, un cut off en SUV. La définition de critères standardisés sera indispensable pour les études futures comme les critères pour le lymphome.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Ces résultats concordent avec deux autres méta-analyses [LV2011] [WU2012].

Une autre méta-analyse s'est plus particulièrement intéressée aux performances diagnostiques de la TEP-TDM au FDG pour le statut ganglionnaire selon la prévalence de la tuberculose. Elle a analysé sept études (1 248 patients) dont les qualités méthodologiques étaient bonnes à modérées. Leurs conclusions étaient que la sensibilité du test était moins bonne dans les pays endémiques avec une spécificité qui restait très bonne. L'analyse par patient puis par lésion retrouvait une sensibilité et spécificité poolée respectivement de 66,0 % et 92,7 % et de 59,4 % et 96,5 % [LIAO2012].

Recherche d'une atteinte métastatique

L'évaluation de la précision de la technique pour la détermination de l'extension à distance est plus sujette à caution dans la mesure où il n'existe aucune méthode de référence pour objectiver le statut métastatique réel. Les chiffres de performances qui ont pu être proposés ont reposé sur la confrontation des différentes méthodes d'imagerie utilisables mais sont à prendre avec toutes les réserves possibles compte tenu de l'impossibilité qu'il y a à connaître l'extension réelle et donc de déterminer le nombre exact de faux négatifs.

Il s'agit principalement d'étudier la place de la TEP chez les patients porteurs d'un cancer pulmonaire supposé localisé ou localement avancé après le bilan d'extension scannographique, patients pour lesquels un traitement par chirurgie ou radiochimiothérapie peut être envisagé. Les autres patients pour lesquels la maladie est d'emblée métastatique au bilan conventionnel ne sont pas concernés par la réalisation de la TEP-TDM. Les patients oligométastatiques, pour lesquels des thérapeutiques chirurgicales ou multimodales sont envisagées dans une logique curative, sont également concernés [DETERBECK2013] [NCCN2017].

Trois récentes méta-analyses récentes ont permis de souligner l'importance de la TEP-TDM dans le bilan d'extension métastatique.

La première méta-analyse [LI2013] s'est intéressée aux performances de la TEP-TDM dans le diagnostic de métastases. Les données de 780 patients sur 9 études ont mis en évidence une sensibilité de 93 % (IC95 % = 88 %-96 %), et une spécificité de 96 % (IC95 % = 95 %-96 %).

Les performances détaillées pour les différents sites métastatiques ont déjà bien été décrites dans les SOR 2003 concernant les atteintes pulmonaires et surrenaliennes pour lesquelles la TEP au FDG a largement démontré sa supériorité par rapport à la TDM.

La méta-analyse de Wu *et al.* en 2013 [WU2013] a étudié spécifiquement les performances de la TEP au FDG dans la détection des métastases extra-thoraciques : seules 4 études ont été incluses dans cette analyse concluant à une sensibilité de 77 % (IC95 % = 47 %-93 %) et à une spécificité de 95 % (IC95 % = 92 %-97 %). L'analyse spécifique des métastases osseuses concluait à une sensibilité de 91 % (IC95 % = 80 %-97 %) et une spécificité de 98 % (IC95 % = 94 %-99 %).

Trois méta-analyses récentes se sont intéressées plus particulièrement au bilan d'extension osseux (Tableau 16) [QU2012] [LIU2011] [CHANG2012].

Les deux premières méta-analyses sont concordantes et ont permis d'affirmer des performances supérieures de la TEP au FDG par rapport aux deux autres modalités diagnostiques [QU2012]

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

[LIU2011]. Il est ressorti une sensibilité de la TEP supérieure à 90 %, équivalente à celle de la scintigraphie osseuse et nettement supérieure à celle de l'IRM, voisine de 80 %. La spécificité diffèreait significativement entre la TEP, l'IRM et la scintigraphie, mais les performances des trois examens sont dans tous les cas très élevées (respectivement : 94,6 %, 96,3 % et 91 %). La troisième métá-analyse de Chang *et al.* en 2012 était concordante avec les deux autres retrouvant des performances diagnostiques en termes de sensibilité et spécificité en analyse par patient ou par lésion supérieures en TEP par rapport à la scintigraphie osseuse [CHANG2012].

Les dernières recommandations de l'ESMO publiées en 2016 ont repris ces conclusions et incitent à proposer dans la mesure du possible une TEP-TDM pour la recherche d'éventuelles métastases osseuses notamment s'il existe une suspicion clinique [NOVELLO2016].

Tableau 16 : Résumé des sensibilités, spécificités, Odds ratio pour la TEP, l'IRM et la scintigraphie osseuse ainsi que les résultats par sous-groupes dans le CBNPC [LIU2011]

Modalité et sous-groupes	Nb études	Se (IC95 %), en %	Sp (IC95 %), en %	Odds Ratio (IC95 %)	Q indice
Par patient					
TEP Global	8	91,9 (88,8-94,3)*	96,8 (96,0-97,6)*	365,5 (137,99-968,1)*	0,933*
TEP	3	87,5 (81,4-92,2)	95,1 (92,9-96,7)	149,0 (60,4-367,6)	0,902
TEP-TDM	5	94,6 (91,1-97,0)**	97,5 (96,6-98,3)	663,1 (233,8-1880,8)**	0,948
Ge68 pour CA	3	93,6 (89,1-96,6)	97,2 (96,1-98,1)	397,0 (91,1-1729,2)	0,942
TDM pour CA	4	90,5 (85,7-94,1)	96,1 (94,5-97,4)	362,1 (68,4-1915,6)	0,921
IRM	3	80,0 (67,0-89,6)+	90,6 (85,8-94,3)	53,8 (8,3-347,5)+	0,903*
Scintigraphie osseuse	11	91,8 (89,1-94,1)*	68,8 (65,8-71,6)+	34,4 (17,5-67,3)+	0,857+
Par lésion					
TEP	5	95,0 (93,5-96,2)*	94,6 (93,5-95,5)	431,9 (99,2-1898,8)*	0,953*
IRM	3	83,8 (77,0-89,2)	96,3 (95,3-97,1)*	158,1 (41,0-609,8)	0,962*
Scintigraphie osseuse	4	71,5 (66,9-75,8)+	91,0 (89,2-92,7)+	9,0 (0,5-169,3)+	0,778+

* Les valeurs les plus élevées de sensibilité, spécificité, Odds ratio, et Q indice parmi les résultats TEP, IRM et scintigraphie osseuse

+ Les valeurs les plus faibles de sensibilité, spécificité, Odds ratio, et Q indice parmi les résultats TEP, IRM et scintigraphie osseuse

** significativement plus élevé par rapport à la TEP

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

L'ensemble de ces conclusions a également été évoqué dans une revue publiée par Madsen *et al.* en 2016 [MADSEN2016].

Les recommandations de l'ESMO publiées en 2013 pour le CPPC ont souligné le caractère optionnel de la TEP au FDG dans cette indication [FRÜH2013].

Une récente revue de la littérature [MITCHELL2016] concernant le CPPC a évalué l'intérêt de la TEP au FDG dans le bilan d'extension. Les études restaient limitées (7 études sélectionnées comprenant 408 patients) et concluaient à une sensibilité supérieure de la TEP au FDG par rapport à la TDM ou la scintigraphie osseuse dans la détection des métastases notamment osseuses. Ces études présentaient toutefois des biais et restaient peu nombreuses.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG a des performances insuffisantes (comprises entre 75 % et 80 %), en termes de sensibilité pour pouvoir exclure formellement une atteinte ganglionnaire métastatique ; compte tenu de la spécificité de la TEP au FDG, une confrontation aux données histologiques est nécessaire si l'atteinte ganglionnaire est suspectée sur la TEP au FDG (niveau de preuve A).

Les performances de la TEP au FDG, pour les tumeurs de taille inférieure à 3 cm et classées N0 avec ganglions médiastinaux de taille inférieure à 1 cm de petit axe, autorisent cependant à ne pas réaliser d'explorations ganglionnaires médiastinales histologiques ou cytologiques lors de l'absence de fixation ganglionnaire TEP au FDG (niveau de preuve A).

La TEP au FDG a néanmoins des performances excellentes (sensibilité de 93 % et spécificité de 96 %) dans le bilan d'extension à distance des CBNPC, notamment surrénalien et osseux, dans les cas où la TDM thoraco-abdomino-pelvienne et cérébrale injectée réalisée en première intention ne montre pas de localisations à distance (niveau de preuve A).

La TEP au FDG est l'examen le plus performant pour la détection de métastases osseuses (sensibilité de 91 % et spécificité de 98 %) des CBNPC, par rapport aux imageries conventionnelles (TDM ou IRM) et à la scintigraphie osseuse (niveau de preuve A). Néanmoins, en présence d'une lésion suspecte à la TEP au FDG, il est conseillé, dans la mesure du possible, de confirmer cette lésion par une preuve histologique ou une imagerie complémentaire.

Dans le cas particulier des patients oligométastatiques potentiellement éligibles à un traitement curatif, la TEP au FDG peut permettre de compléter le bilan d'extension (niveau de preuve D).

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour valider la TEP au FDG en systématique dans le bilan d'extension des CPPC (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension des CBNPC en l'absence de localisation à distance avérée.

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée dans le cas particulier des patients oligométastatiques potentiellement éligibles à un traitement.

La TEP au FDG peut être proposée pour le bilan d'extension des CPPC.

4.2.5. Valeur pronostique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Après avoir recensé l'utilisation de la TEP-TDM au FDG pour le diagnostic et le bilan d'extension de la maladie néoplasique, les informations issues de celles-ci ont été envisagées sous l'angle du pronostic de la maladie dont on sait l'importance sur l'orientation thérapeutique.

Actuellement, le meilleur outil pronostique reste la classification TNM. D'autres outils tels que le performans status et les biomarqueurs sont également des outils pronostiques intéressants.

L'évaluation de l'extension du cancer pulmonaire par la TEP-TDM au FDG a également semblé un élément pronostique indépendant [CHANG2011]. Tout d'abord, les performances de la TEP-TDM au FDG dans le bilan d'extension notamment de l'atteinte ganglionnaire et à distance sont actuellement validées et ont une importance pronostique. Les performances, notamment de la TEP couplée au TDM, sont supérieures aux performances de la TEP ou de la TDM réalisés isolément.

Le principal outil de quantification actuellement utilisé en routine clinique est la SUVmax. Il permet une estimation semi-quantitative de la captation du FDG par la tumeur, estimation corrigée de l'activité injectée et du poids du patient. Bien que certaines études aient mis en évidence la valeur pronostique de la SUV de la tumeur primitive, cet outil n'est pas encore validé pour classer le patient selon les recommandations NCCN de 2015. D'autres outils de quantification sont actuellement disponibles tels que le MTV (Metabolic Tumor Volume) ou TLG (Total Lesion Glycolysis), outils prenant en compte l'ensemble du volume tumoral et non un seul voxel comme la SUVmax. L'indice TLG est obtenu en multipliant le MTV par la SUVmoyen de l'ensemble des voxels dans le MTV. La méta-analyse de Im *et al.*, publiée en 2015, s'est intéressée à la valeur pronostique de ces deux outils de quantification (Tableau 17) [IM2015]. Elle a repris 13 études incluant 1 581 patients : les patients ayant un MTV ou un TLG élevé avaient des pronostics plus péjoratifs sur la survie sans récidive et la survie globale sans qu'il soit possible toutefois de donner un seuil exact. D'après cette méta-analyse, la SUVmax était un outil moins performant que le MTV ou le TLG. Cette méta-analyse n'incluait que des études rétrospectives avec une hétérogénéité des données, notamment concernant l'intérêt pronostique du MTV sur la survie sans progression et la survie globale.

Tableau 17 : Hasard ratio poolé des paramètres de TEP au FDG, d'après [IM2015]

Critères d'évaluation	Paramètre	HR	IC95 %	Valeur p
Survie sans événement	SUVmax	2,12	1,30 – 3,47	0,003
	MTV	2,71	1,82 – 4,02	< 0,00001
	TLG	2,35	1,91 – 2,89	<0,00001
Survie globale	SUVmax	1,20	1,05 – 1,38	0,008
	MTV	2,31	1,54 – 3,47	< 0,0001
	TLG	2,43	1,89 – 3,11	< 0,00001

Ces résultats nécessitent d'être confirmés par des études prospectives bien menées.

Deuxièmement, la fixation relative en FDG est également un outil pronostique :

Dans l'étude publiée par Padmas *et al.* en 2011, les auteurs soulignaient déjà le caractère pronostique de la SUV pour les patients suivis pour des CBNPC [PADMA2011]. Par ailleurs, l'étude de Dhital *et al.* citée par Padma mettait en évidence que l'intensité de fixation de la tumeur primitive était un indice pronostique indépendant chez des patients éligibles à un traitement curatif après évaluation clinico-radiologique : en effet une SUV supérieure à 20 était associée à une survie beaucoup plus faible à 12 mois que pour des SUV inférieures (16,7 % de survie à 12 mois vs environ 70 % pour les patients avec une SUV inférieure à 20). Van Loon *et al.* soulignaient également la valeur pronostique de la SUV en pré-thérapeutique avec toutefois des seuils très variables (de 5 à 20) selon les études [VANLOON2011A]. Cet apport pronostique a été diversement apprécié et les résultats restent discordants. Truong *et al.* ont conclu que la valeur pronostique de la TEP semblait prometteuse, notamment pour les stades précoces des CBNPC et devait être encore validée dans le cadre d'essais cliniques [TRUONG2011]. Une récente méta-analyse [NA2014] (Tableau 18) a conclu à une valeur pronostique indépendante de la SUVmax de la tumeur initiale chez des patients traités par radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique. Les patients avec une SUVmax élevée semblaient avoir une moins bonne survie globale et un moins bon contrôle local tumoral. Nous pouvons toutefois noter que le seuil de SUVmax variait de 5 à 15 avec des effectifs de patients assez faibles (46-132) et des stades TNM variables des néoplasies pulmonaires. Les auteurs de cette méta-analyse s'étaient attachés à évaluer la qualité des études sélectionnées selon l'échelle d'Ottawa.

Une dernière méta-analyse de Liu *et al.*, publiée en 2016, s'est également intéressée à la valeur pronostique de différents indices en TEP (SUVmax, MTV et TLG) sur la survie sans progression et la survie globale des patients présentant un CBNPC traités chirurgicalement. Les conclusions de cette méta-analyse rejoignaient celles déjà citées ci-dessus. Les écueils de ces méta-analyses restaient toutefois importants en raison de l'hétérogénéité des études, des méthodes de quantification et des seuils choisis [LIU2016A].

Tableau 18 : Caractéristiques des études sélectionnées pour leur intérêt pronostique chez les patients suivis pour CBNPC (d'après [NA2014])

Données SUV de la tumeur primitive pulmonaire												
1 ^{er} auteur	année	traitement	Nb patients	imagerie	Type de SUV	Seuil de SUV	Stade ou TNM	SSP/SG	HR événement	HR	IC95 %	Qualité étude
Pré thérapeutique												
Clarke	2012	RT stéréo	82	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	T1-2N0M0	SSP :U+M	HR	1,11	1,00-1,12	7
Takeda	2011	RT stéréo	97	FDG TEP-TDM	SUVmax	6	T1-4N0M0	SSP :U+M	HR	2,688	1,417-5,1000	7
Sasaki	2005	RT	69	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	I-III	SSP : U	Evènement	6,66	2,56-16,66	7
Lopez-Guerra	2012	RT	49	FDG TEP-TDM	SUVmax	14	III	SSP : U	HR	1,01	0,92-1,11	7
								SG : U		1,03	0,97-1,10	
Zhang	2011	RT stéréo	68	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	I	SSP : U	HR	6,5	0,5-32,6	7
Zhang	2011	RT stéréo	60	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	NR	SSP : U	HR	5,8	0,4-28,9	6
Satoh	2011	RT stéréo	57	FDG TEP-TDM	SUVmax	NR	I	SSP :U+M	HR	1,129	0,973-1,311	7
								SG :U+M		1,018	0,838-1,235	
Lee	2013	RT stéréo	48	FDG TEP-TDM	SUVmax	6,8	T1-2ANoM0	SSP :U+M	HR	4,48	0,427-42,91	7
Zhang	2010	RT	46	FDG TEP-TDM	SUVmax	9,8	III	SG :U+M	HR	10,56	8,76-12,36	6
Yan	2011	RT	120	FDG TEP-TDM	SUVmax	13	III-IV	SG :U+M	HR	1,041	0,962-1,078	6
Chang	2012	RT stéréo	130	FDG TEP-TDM	SUVmax	6,2	I	SG :U+M	HR	2,15	1,06-4,34	7
Borst	2005	RT	51	FDG TEP-TDM	SUVmax	15	I-III	SG :U+M	HR	1,06	1,02-1,10	7
Vikram-Rao	2012	RT stéréo	132	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	I	SG :U+M	HR	4,4	0,5-35,0	7
Burdick	2010	RT stéréo	72	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	T1-2N0M0	SG : U	HR	1,32	0,587-2,990	8
POST Thérapeutique												
Clarke	2012	RT stéréo	82	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	T1-2N0M0	SSP :U+M	HR	1,68	0,92-3,06	7
Lopez-Guerra	2012	RT	49	FDG TEP-TDM	SUVmax	14	III	SSP : U	HR	1,01	0,92-1,11	7
								SG : U		1,03	0,97-1,1	
Zhang	2011	RT stéréo	68	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	I	SSP : U	HR	3	1,0-7,9	7
Zhang	2011	RT stéréo	60	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	NR	SSP : U	HR	3,3	0,9-10,4	6
Zhang	2010	RT	46	FDG TEP-TDM	SUVmax	9,8	III	SG : U+M	HR	10,56	8,76-12,36	6
Vikram-Rao	2012	RT stéréo	132	FDG TEP-TDM	SUVmax	5	I	SSP :U+M	HR	4,4	0,5-5,0	7
								SG :U+M		7,4	1,4-38,5	

CBNPC : cancer pulmonaire non à petites cellules ; SUV : standard uptake value ; SSP : survie sans progression ; SG : survie globale ; HR : hasard ratio ; IC : intervalle de confiance ; RT : radiothérapie

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Le bilan d'extension obtenu par TEP-TDM est un outil pronostique indépendant. En effet, l'amélioration de la connaissance de l'extension initiale notamment ganglionnaire médiastinale, permise par la TEP au FDG, a une valeur pronostique indépendante (niveau de preuve A).

Les nouvelles données de la littérature sont concordantes et concluent à un intérêt pronostique des outils de quantification en TEP (niveau de preuve B2) qui peuvent être une aide dans la prise en charge thérapeutique des patients (niveau de preuve B2).

Cependant, les outils de quantification et les techniques de mesure utilisés en TEP au FDG (SUVmax, MTV, TLG) lors du bilan initial et du suivi doivent être standardisés avec détermination de seuils critiques et validés par des études prospectives bien menées (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

L'utilisation de paramètres quantitatifs de fixation du FDG par la tumeur n'est pas actuellement recommandée pour une évaluation pronostique dans le but de modifier les traitements ultérieurs.

4.2.6. Optimisation des champs de radiothérapie

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La TEP au FDG est un outil utilisé par les radiothérapeutes avant irradiation thoracique dans les formes localement avancées, malgré le peu de recommandations concernant son utilisation dans cette situation. Une bonne connaissance de la taille de la tumeur permet en effet de mieux définir le GTV et ainsi d'optimiser les champs d'irradiation, ce que le TDM ne semble pas faire aussi précisément en particulier en cas d'atélectasie d'aval. Toutefois, il n'y a pas de données suffisantes pour affirmer que la TEP au FDG permet d'optimiser les volumes ni d'augmenter la survie. La TEP au FDG a également un intérêt dans la détection des lésions à distance, contre-indiquant un traitement curatif par radiothérapie.

Une série rétrospective publiée en 2013 [XANTHOPOULOS2013], concernant 54 patients porteurs de CPC localement avancés, a permis de voir que dans le groupe des patients ayant eu une TEP au FDG pré-radiochimiothérapie ($n = 40$), la survie était significativement augmentée par rapport au groupe de patients non évalués par TEP. La question de l'optimisation des volumes n'était pas traitée par ces auteurs. Plusieurs biais étaient à relever, en plus du caractère rétrospectif de l'étude, le principal étant qu'il est impossible d'affirmer que les deux populations étaient comparables en termes de stade car elles n'ont pas été évaluées par la même méthode, ce qui laisse penser que le groupe non évalué par TEP comprenait probablement des stades plus avancés mais sous-estimés. Il était donc difficile de conclure que c'est l'optimisation du volume par TEP qui améliore la survie.

Une autre série plus intéressante publiée en 2013 par Bradley *et al.* [BRADLEY2012], s'intéressait chez 54 patients à l'impact sur le GTV de la TEP au FDG dans le cas de cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés. Il s'agissait d'une étude comparative pour un même groupe de

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

patients ayant tous eu les deux examens : TDM et TEP. L'impact sur le GTV était significatif avec des volumes irradiés inférieurs et une dose moyenne reçue par le poumon significativement inférieure si le radiothérapeute s'aidait de la TEP pour la délinéation. Le contourage des aires ganglionnaires était modifiée dans 51 % des cas. Une revue systématique publiée en 2011 par Ung *et al.* notait l'absence de recommandations des sociétés savantes sur cette question [UNG2011]. L'étude des données de la littérature à cette date retrouvait 28 essais non randomisés prospectifs ou rétrospectifs et un seul randomisé. Les conclusions des auteurs étaient les suivantes :

- aucune donnée n'a démontré l'intérêt de la TEP au FDG avant radiochimiothérapie en termes de survie ou de récidive locale ;
- 19 études ont montré que sa réalisation avant radiothérapie avait un impact sur le GTV et 11 sur le PTV ;
- quelques données limitées semblaient montrer que la dose à l'œsophage était réduite mais les données sur la dose au poumon étaient contradictoires ;
- la dose reçue par la tumeur aurait été augmentée ;
- la TEP au FDG permettait de détecter des métastases et par conséquent de modifier la stratégie thérapeutique dans 8 à 25 % des cas.

Il existe un seul essai randomisé dont les résultats sont publiés, seulement sous forme d'abstract. Il s'agit d'un essai de l'OCOG (Ontario an canadian oncology group) qui a étudié de façon randomisée l'apport de la TEP-TDM dans des formes localement avancées de cancer pulmonaire. Trois cent dix patients ont été randomisés. Dans le bras TEP-TDM, 14,5 % des patients n'étaient plus éligibles à la radiothérapie contre seulement 2,5 % dans l'autre bras. ($p = 0,00014$). Les objectifs secondaires étaient la survie globale et l'impact sur la réduction des volumes. Il n'y avait pas de différence significative sur la population globale mais en ne s'intéressant qu'aux patients finalement traités par radiothérapie, la différence était significative entre les deux groupes (survie à deux ans : 53 % dans le bras TEP-TDM vs 41 % dans le bras TDM seul ($HR = 0,7$; $CI95 \% = 0,5-1,0$)). Il n'y avait pas d'impact significatif sur les paramètres suivants : PTV, dose reçue par la moelle épinière, V40 au cœur et V20 au poumon.

Peu de sociétés savantes ont émis des recommandations concernant l'aide à la délinéation. Le NCCN suggérait en 2017 l'utilisation de la TEP-TDM au FDG pour l'aide à la délinéation sur la base des données précédemment citées et pour éviter des irradiations inutiles en cas de métastases non détectées au TDM.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Les données récentes de la littérature restent peu nombreuses sur ce sujet et ne permettent pas d'inclure la TEP au FDG pour l'optimisation des champs de radiothérapie (niveau de preuve D). Une TEP-TDM au FDG peut néanmoins aider à une meilleure caractérisation du volume tumoral à irradier (notamment en présence d'atélectasie) sans preuve formelle de données d'efficacité sur la survie ou la toxicité (niveau de preuve B2).

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Des données complémentaires restent donc nécessaires pour conclure à l'intérêt de la TEP au FDG sur la survie sans récidive et la survie globale ainsi que sur la potentielle réduction de la toxicité de la radiothérapie (niveau de preuve C)

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour mieux caractériser le volume tumoral à irradier (notamment en présence d'atélectasie).

4.2.7. Évaluation de la réponse thérapeutique

❖ Synthèse des données de la littérature

Une évaluation thérapeutique performante est actuellement indispensable pour améliorer la prise en charge du patient et adapter les traitements en fonction des résultats.

Jusqu'en 2009, l'évaluation thérapeutique était basée sur des critères bien spécifiques définis par WHO ou les critères RECIST 1.0. Ces critères étaient toutefois imparfaits, notamment en raison d'une difficulté à bien définir l'atteinte pulmonaire néoplasique en présence d'atélectasies ou de foyers infectieux.

L'imagerie fonctionnelle, et notamment la TEP au FDG, présente des intérêts avec mise en évidence d'une réponse éventuelle au traitement qui est plus précoce et plus juste que l'imagerie conventionnelle. Elle a de ce fait été incluse dans les critères révisés RECIST1.1. L'augmentation des lésions cibles ou l'apparition de nouvelles lésions détectées sur la TEP au FDG classe le patient en progression. La difficulté de cette nouvelle imagerie TEP est de définir des critères précis d'interprétation non encore validés ainsi que le délai de réalisation optimal pour l'évaluation thérapeutique [TRUONG2011, VANLOON2011A, NOVELLO2012]. L'analyse qualitative reste subjective et l'analyse semi-quantitative est dépendante de nombreux paramètres notamment techniques (machine TEP-TDM, paramètre de reconstruction et d'acquisition).

Francis *et al.* soulignaient dans leur article l'absolue nécessité d'utiliser des critères uniques type PERCIST afin d'homogénéiser les pratiques et de permettre d'obtenir des études robustes validant la TEP, notamment dans l'évaluation thérapeutique [FRANCIS2011].

Les acquisitions dynamiques sont intéressantes mais restent peu réalisables en routine clinique.

L'arrivée récente de l'immunothérapie a également introduit le concept de pseudo progression, liée à la réaction immunitaire péri-tumorale pouvant mimer une augmentation de taille ou l'apparition de nouvelles lésions. Il n'y a pas de données pour l'instant sur l'évaluation de la réponse à l'immunothérapie par TEP.

Une récente revue de la littérature publiée par Skoura *et al.* a repris les études évaluant la TEP dans la réponse précoce à la chimiothérapie (Tableau 19) [SKOURA2012].

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Tableau 19 : Performances de la TEP au FDG dans l'évaluation précoce à la chimiothérapie des CBNPC (d'après [SKOURA2012])

Références	Nb patients Stades	Traitement	Délai TEP	Fixation FDG	Conclusions
Weber, 2003	57 IIIB-IV	Chimio par platine en palliatif	TEP-FDG Avant et après 1 ^{er} cycle	SUVmoyen	Réponse métabolique = ↓ SUVmax > 20 % Prévision meilleure réponse : Se = 95 %, Sp = 76 % Répondeurs vs non répondeurs : EFS : 163j vs 54 (p = 0,0003) ; OS : 252j vs 151 (p = 0,005) ; Survie à 1 an : 44 % vs 10 %
Hoekstra, 2005	47 IIIA-N2	Chimio d'induction par platine	TEP-FDG Avant et après 1 ^{er} cycle	SUVmoy et MRglu	Réponse métabolique = ↓ MRglu > 35 % Répondeurs vs non répondeurs : = 0,03 Survie : p = 0,17
De Geus-Oei, 2007	51 TOUS STADES	15 chimio d'induction 36 chimio palliative	TEP-FDG Avant ou après 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} cycle	SUVmoy et MRglu	- Réponse métabolique = ↓ MRglu > 47 % Répondeurs vs non répondeurs : EFS : 10 m vs 3 (p = 0,002) OS : 17 m vs 8 (p = 0,17) - ↓ SUVmax > 35 % : Répondeurs vs non répondeurs : EFS : 11 m vs 3 (p = 0,0009) OS : 17 m vs 9 (p = 0,18)
Lee, 2009	31 IIIB-IV	16 chimio palliative standard 5 Gefitinib	TEP-TDM Avant et après 1 ^{er} cycle 3 sem après ttt	SUVmax	- Réponse métabolique = ↓ SUVmax > 20 % VPP = 71,4 %, VPN = 79,2 % - Progression métabolique = ↑ SUVmax > 25 % VPP = 75 %, VPN = 81,8 %
Nahmias, 2007	16 IIIB-IV	docetaxel carboplatine	TEP-TDM Avant et chaque sem pendant 7 sem durant 2 cycles	SUVmoy	- Réponse métabolique : négative et pente de régression significativement diff de 0 - ↓ 0,5 SUVmoy entre 1 et 3 sm Répondeurs vs non répondeurs : > 6 m vs 20 sm (p = 0,0016)
Zhang, 2011	46 IIIA-IIIB	chimio radio	TEP-TDM Avant et après 1 ^{er} cycle 3 sm après début radiot	SUVmax Δ SUVmax	- Réponse métabolique : Δ SUVmax ≥ 50 % Répondeurs vs non répondeurs : Δ SUVmax = 61,91 +/- 86,69 % vs 33,56 +/- 90,37 % (p = 0,007) Survie à 1 an : 73 % vs 69 % Survie à 2 ans : 40 % vs 37 % (p = 0,001)
Song, 2010	Tumeur greffée à lapin	cisplatine	TEP-TDM Avant et J0, J1, J7 et J14 après début chimio	SUVmax, SUVmoy K1, Ki	Répondeurs vs non répondeurs : J0 SUVmax (p < 0,0001) = -48,96 % +/- 12,27 vs 21,16% +/- 18,26 SUVmoy (p < 0,0001) = -51,63 % +/- 10,45 vs 7,16 % +/- 13,47 Ki et K1 sembleraient plus sensibles pour prédire la réponse tumorale

MR glu : metabolic rate of glucose ; K1 : transport net de FDG, Ki : flux constant

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Les conclusions de Skoura *et al.*, au vu des études citées dans le Tableau 19, semblaient prometteuses ; en effet la TEP au FDG semblait pouvoir être utile dans l'évaluation thérapeutique précoce sous chimiothérapie des CBNPC [SKOURA2012]. Mais les outils de mesure du métabolisme glucidique ainsi que le moment pour réaliser la TEP ne sont pas encore standardisés.

Actuellement des thérapeutiques ciblées basées sur la détection de mutations notamment EGFR ou ALK peuvent être proposées en alternative à une chimiothérapie. Les performances de la TEP au FDG ont été également étudiées et la TEP au FDG ou TEP à la FLT pourrait également avoir un intérêt potentiel dans l'évaluation précoce des CBNPC sous inhibiteur de TK selon Skoura *et al.* (Tableau 20) [SKOURA2012].

D'après la revue de Nishino *et al.*, la TEP au FDG pourrait avoir un intérêt dans l'évaluation thérapeutique de ces patients qui bénéficient de nouvelles thérapeutiques en lien avec des mutations mais les études restaient très limitées et hétérogènes. Les critères d'évaluation TEP et les paramètres de mesure ne sont pas standardisés [NISHINO2014].

L'évaluation thérapeutique après radiothérapie (stéréotaxique ou pas) reste difficile en raison de fixations du FDG par les tissus inflammatoires. Barillot *et al.* ont conclu que la TEP en réévaluation était peu indiquée dans les 6 premiers mois après radiothérapie [BARILLOT2014]. Colombi *et al.* ont également suggéré dans leur revue de ne pas réaliser de TEP avant 3 mois après un traitement par radiothérapie [COLOMBI2013].

D'autres traceurs tels que la FLT pourraient être intéressants dans ce cas-là.

Tableau 20 : Études évaluant l'intérêt de la TEP au FDG et TEP à la FLT dans la réponse précoce aux traitements par EGFR-TKIs dans le CBNPC (d'après [SKOURA2012])

Références	Méthode	Traitement par TKI	Traceur TEP	Délai TEP	Conclusions
Su, 2006	Lignée cellulaire souris	Gefitinib	FDG	2H 2J	Répondeurs (lignée cellulaire et souris) : ↓ ~ 50 % (p < 0,01) pour 2H et 2J Non répondeurs : pas de réduction significative
Sunaga, 2008	5 patients CBNPC	Gefitinib	FDG	2J 4 sm	RP ou MS (par RECIST) : ↓ SUVmax : 61 % +/- 18 et 59 % +/- 12 à J2 26 % +/- 6 et 43 % +/- 10 à 4 sem P : ↑ SUVmax 153 % +/- 21 à J2 232 % +/- 73 à 4 sem
Ullrich, 2008	Lignée cellulaire souris	Erlotinib	FDG FLT	1J 4J	Répondeurs (lignée cellulaire et souris) : ↓ FLT (pas FDG) corrélé avec arrêt cycle cellulaire et induction apoptose à J2 Réduction tumeur à J4 (souris) FLT corrélé au Ki67 (p < 0,001) FDG moins corrélé au Ki67 (p = 0,037)
Sohn, 2008	28 patients adénocarcinome	Gefitinib	FLT	Avant et 7J après début tt	Répondeurs vs non répondeurs (par WHO) : SUVmax : - 36,0 % +/- 15,4 vs 10,1 % +/- 19,5 (p < 0,001) Pas de différence entre MS et P (p = 0,169) Répondeurs vs non répondeurs selon FLT : ↓ SUVmax 10,9 % EFS : 7,9 m vs 1,2 m (p = 0,0041) ; OS : 20,8 m vs 8,9 m (p = 0,26)

RP : réponse partielle ; P : progression ; MS : maladie stable ; FLT : Fluoro-L-Thymidine ; EFS : survie sans progression ; OS : survie globale

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Il n'existe pas suffisamment de données pour définir des recommandations quant à l'utilisation systématique de la TEP au FDG dans l'évaluation thérapeutique ; les critères d'évaluation restent des critères morphologiques (niveau de preuve C).

La TEP au FDG permet en complément de l'imagerie morphologique d'évaluer la réponse tumorale aux traitements antinéoplasiques (niveau de preuve B2).

Il n'y a pas de données permettant de définir et standardiser les outils d'évaluation de la réponse et le délai de réalisation des examens (niveau de preuve D).

Afin d'éviter les interférences liées aux effets des traitements, l'évaluation doit être effectuée à distance des traitements. On retient habituellement un délai de plus de 3 semaines après une cure de chimiothérapie et plus de 3 mois après une irradiation. Le délai de réalisation de la TEP au FDG pour les nouveaux traitements (immunothérapie ou antiangiogéniques) n'est pas encore défini (niveau de preuve D).

Des études complémentaires sont requises pour documenter la valeur prédictive de la TEP au FDG en termes de survie dans cette indication (niveau de preuve D).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour évaluer la réponse tumorale aux traitements systémiques.

4.2.8. Évaluation de la maladie résiduelle et diagnostic de la récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Les patients suivis pour cancer pulmonaire même avec un traitement chirurgical curatif ont de forts risques de rechuter. Actuellement il n'a pas été prouvé que le suivi par différentes techniques d'imagerie augmentait la survie des patients [NICE 2011].

A l'heure actuelle, pour les patients asymptomatiques, seul la TDM est recommandée. Il n'existe pas de validation quant à l'utilisation en systématique de la TEP au FDG dans la surveillance de ces patients selon les recommandations NCCN 2017 [NCCN2017].

Les données de la littérature concernant cet item sont en effet restreintes. Selon les critères de recherche bibliographique, nous avons retenu une méta-analyse publiée en 2014 par He *et al.* [HE2014] et une revue de littérature [KIM2015C].

La méta-analyse publiée par He *et al.* reprenait 13 articles concernant 1 035 patients et étudiait les performances respectives de la TEP seule, de la TEP-TDM et des techniques d'imagerie conventionnelle (radiographie, TDM, scintigraphie osseuse, IRM) dans la détection de la récidive de néoplasie pulmonaire (Tableau 21) [HE2014].

Les sensibilités poolées de la TEP, de la TEP-TDM et de l'imagerie conventionnelle étaient estimées à 94 % (IC95 % = 91-97), 90 % (IC95 % = 84-95) et 78 % (IC95 % = 71-84). Les spécificités poolées de la

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

TEP, de la TEP-TDM et de l'imagerie conventionnelle étaient estimées à 84 % (IC95 % = 77-89), 90 % (IC95 % = 87-93) et 80 % (IC95 % = 75-84). Les performances diagnostiques en termes de sensibilité étaient significativement meilleures en TEP ($p = 0,000$) ou TEP-TDM ($p = 0,005$) versus imagerie conventionnelle sans différence significative entre les deux modalités de TEP ($p = 0,102$). Concernant la spécificité, les performances de TEP ou TEP-TDM étaient significativement meilleures que celle de l'imagerie conventionnelle ($p = 0,000$) sans différence significative entre les deux modalités TEP ($p = 0,273$). L'exactitude diagnostique était par ailleurs meilleure en TEP-TDM qu'en TEP seule. La qualité des études sélectionnées avait été évaluée indépendamment par deux personnes avec une estimation du score QUADAS. Cette méta-analyse présentait des biais :

- les imageries dites conventionnelles n'étaient pas bien définies dans l'article ;
- le délai de réalisation entre les différentes modalités d'examens, notamment la TEP ou la TEP-TDM et l'imagerie conventionnelle, était supérieur à un mois pour la moitié des études ;
- seulement 30 % des études avaient un gold standard identique entre les modalités TEP et TEP-TDM ;
- la glycémie n'était pas disponible pour 2/3 des études, donnée pouvant fortement interférer avec les résultats des imageries TEP.

En revanche, un point positif de cette méta-analyse était l'utilisation d'un gold standard différent des modalités étudiées (suivi à long terme ou histologie).

Tableau 21 : Performances de la TEP dans le suivi des patients traités pour cancer pulmonaire (d'après [HE2014])

Références	n	Techniques	VP	VN	FP	FN	Se (IC95 %), en %	Sp (IC95 %), en %
Onishi, 2010	121	TEP-TDM	21	73	22	5	81 (61-93)	77 (67-85)
		TDM	19	70	25	7	73 (52-88)	74 (64-82)
Kanzaki, 2010	241	TEP-TDM	34	198	8	1	97 (85-100)	96 (92-98)
Cho, 2010	86	TEP-TDM	27	41	2	0	100 (87-100)	95 (84-99)
Isobe, 2009	22	TEP	14	6	1	1	93 (68-100)	86 (42-100)
Hellwig, 2006	73	TEP	51	16	2	4	93 (82-98)	89 (65-99)
Keidar, 2004	42	TEP-TDM	24	14	3	1	96 (80,46-99,29)	82 (58,97-93,81)
		TEP	24	9	8	1	96 (80,46-99,30)	53 (30,96-73,83)
Hicks, 2001	59	TEP	41	14	3	1	98 (87-100)	82 (57-96)
		TDM	42	2	15	0	100 (92-100)	12 (1-36)
Bury, 1999	126	TEP	60	61	5	0	100 (94-100)	92 (83-97)
		TDM	43	63	3	17	72 (59-83)	95 (87-99)
Tanenaka, 2010	92	TEP-TDM	9	72	9	3	75 (43-95)	89 (80-95)
		TDM	8	74	7	3	73 (39-94)	91 (83-96)
Duhaylongsod, 1995	87	TEP	57	23	5	2	97 (88-100)	82 (63-94)
Patz, 1994	43	TEP	34	8	0	1	97 (85-100)	100 (63-100)
Lee, 2001	13	TEP	7	2	1	3	70 (35-93)	67 (9-99)
De Leyn, 2006	30	TEP	12	9	4	5	71 (44-90)	69 (39-91)
		TEP-TDM	13	12	1	4	76 (50-93)	92 (64-100)
		TDM	10	8	5	7	59 (33-82)	62 (32-86)

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG présente des performances supérieures à l'imagerie conventionnelle en cas de suspicion de récidive (niveau de preuve B2). La TEP semble donc prometteuse dans le suivi des patients présentant une néoplasie pulmonaire mais des études prospectives randomisées bien menées doivent le confirmer. Une confrontation des lésions mises en évidence à la TEP doivent donc bénéficier d'une confirmation histologique ou être associée à d'autres examens d'imagerie concordant pour affirmer une récidive. Des études complémentaires sont requises pour affiner les critères différentiels de récidive compte tenu de la diversité des remaniements anatomiques possibles (niveau de preuve D).

La TEP au FDG peut être utile pour le diagnostic différentiel entre récidive ou maladie résiduelle et fibrose post-radique, à condition de respecter un délai de 3 mois après la radiothérapie

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

conventionnelle (niveau de preuve B2). Le délai nécessaire entre une TEP au FDG et une radiothérapie stéréotaxique reste encore à définir (niveau de preuve D).

L'intérêt d'un suivi par TEP sur la survie sans progression et la survie globale sera à évaluer ainsi que la fréquence des TEP (niveau de preuve D).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récidive des cancers bronchopulmonaires.

La TEP au FDG peut être proposée pour le diagnostic différentiel entre récidive ou maladie résiduelle et fibrose post-radique.

4.2.9. Affections pleurales

❖ Synthèse des données de la littérature

Les publications concernant les pathologies pleurales sont beaucoup moins nombreuses que pour les pathologies broncho-pulmonaires.

Francis *et al.* [FRANCIS2011] ont repris plusieurs études ayant montré un intérêt de la TEP au FDG dans la caractérisation d'épaississements pleuraux. La fixation était plus élevée pour les lésions malignes, que l'analyse soit réalisée de manière qualitative ou semi-quantitative (SUV) (Tableau 22).

Selon l'étude de Benard *et al.* citée dans cette revue, la fixation en FDG était significativement plus élevée pour les lésions malignes ($SUV = 4,9 +/- 2,9$) par rapport aux lésions bénignes ($SUV = 1,4 +/- 0,6$) ($p < 0,0001$). La TEP au FDG semblait particulièrement utile pour orienter d'éventuelles biopsies.

Tableau 22 : Performances de la TEP au FDG dans la caractérisation des épaississements pleuraux (d'après [FRANCIS2011])

Références	N	Techniques	Type d'analyse	Se, en %	Sp, en %
Bury, 1997	25	TEP	Visuelle	100	78
Benard, 1998	28	TEP	Visuelle	91	100
			SUV 2	92	75
Orki, 2009	83	TEP	SUV 3	100	95

L'utilité de la TEP au FDG pour le mésothéliome reste limitée avec des performances diagnostiques assez faibles. Cette imagerie semble pouvoir modifier la prise en charge thérapeutique en détectant des lésions métastatiques contre-indiquant un traitement chirurgical. Le principal intérêt réside dans la détection de lésions à distance chez des patients éligibles à une intensification thérapeutique.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Bien que les méthodes de quantification en TEP (SUV ou volumes métaboliques) semblent pouvoir être des outils pronostiques, les données restent encore trop limitées. Il en est de même pour l'évaluation de la réponse aux traitements.

Une récente méta-analyse de Treglia *et al.*, publiée en 2014, [TREGLIA2014] a évalué les performances diagnostiques de la TEP au FDG des lésions pleurales chez des patients suivis pour cancer. Les résultats des 8 études sélectionnées dans cette méta-analyse sont présentés dans le Tableau 23.

Tableau 23 : Caractéristiques des 8 études (d'après [TREGLIA2014])

Références	n	Types de tumeurs	VP	VN	P	FN	Se %	Sp %	VPP %	VPN %	Gold standard
Liao, 2012 Rétrospectif	33	29 CBNPC 4 CPPC	22	5	1	5	81	83	96	50	Cytologie pleurale/ biopsie/ suivi
Letovanec, 2012 Rétrospectif	50	24 CBNPC 7 LY 5 BC 4 GIST 3 MES 2 HNC 2 MT 1 CC 1 EC 1 MEL	9	30	3	8	53	91	75	79	cytologie pleurale
Alkhawaldeh, 2011 Rétrospectif	61	61 CBNPC	25	23	9	4	86	72	79	85	Thoracocentèse et biopsie pleurale
Kim, 2011 Rétrospectif	33	33 CBNPC	21	8	1	3	88	89	95	73	cytologie ou biopsie pleurale
Toaff, 2005 Rétrospectif	31	17 CBNPC 3 CPPC 9 LY 1 OC 1 MEL	18	9	1	3	86	90	95	75	Histopathologie ou cytologie
Schaffler, 2004 Rétrospectif	92	92 CBNPC	30	44	18	0	100	71	63	100	Histopathologie ou cytologie
Gupta, 2002 Prospctif	35	27 CBNPC 8 CPPC	16	16	1	2	89	94	94	89	Thoracocentèse et biopsie pleurale
Erasmus, 2000 Rétrospectif	25	25 CBNPC	21	2	1	1	95	67	95	67	Thoracocentèse et biopsie pleurale

Cette méta-analyse a conclu à l'utilité de la TEP au FDG pour le bilan des lésions pleurales chez des patients suivis pour cancer, avec des performances diagnostiques supérieures de la TEP par rapport à la TDM seule.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

En effet, la sensibilité poolée de la TEP était de 86 % (IC95 % = 80-91) et la spécificité poolée de 80 % (IC95 % = 73-85). Il est à noter qu'une seule étude parmi les 8 retenues était prospective avec un faible effectif de patients.

Cependant, malgré de bonnes performances diagnostiques, la TEP au FDG ne peut pas remplacer les méthodes invasives pour confirmer l'atteinte néoplasique de la plèvre. Elle peut être utile lorsque la thoracoscopie est impossible ou quand la ponction pleurale est non contributive, notamment pour détecter la lésion pleurale la plus métabolique pour orienter une biopsie.

Malgré des performances diagnostiques intéressantes, il existe des biais dans ces études notamment les faibles effectifs, le gold standard parfois critiquable, la lecture en aveugle non systématique. Il existe également une hétérogénéité des études en termes de sensibilité. Cette méta-analyse de Treglia *et al.*, [TREGLIA2014] semblait néanmoins assez complète avec notamment l'évaluation de l'hétérogénéité des études et la recherche systématique de biais.

Une autre récente méta-analyse également publiée par Treglia *et al.* [TREGLIA2014A] s'est intéressée aux performances de la TEP au FDG dans la différenciation du caractère bénin ou malin de lésions pleurales. Seize études ont été sélectionnées au vu des critères mais seules 11 ont permis le calcul des performances diagnostiques. Cette méta-analyse a retrouvé une bonne sensibilité, oscillant de 88 % à 100 %, avec une spécificité plus faible comprise entre 35 % et 100 % (Tableau 24).

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Tableau 24 : Caractéristiques des 16 études sélectionnées (d'après TREGLIA2014A])

Références	n	Pathologies	Techniques	Type d'analyse	VP	VN	FP	FN	Se %	Sp %	VPP %	VPN %	Référence
Terada, 2012 NR	76	Suspicion M	TEP-TDM	SUV	NR	NR	NR	NR	NC	NC	NC	NC	Histopathologie Cytologie
Coolen, 2012 Prospectif	31	Maladie pleurale	TEP-TDM	VISUEL	14	6	11	0	100	35	56	100	Biopsie
Abe, 2012 Rétrospectif	90	Suspicion M	TEP-TDM	VISUEL SUV P SUV T	NR	NR	NR	NR	NC	NC	NC	NC	Biopsie
Elboga, 2012 Rétrospective	50	Maladie pleurale	TEP-TDM	VISUEL SUV P SUV T	34	8	5	3	92	62	87	73	Biopsie chirurgicale
Kurata, 2010 Prospectif	17	Suspicion M	TEP-TDM	VISUEL SUV	NR	NR	NR	NR	NC	NC	NC	NC	Cytologie ou Biopsie pleurale Suivi
Yamamoto, 2009 Rétrospectif	33	Suspicion M	TEP	VISUEL SUV P SUV T	15	14	2	2	88	88	88	88	Histopathologie Suivi
Mavi, 2009 NR	55	Suspicion M	TEP	SUV P SUV T	NR	NR	NR	NR	NC	NC	NC	NC	Histopathologie
Yildirim, 2009 NR	31	Suspicion M	TEP-TDM	VISUEL SUV	15	13	1	2	88	93	94	87	Histopathologie Suivi
Orki, 2009 Prospective	83	Maladie pleurale	TEP-TDM	VISUEL SUV	44	37	2	0	100	95	96	100	Histopathologie
Duysinx, 2006 Prospective	79	Epanchement pleural	TEP	SUV	NR	NR	NR	NR	NC	NC	NC	NC	Biopsie pleurale Suivi
Duysinx, 2004 Prospective	98	Maladie pleurale	TEP	VISUEL	61	31	4	2	97	89	94	94	Cytologie Histologie Suivi radio
Kramer, 2004 Prospective	32	Maladie pleurale	TEP	VISUEL SUV	18	12	1	1	95	92	95	92	Cytologie ou Biopsie pleurale Suivi
Gerbaudo, 2002 Rétrospective	15	Suspicion M	TEP	VISUEL	11	4	0	0	100	100	100	100	Histopathologie
Carretta, 2000 NR	14	Maladie pleurale	TEP	VISUEL SUV	12	1	0	1	92	100	100	50	Biopsie
Benard, 1998 NR	28	Suspicion M	TEP	VISUEL SUV	22	3	1	2	92	75	96	60	Cytologie pleurale Biopsie Suivi
Bury, 1997 NR	25	Maladie pleurale	TEP	VISUEL	16	7	2	0	100	78	89	100	Cytologie Biopsie

Il est ressorti de cette récente méta-analyse que les performances de la TEP au FDG seule ou TEP-TDM au FDG étaient intéressantes dans le bilan de lésions pleurales chez des patients non suivis pour néoplasie. Cette seconde méta-analyse semblait également assez complète avec notamment l'évaluation de l'hétérogénéité des études et la recherche systématique de biais.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Par ailleurs, les recommandations de l'ESMO [BAAS 2015] concernant l'utilisation de la TEP au FDG dans le staging des mésothéliomes ont conclu que l'intérêt de la TEP restait limité au vu des publications mais que celle-ci pouvait être utilisée pour la localisation des lésions malignes, la recherche de métastases à distance ou l'évaluation précoce de la réponse au traitement dans le cadre de protocoles. La sélection de la bibliographie étayant ces conclusions n'était toutefois pas bien explicitée dans les guidelines malgré une relecture indépendante du document.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

En conclusion, au vu des faibles publications, de l'hétérogénéité d'interprétation des TEP (analyse qualitative ou semi-quantitative), du délai de réalisation des acquisitions TEP (précoce et tardive), les données ne sont pas suffisantes pour valider l'utilisation systématique de la TEP au FDG dans l'évaluation des lésions pleurales (niveau de preuve C).

La TEP au FDG peut néanmoins aider à caractériser les lésions pleurales dans un contexte néoplasique ou non, notamment à contribuer à définir le site de biopsie, en gardant à l'esprit le risque de faux positifs (lésions inflammatoires, granulomes, talcage) et de faux négatifs (petites lésions ou peu avides de FDG) (Niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour caractériser les lésions pleurales.

4.2.10. Tumeurs médiastinales

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Duranti *et al.* ont publié en 2012 [DURANTI2012] (Tableau 25) une revue qui s'est intéressée à l'apport de la TEP dans la prise en charge des tumeurs thoraciques potentiellement curables chirurgicalement.

Concernant spécifiquement les thymomes, les quelques articles sélectionnés dans cette revue de la littérature ont souligné que la fixation du FDG est fonction du grade du thymome ainsi que du caractère invasif ou non de la tumeur. Duranti *et al.* ont rapporté des études mettant en évidence une fixation plus importante du FDG pour les thymomes de haut grade ainsi que pour les carcinomes thymiques. Les tumeurs invasives fixaient également plus le radiotraceur.

Tableau 25 : TEP au FDG et tumeurs thymiques (d'après [DURANTI2012])

Auteurs	Nombre de sujets	Conclusion	p
Kubota <i>et al.</i>	22	Fixation en FDG des thymomes invasifs > fixation des thymomes non invasifs	< 0,005
		Fixation en FDG des thymomes invasifs > fixation des tumeurs bénignes	< 0,001
Sung <i>et al.</i>	33	SUVmax des thymomes (faible et haut risques) plus faible que SUVmax des carcinomes thymiques	< 0,001
		La fixation en FDG des carcinomes thymiques est plus homogène	0,027 0,001
Kumar <i>et al.</i>	23	SUVmax diffère entre hyperplasie thymique, thymome et carcinome thymique	< 0,01
Endo <i>et al.</i>	36	Ratio SUV T/M significatif entre thymome faible risque et haut risque	0,01
		Ratio SUV T/M significatif entre thymome haut risque et carcinome thymique	0,01
El Bawab <i>et al.</i>	25	FDG différencie hyperplasie thymique et thymome	-
Luzzi <i>et al.</i>	13	SUVmax faible risque < haut risque	0,009
		SUVmax < 5 vs faible risque et stades I-II Masaoka SUVmax > 5 vs haut risque et stades III-IV Masaoka	0,006

Une publication de Treglia G *et al.* de 2014 a évalué l'intérêt de la TEP au FDG dans la caractérisation des tumeurs thymiques (différenciation des tumeurs thymiques à faible risque, à haut risque ou des carcinomes thymiques) [TREGLIA2014B]. Ces tumeurs rares sont classées selon une classification histologique de WHO (World Health Organization) décrite en 1999 et révisée en 2004 et 2015. Vingt-six articles ont été détaillés dans cette publication dont parmi eux 11 articles inclus dans la méta-analyse, qui s'intéressait au caractère discriminant de la SUVmax dans la différenciation des tumeurs thymiques.

D'après cette méta-analyse portant sur 11 articles (en gras dans le Tableau 26), il en ressort que la SUVmax des carcinomes thymiques était plus élevée que celle des tumeurs thymiques de haut grade, elle-même plus élevée que celle des tumeurs de faible risque. Malgré cette tendance, il n'était pas possible de déterminer un seuil exact de SUVmax qui permettrait de différencier les trois grades de tumeurs thymiques. Dans cette méta-analyse, les données restaient limitées au vu du peu d'études et des faibles effectifs. Les méthodes de calcul de la SUVmax étaient également très hétérogènes.

Tableau 26 : Caractéristiques des 26 études sélectionnées (d'après [TREGLIA2014B])

Références	Techniques	Dose FDG	Délai entre injection et acquisition	Type d'analyse
Bertolaccini2014	TEP-TDM	330–400 MBq	55–70 min	T/M SUV, MTV, TGV
Seki2014	TEP-TDM	4–6 MBq/kg	60 min	SUVmax
Viti2014	TEP-TDM	330–400 MBq	55–70 min	SUVmax, T/M SUV
Benveniste2013	TEP-TDM	333–629 MBq	60–90 min	SUVmax, SUVmean, SUVpeak and Total body volumetric SUV
De Luca2013	TEP-TDM	370 MBq	60 min	SUVmax
Lococo2013	TEP-TDM	3,7 MBq/kg	60 min	SUVmax, SUVmax/tumor size
Matsumoto2013	TEP ou TEP-TDM	4 MBq/kg	60 min	SUVmax
Thomas2013	TEP-TDM	370–555 MBq	60 min	SUVmax, T/M SUV
Toba2013	TEP-TDM	3,7 MBq/kg	60 min	SUVmax
Eguchi2012	TEP	5 MBq/kg	60 min	SUVmax
Fukumoto2012	TEP-TDM	3,7–4,1 MBq/kg	50 min	SUVmax
Nakajo2012	TEP-TDM	3,7 MBq/kg	60 min	SUVmax
Otsuka2012	TEP-TDM	3,7 MBq/kg	60 min	SUVmax
Igai2011	TEP	3,5 MBq/kg	60 et 120 min	SUVmax
Kaira2011	TEP ou TEP-TDM	200–250 MBq	60 min	T/M SUV
Terzi2011	TEP-TDM	330–400 MBq	55–70 min	SUVmax, T/M SUV
Kaira2010	TEP ou TEP-TDM	200–250 MBq	60 min	T/M SUV
Inoue2009	TEP	370 MBq	60 min and 180 min	SUVmax and RI-SUVmax
Kumar2009	TEP-TDM	370 MBq	60 min	SUVmax
Luzzi2009	TEP-TDM	355 MBq	55–70 min	SUVmax, T/M SUV
Shibata2009	TEP	4,6 MBq/kg	45–60 min	SUVmax, T/axilla SUV
Endo2008	TEP ou TEP-TDM	200–250 MBq	60 min	T/M SUV
Lee2008	TEP ou TEP-TDM	NR	NR	SUVmax
Travaini2008	TEP-TDM	5 MBq/kg	50 min	SUVmax
El-Bawab2007	TEP	370 MBq	45–60 min	SUVmax
Sung2006	TEP-TDM	370 MBq	45 min	SUVmax

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

Les guidelines de l'ESMO [GIRARD 2015] publiés en 2015 pour le diagnostic, traitement et suivi des tumeurs thymiques ne recommandaient pas l'utilisation de la TEP pour ces tumeurs au vu des publications sur ce sujet. La sélection de la bibliographie étayant ces conclusions n'était toutefois pas bien explicitée dans les guidelines.

Les données concernant les autres types histologiques de tumeurs médiastinales (tumeurs germinales séminomateuses ou non, tumeurs neurales) sont très peu nombreuses et discordantes quant à l'intérêt de la TEP.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Les carcinomes thymiques ou les tumeurs thymiques de haut grade captent plus le FDG que les tumeurs de bas grade (niveau de preuve B2).

Cependant des études complémentaires sont requises pour mieux définir les seuils critiques permettant de différencier les tumeurs thymiques ainsi que les méthodes de calcul (niveau de preuve D).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée comme un outil d'aide à la caractérisation des tumeurs thymiques.

4.2.11. Références bibliographiques

[ALLEN2011] Allen TL, Kendi AT, Mitiek MO, Maddaus MA. Combined contrast-enhanced computed tomography and 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer. Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery 2011;23(1):43-50.

[BAAS2015] Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v31-9.

[BARGER2012] Barger RL, Jr., Nandalur KR. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. Academic Radiology 2012;19(2):153-8.

[BARILLOT2014] Barillot I, Munier O, Hatime M, Mornex F. [Assessment of the response following stereotactic irradiation of lung primary tumors and metastases]. Cancer Radiotherapie 2014;18(4):308-12.

[BRADLEY2012] Bradley J, Bae K, Choi N, Forster K, Siegel BA, Brunetti J, Purdy J, Faria S, Vu T, Thorstad W, Choy H. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0515. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1;82(1):435-41.

[CHANG2011] Chang CF, Rashtian A, Gould MK. The use and misuse of positron emission tomography in lung cancer evaluation. Clinics in Chest Medicine 2011;32(4):749-62.

[CHANG2012] Chang MC, Chen JH, Liang JA, Lin CC, Yang KT, Cheng KY, Yeh JJ, Kao CH. Meta-analysis: comparison of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and bone scintigraphy in the detection of bone metastasis in patients with lung cancer. Academic Radiology 2012;19(3):349-57.

[CHANG2013] Chang CY, Chang SJ, Chang SC, Yuan MK. The value of positron emission tomography in early detection of lung cancer in high-risk population: a systematic review. The clinical respiratory journal 2013;7(1):1-6.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

[COLOMBI2013] Colombi D, Di LE, Silva M, Manna C, Rossi C, De FM, Zompatori M, Ruffini L, Sverzellati N. Non-small cell lung cancer after surgery and chemoradiotherapy: follow-up and response assessment. Diagnostic & Interventional Radiology 2013;19(6):447-56.

[DEPPEN2014] Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, Morgan AM, Aldrich MC, Massion PP, Walker RC, McPheeers ML, Putnam JB, Jr., Grogan EL. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. JAMA 2014;312(12):1227-36.

[DETTERBECK2013] Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e78S-92S.

[DEWEVER2014] De Wever W, Verschakelen J, Coolen J. Role of imaging in diagnosis, staging and follow-up of lung cancer. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2014;20(4):385-92.

[DURANTI2012] Duranti L, Leo F, Pastorino U. PET scan contribution in chest tumor management: a systematic review for thoracic surgeons. Tumori 2012;98(2):175-84.

[EBERHARDT2015] Eberhardt WE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, Westeel V, Stahel R, Felip E, Peters S; Panel Members. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1573-88.

[ERASMUS2012] Erasmus JJ, Macapinlac HA. Low-sensitivity FDG-PET studies: less common lung neoplasms. Seminars in Nuclear Medicine 2012;42(4):255-60.

[FRANCIS2011] Francis R, Segard T, Morandeau L. Novel molecular imaging in lung and pleural diseases. Respirology 2011;16(8):1173-88.

[FRÜH2013] Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99-105.

[GIRARD2015] Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v40-55.

[GOULD2013] Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. CHEST Journal. 2013; 143(5_suppl):e93S-e120S.

[HE2014] He YQ, Gong HL, Deng YF, Li WM. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. Acta Radiologica 2014;55(3):309-17.

[HOUSHMAND2016] Houshmand S, Salavati A, Segtnan EA, Grupe P, Hoilund-Carlsen PF, Alavi A. Dual-time-point Imaging and Delayed-time-point Fluorodeoxyglucose-PET/Computed Tomography Imaging in Various Clinical Settings. [Review] [<https://dx.doi.org/10.1016/j.cpet.2015.07.003>]. Pet Clinics 2016;11(1):65-84.

[IM2015] IM HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, Chung JK, Kim EE, Lee DS. Pronostic value of volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-small-cell lung cancer : a meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:241-251.

[KIM2015C] Kim HS, Lee KS, Ohno Y, van Beek EJ, Biederer J. PET/CT vs MRI for diagnosis, staging, and follow-up of lung cancer. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2015;42(2):247-60.

[LI2013] Li J, Xu W, Kong F, Sun X, Zuo X. Meta-analysis: accuracy of 18FDG PET-CT for distant metastasis staging in lung cancer patients. Surgical Oncology 2013;22(3):151-5.

[LIAO2012] Liao CY, Chen JH, Liang JA, Yeh JJ, Kao CH. Meta-analysis study of lymph node staging by 18 F-FDG PET/CT scan in non-small cell lung cancer: comparison of TB and non-TB endemic regions. European Journal of Radiology 2012;81(11):3518-23.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

[LIN2012A] Lin YY, Chen JH, Ding HJ, Liang JA, Yeh JJ, Kao CH. Potential value of dual-time-point 8F-FDG PET compared with initial single-time-point imaging in differentiating malignant from benign pulmonary nodules: a systematic review and meta-analysis.

[LIU2011] Liu T, Xu JY, Xu W, Bai YR, Yan WL, Yang HL. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography, magnetic resonance imaging and bone scintigraphy for the diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer: which one is the best? A meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 Jun;23(5):350-8.

[LIU2016A] Liu J, Dong M, Sun X, Li W, Xing L, Yu J. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in Surgical Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(1):e0146195.

[LOHRMANN2014] Lohrmann C, Weber WA. What is the clinical value of PET/CT in the diagnosis of pulmonary nodules?. *Zentralblatt fur Chirurgie* 2014;139(1):108-13.

[LV2011] Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ, Zhu XX, Song Y. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for médiastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 2011 Aug;6(8):1350-8.

[MADSEN2016] Madsen PH, Holdgaard PC, Christensen JB, Hoilund-Carlsen PF. Clinical utility of F-18 FDG PET-CT in the initial evaluation of lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Oct;43(11):2084-97.

[MITCHELL2016] Mitchell MD, Aggarwal C, Tsou AY, Torigian DA, Treadwell JR. Imaging for the Pretreatment Staging of Small cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Acad Radiol*. 2016;23(8):1047–1056.

[MIYATA2012] Miyata Y, Tsutani Y, Okada M. Use of high-resolution computed tomography and positron emission tomography/computed tomography in the management of stage IA adenocarcinoma. *Seminars in Thoracic & Cardiovascular Surgery* 2012;24(4):267-74.

[NA2014] Na F, Wang J, Li C, Deng L, Xue J, Lu Y. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy: meta-analysis. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2014;9(6):834-42.

[NCCN 2017] National Comprehensive Cance Network. Non-small cell lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 7.2015.

[NICE2011] National Institute for Health and Care Excellence. Lung cancer: diagnosis and management – Clinical guideline. NICE Guideline. April 2011.

[NISHINO2014] Nishino M, Hatabu H, Johnson BE, McLoud TC. State of the art: Response assessment in lung cancer in the era of genomic medicine. *Radiology* 2014;271(1):6-27.

[NOVELLO2012] Novello S, Gajal LM, Vavala T. Functional imaging in predicting response to antineoplastic agents and molecular targeted therapies in lung cancer: a review of existing evidence. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2012;83(2):208-15.

[NOVELLO2016] Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, Kerr K, Popat S, Reck M, Senan S, Simo GV, Vansteenkiste J, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.

[PADMA2011] Padma S, Sundaram PS, George S. Role of positron emission tomography computed tomography in carcinoma lung evaluation. *Journal of Cancer Research & Therapeutics* 2011;7(2):128-34.

[PAK2015] Pak K, Park S, Cheon GJ, Kang KW, Kim IJ, Lee DS, Kim EE, Chung JK. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Annals of Nuclear Medicine* 2015;29(5):409-19.

[PETERS2016] Peters S, Adjei AA, Gridelli C, Reck M, Kerr K, Felip E, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 Suppl 7:vii56-64.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

[QU2012] Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K. A meta-analysis of 8fdg-pet-ct, 8fdg-pet, mri and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. European Journal of Radiology 2012;81(5):1007-15.

[SCHILLACI2012] Schillaci O. Use of dual-point fluorodeoxyglucose imaging to enhance sensitivity and specificity. Seminars in Nuclear Medicine 2012;42(4):267-80.

[SCHMIDTHANSEN2014] Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abraira V, Roque I Figuls M. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;11:CD009519.

[SHEN2015] Shen G, Hu S, Deng H, Jia Z. Diagnostic value of dual time-point 18 F-FDG PET/CT vs single time-point imaging for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. Acta Radiologica 2015;56(6):681-7.

[SKOURA2012] Skoura E, Datseris IE, Platis I, Oikonomopoulos G, Syrigos KN. Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non--small-cell lung cancer. Clinical Lung Cancer 2012;13(3):181-7

[TREGLIA2014] Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Lococo F, Cafarotti S, Prior JO, Bertagna F, Ceriani L, Giovanella L. Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of pleural abnormalities in cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. Lung Cancer 2014;83(1):1-7.

[TREGLIA2014A] Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Lococo F, Cafarotti S, Bertagna F, Prior JO, Ceriani L, Giovanella L. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. Acad Radiol. 2014 Jan;21(1):11-20. doi: 10.1016/j.acra.2013.09.015.

[TREGLIA2014B] Treglia G, Sadeghi R, Giovanella L, Cafarotti S, Filosso P, Lococo F. Is (18)F-FDG PET useful in predicting the WHO grade of malignancy in thymic epithelial tumors? A meta-analysis. Lung Cancer. 2014 Oct;86(1):5-13.

[TRUONG2011] Truong MT, Viswanathan C, Erasmus JJ. Positron emission tomography/computed tomography in lung cancer staging, prognosis, and assessment of therapeutic response. Journal of Thoracic Imaging 2011;26(2):132-46.

[UNG2011]. Ung YC, Bejak A, Coakley N, Evans WK. Positron Emission Tomography with 18Fluorodeoxyglucose in Radiation Treatment Planning for Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. Thorac Oncol. 2011;6: 86-97.

[VANLOON2011A] van Loon J, van Baardwijk A, Boersma L, Ollers M, Lambin P, De Ruysscher D. Therapeutic implications of molecular imaging with PET in the combined modality treatment of lung cancer. Cancer Treatment Reviews 2011;37(5):331-43.

[VISIONI2011] Visioni A, Kim J. Positron emission tomography for benign and malignant disease. Surgical Clinics of North America 2011;91(1):249-66.

[WANG2012] Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clinical Lung Cancer 2012;13(2):81-9.

[WU2012] Wu LM, Xu JR, Gu HY, Hua J, Chen J, Zhang W, Haacke EM, Hu J. Preoperative mediastinal and hilar nodal staging with diffusion-weighted magnetic resonance imaging and fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with non-small-cell lung cancer: which is better? Journal of Surgical Research 2012;178(1):304-14.

[WU2013] Wu Y, Li P, Zhang H, Shi Y, Wu H, Zhang J, Qian Y, Li C, Yang J. Diagnostic value of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for the detection of metastases in non-small-cell lung cancer patients. International Journal of Cancer 2013;132(2):E37-E47.

[XANTHOPOULOS2013] Xanthopoulos EP, Corradetti MN, Mitra N, Fernandes AT, Kim M, Grover S, Christodouleas JP, Evans TL, Stevenson JP, Langer CJ, Lee TT, Pryma DA, Lin LL, Simone CB 2nd, Apisarnthanarak S, Rengan R. Impact of PET staging in limited-stage small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2013 Jul;8(7):899-905.

[ZHANG2013B] Zhang L, Wang Y, Lei J, Tian J, Zhai Y. Dual time point 18FDG-PET/CT vs single time point 18FDG-PET/CT for the differential diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. Acta Radiologica 2013;54(7):770-7.

Cancers bronchopulmonaires, médiastinaux et pleuraux

[ZHAO2012] Zhao L, He ZY, Zhong XN, Cui ML. (18)FDG-PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Surgical Oncology* 2012;21(3):230-6.

4.3.Cancers colorectaux

4.3.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Myriam Wartski (médecin nucléaire, Hôpital Cochin, HU Paris Centre) et le Professeur Romain Coriat (gastroentérologue, Hôpital Cochin, HU Paris Centre).

4.3.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période 2010-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée à partir de sites d'émetteurs internationaux de recommandations et de bases de données, et dont la liste est fournie en Annexe également.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte (n > 10)

Pathologie concernée : cancer colorectal

Techniques concernées : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques ; TEP-TDM retenue préférentiellement à TEP non couplée à la TDM

Étapes du parcours de soins concernées : bilan d'extension initial, détection des récidives et bilan des récidives connues, évaluation thérapeutique, planification de la radiothérapie

Types d'études retenus : études prospectives ou rétrospectives bien conduites, recommandation de sociétés savantes, méta-analyse avec méthodologie bien décrite ; exclusion des revues de la littérature au profit des données originales ; exclusion des rapports de cas ou des cohortes de faible effectif

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative) et taux de détection tumorale, exactitude, pertinence diagnostique, comparaison de courbe ROC

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les références issues de l'équation de recherche bibliographique, une première sélection à la lecture du titre et sur la base des critères définis ci-dessus a permis de sélectionner 112 publications.

Parmi ces 112 références, 61 études ont été exclues lors de la lecture du résumé et sur la base des mêmes critères.

Par ailleurs, 27 articles « princeps » ou de revues publiées antérieurement ont été cités.

Cancers colorectaux

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 78 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

Dans la suite de cette partie, le terme TEP au FDG (ou TEP) a été utilisé systématiquement, même si les études citées concernaient la TEP-TDM au FDG.

4.3.3. Bilan d'extension initial

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La sensibilité de détection des cancers colorectaux par la TEP au FDG est excellente, de l'ordre de 90 % [MUKAI2000], mais sa spécificité est plus faible car des lésions précancéreuses sont souvent détectées sur la TEP. Les foyers digestifs hypermétaboliques focalisés présents sur un examen TEP au FDG réalisé pour toute indication, correspondent à un taux de 20 % à 46 % d'adénocarcinomes en endoscopie [GUTMAN2005, TREGLIA2012]. Dans l'étude prospective de Van Kouwen *et al.* ayant porté sur 100 patients ayant bénéficié d'une endoscopie pour suspicion de polype colorectal [VANKOUWEN2005], 33 % des dysplasies de bas grade, 76 % des dysplasies de haut grade et 89 % des carcinomes étaient visualisés sur la TEP. La mise en évidence d'un hypermétabolisme colorectal, quand il est focal, doit donc être pris en compte et conduire à une endoscopie, quelle que soit l'indication de la TEP, compte tenu de l'incidence élevée des lésions précancéreuses et des cancers colorectaux [ESTEVE2006]. Les hyperfixations focales doivent être distinguées des hyperfixations colorectales diffuses ou segmentaires qui peuvent être physiologiques (par captation du FDG par la muqueuse et/ou les tissus lymphoïdes et/ou la muscleuse du tube digestif) ou traduire des lésions inflammatoires diffuses. Un aspect particulier est celui des hyperfixations diffuses du tube digestif (côlon, rectum et souvent également intestin grêle) chez les patients diabétiques traités par antidiabétiques oraux [GONTIER2008].

Comme dans les autres cancers digestifs ou gynécologiques, l'adénocarcinome mucineux a une moindre fixation du FDG par rapport aux autres types histologiques, ce qui peut conduire à une sensibilité réduite de la TEP au FDG [WHITEFORD2000].

Dans la période pré-thérapeutique, les études réalisées pour la stadification du cancer colorectal [MUKAI2000, LLAMASELVIRA2007] n'ont pas montré de modification significative du stade T ou N, induite par la TEP. Dans la méta-analyse de Lu *et al.*, ayant porté sur 10 études, la sensibilité de la TEP au FDG était faible (43 %) pour l'évaluation ganglionnaire loco-régionale du cancer colorectal [LU2012].

En revanche, pour l'évaluation de l'atteinte métastatique, en particulier hépatique, plusieurs méta-analyses ont retrouvé de très bonnes performances de la TEP au FDG, chez des patients éligibles à une résection hépatique [BIPAT2005, NIEKEL2010, FLORIANI2010, MAFFIONE2015] (Tableau 27). La méta-analyse de Bipat *et al.*, publiée en 2005, a montré que la TEP au FDG était la modalité d'imagerie la plus précise pour la détection de l'atteinte métastatique hépatique, que ce soit dans l'analyse par patients ou par lésions [BIPAT2005]. Dans cette méta-analyse, les valeurs de sensibilité pour la TDM, l'IRM et la TEP au FDG, dans l'analyse par patients, étaient égales à 64,7 %, 75,8 %, et 94,6 % respectivement ; dans l'analyse par lésions, ces valeurs de sensibilité étaient égales à 66,1 %, 64,4 %, et 75,9 % respectivement. Dans la méta-analyse de Maffione *et al.*[MAFFIONE2015], portant

Cancers colorectaux

sur 8 études (484 patients) évaluant les performances de la TEP au FDG pour la détection des métastases hépatiques du cancer colorectal, les valeurs de sensibilité et spécificité par patients étaient toutes deux égales à 93 %. Ces valeurs de sensibilité et spécificité étaient moins élevées dans l'analyse par lésions, égales respectivement à 60 % (IC95 % = 55-64) et 79 % (IC95 % = 68-87). Lorsque la TEP était comparée à l'imagerie conventionnelle (TDM ou IRM), la TEP présentait une très bonne sensibilité, un peu plus faible que celle de l'IRM ou la TDM dans l'analyse par patients (respectivement de 93 %, 100 % et 98 %) et par lésions (respectivement de 66 %, 89 % et 79 %) mais une spécificité plus élevée (respectivement de 86 %, 81 % et 67 %). Ces performances de la TEP sont superposables à celles publiées dans les méta-analyses plus anciennes de Florani *et al.* [FLORIANI2010] et Niekel *et al.* [NIEKEL2010]. Chez des patients non préalablement opérés du foie, la méta-analyse de Niekel [NIEKEL2010], ayant analysé 39 études et 3 391 patients et comparé des examens TDM, IRM et TEP au FDG réalisés entre 1990 et 2010, a montré une sensibilité de détection de l'atteinte hépatique, au niveau patient, de 84 % pour la TDM, de 88 % pour l'IRM et de 94 % pour la TEP au FDG. Au niveau lésion, la sensibilité était de 74 % pour la TDM, de 80 % pour l'IRM et de 81 % pour la TEP au FDG.

En cas de lésions hépatiques équivoques, identifiées en imagerie conventionnelle dans le bilan pré-thérapeutique, la TEP au FDG est utile pour aider au diagnostic différentiel entre angiome et métastase hépatique, lorsque l'IRM n'a pas permis de conclure [TAN2014, CHAN2012].

En cas de lésions hépatiques non équivoques, considérées comme malignes en imagerie conventionnelle dans le bilan pré-thérapeutique, la TEP au FDG a permis la recherche d'autres localisations secondaires extra-hépatiques [TREGLIA2012, BAMBA2011, GEORGAKOPOULOS2013] et en particulier des lésions pulmonaires, qui représentent le second site métastatique le plus fréquent du cancer colorectal. Dans l'étude d'impact de Georgkopoulos *et al.*, la TEP au FDG a détecté des métastases extra-hépatiques chez 11 des 35 patients ayant un cancer colorectal avec des métastases hépatiques confirmées [GEORGAKOPOULOS2013]. Dans la méta-analyse de Maffione *et al.* [MAFFIONE2015], le taux de détection de métastases extra-hépatiques était variable selon les études, de 0 à 68 %, ceci étant expliqué par l'hétérogénéité des différentes études. Dans la revue systématique de Patel *et al.* [PATEL2011], ayant analysé trois études et 178 patients, la sensibilité de la TEP au FDG pour la détection de métastases extra-hépatiques du cancer colorectal était de 75 % à 89 %, meilleure que celle de la TDM (58 % à 64 %) ; les spécificités de la TEP et de la TDM étaient comparables, respectivement de 95 % à 96 % et 87 % à 97 %. Dans l'une des études de cette revue systématique, ayant inclu 35 patients avec un cancer colorectal et une suspicion de métastase hépatique, les sensibilités de la TEP au FDG et de la TDM pour la détection de métastases extra hépatiques étaient respectivement de 84 % et de 59 %. Les sites métastatiques étaient des sites osseux, pulmonaires, ganglionnaires rétropéritonéaux, des nodules de carcinose péritonéale et un nodule pariétal [RAPPEPORT2007]. Dans le contexte de lésions pulmonaires métastatiques identifiées dans le bilan d'extension du cancer colorectal, la TEP au FDG permet également la stadification ganglionnaire médiastinale avant une éventuelle résection pulmonaire. L'équipe de Guerrera *et al.* a retrouvé dans ce cas, une haute valeur prédictive négative de la TEP pour la stadification ganglionnaire médiastinale contrastant avec une faible valeur prédictive positive [GUERRERA2016].

Cancers colorectaux

La réalisation de la TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique du cancer colorectal a induit un changement de stade chez 27 % à 39 % des patients [CHAN2012, GEARHART2006, PARK2006] et un changement de stratégie thérapeutique chez environ 30 % des patients [MAFFIONE2015, PETERSEN2014]. Ce changement d'attitude thérapeutique induit par la TEP, consiste le plus souvent en l'annulation d'une chirurgie inutile chez des patients métastatiques. Dans l'étude prospective de Park *et al.* [PARK2006], la TEP, réalisée dans le bilan pré-thérapeutique de cancer colorectal sur une population de 100 patients ayant un taux d'ACE > 10 ng/mL ou un résultat équivoque en TDM, a détecté 15 lésions abdominales supplémentaires par rapport à la TDM et a changé la stratégie thérapeutique chez 27 % des patients. Dans le contexte de métastases hépatiques identifiées, l'équipe de Wiering *et al.* a analysé 203 patients ayant bénéficié d'une laparotomie en vue d'une chirurgie des métastases hépatiques d'un cancer colorectal. Le nombre de laparotomies s'étant finalement soldées par l'absence de résection hépatique (du fait d'une atteinte de l'épiploon, d'une atteinte ganglionnaire, du hile hépatique, surrénalienne, ou péritonéale) était de 1.9 % dans le groupe ayant bénéficié d'une TEP dans le bilan pré-thérapeutique et de 10 % dans le groupe des patients n'ayant pas eu de TEP pré-thérapeutique [WIERING2007]. La valeur additionnelle de la TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique du cancer colorectal a été également montrée dans l'étude randomisée prospective de Ruers *et al.* [RUERS2009]. Sur 150 patients, l'addition de la TEP dans le bilan d'extension pré-thérapeutique a réduit le nombre de procédures chirurgicales « fuites » de 45 % à 28 % dans le groupe des patients qui avaient bénéficié d'une TEP dans le bilan pré-thérapeutique. En revanche, dans une autre étude randomisée multicentrique, l'addition de la TEP n'a pas induit de changement thérapeutique significatif mais, dans cette étude, d'une part, la randomisation se faisait après la TDM et d'autre part, il n'y avait pas de relecture centralisée de la TEP [MOULTON2014].

Cancers colorectaux

Tableau 27 : TEP au FDG pré-thérapeutique pour la détection de l'atteinte métastatique hépatique du cancer colorectal (méta-analyses)

Articles	Nombre d'études ; Résultats Effectif de patients	
[BIPAT2005]	61 études 3 187 patients	<u>Analyse par patients</u> sensibilité pour la TDM, l'IRM et la TEP FDG égales à respectivement 64,7 %, 75,8 %, et 94,6 % <u>Analyse par lésions</u> sensibilité pour la TDM, l'IRM et la TEP FDG égales à respectivement 66,1 %, 64,4 %, et 75,9 %
[FLORIANI2010]	<u>Analyse par patients</u> 7 études <u>Analyse par lésions</u> 9 études	<u>Analyse par patients</u> Sensibilité TEP FDG = 93,8 % (IC95 % = 77,8-100) Spécificité TEP FDG = 98,7 % (IC95 % = 96,0-100) <u>Analyse par lésions</u> Sensibilité TEP FDG = 86,0 % (IC95 % = 53,5-95,5) Spécificité TEP FDG = 97,2 % (IC95 % = 80,0-98,7)
[NIEKEL2010]	39 études 3 391 patients	Au niveau patients : Sensibilité TEP FDG = 94 % TDM = 84 % IRM = 88 % Au niveau lésions : Sensibilité TEP FDG = 81 % TDM = 74 % IRM = 81 %
[MAFFIONE2015]	8 études 484 patients	<u>Analyse par patients</u> Sensibilité et spécificité TEP FDG = 93 % <u>Analyse par lésions</u> Sensibilité TEP FDG = 60 % (IC95 % = 55-64) Spécificité TEP FDG = 79 % (IC95 % = 68-87)

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG présente une très bonne sensibilité et spécificité pour la détection de métastases hépatiques du cancer colorectal (niveau de preuve A).

La TEP au FDG présente une très bonne sensibilité et spécificité pour la détection de métastases extra-hépatiques du cancer colorectal (niveau de preuve A).

Lorsqu'il existe une ou des métastases connues et résécables d'un cancer colorectal, la TEP au FDG présente de très bonnes sensibilité et spécificité pour la détection d'autres sites métastatiques (niveau de preuve A).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan pré-thérapeutique des cancers colorectaux s'il existe des anomalies suspectes de métastases.

La TEP au FDG est recommandée dans le contexte de métastases connues et résécables, afin de s'assurer de l'absence d'autres sites métastatiques.

4.3.4. Diagnostic de la récidive et bilan d'une récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La plupart des récidives surviennent dans les cinq ans suivant la chirurgie du cancer colorectal et une récidive hépatique isolée survient dans 25 % des cas. Il n'y a pas d'indication à réaliser une TEP au FDG systématique dans le cadre de la surveillance du cancer colorectal, même pour les patients à haut risque de récidive [CHAN2012].

Chez des patients présentant une augmentation de l'ACE, la TEP au FDG est à la fois plus sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour détecter les sites de récidives [SOBHANI2008, METSER2010, LABIANCA2013, GLIMELIUS2013, VANCUTSEM2010, LU2013]. Dans la méta-analyse de Lu *et al.* publiée en 2013 [LU2013], les sensibilité et la spécificité de la TEP au FDG pour la détection de la récidive du cancer colorectal, chez des patients présentant une élévation de l'ACE, étaient respectivement de 94,1 % (IC95 % = 89,4–97,1) et 77,2 % (IC95 % = 66,4–85,9). Dans quatre études de cette méta-analyse [METSER2010, MITTAL2011, ZERVOS2001, LIU2005], les performances de la TEP au FDG étaient comparées à celles de la TDM. Les valeurs de sensibilité et spécificité de la TEP au FDG étaient respectivement de 94,0 % (IC95 % = 88,1–97,6) et 92,7 % (IC95 % = 80,1–98,5) et celles de la TDM respectivement de 51,3 % (IC95 % = 41,9–60,6) et 90,2 % (IC95 % = 76,9–97,3). Dans l'étude rétrospective de Metzer *et al.* [METSER2010], pour l'analyse par site, la sensibilité de la TEP au FDG était supérieure à celle de la TDM (98,1 % et 66,7 %, $p < 0,0001$), les spécificités des deux modalités d'imagerie étant comparables (75,0 % et 62,5 % respectivement pour la TEP et la TDM). Les sites de récidives correctement identifiés par la TEP et non identifiés ou indéterminés en TDM étaient des récidives dans la région pré-sacrée (5 sites), des ganglions lomboaortiques (4 sites), des nodules péritonéaux (3 sites), des récidives hépatiques au niveau des sites de traitement par radiofréquence (2 sites) et au niveau de l'anastomose digestive (1 site). Dans la méta-analyse de Huebner *et al.*, les valeurs de sensibilité et de spécificité de la TEP au FDG pour la détection de la récidive hépatique étaient respectivement égales à 96,3 % et 99,0 % [HUEBNER2000].

Dans les situations de normalité du taux d'ACE et de suspicion de récidive clinique et/ou sur les examens d'imagerie morphologique, la TEP au FDG était positive chez 69 % des 39 patients de l'étude rétrospective de Sarikaya *et al.* et présentait une sensibilité de 81 %, une spécificité de 66,6 % et une valeur prédictive positive de 84,6 % pour la détection de récidive [SARIKAYA2007]. De la même façon, dans l'étude rétrospective de Lee *et al.*, ayant porté sur 63 patients suspects de récidive de cancer colorectal sur la clinique et/ou l'imagerie conventionnelle avec un taux d'ACE normal, la sensibilité et la spécificité de la TEP au FDG pour la détection de la récidive était de 96,3 % et 86,1 % dans l'analyse par patient [LEE2010]. Les performances de la TEP au FDG ont été testées dans l'étude de Sanli *et al.* sur 235 patients chez qui étaient suspectés une récidive de cancer colorectal sur le taux d'ACE ou la clinique ou l'imagerie morphologique : 118 patients avaient un taux d'ACE normal ($< 5 \text{ ng/mL}$) et 117 patients avaient un taux d'ACE élevé ($> 5 \text{ ng/mL}$). Les valeurs de sensibilité et spécificité de la TEP au FDG pour la détection de la récidive étaient respectivement de 100 % et 84 % chez les patients dont le taux d'ACE était normal et de 97,1 % et 84,6 % respectivement chez les patients qui avaient un taux d'ACE élevé [SANLI2012].

Les performances de la TEP au FDG dans la détection de la carcinose péritonéale dans le cadre de la récidive du cancer colorectal ont été assez peu étudiées et sont variables en fonction des études

Cancers colorectaux

[DROMAIN2008, BAMBA2012, BERTHELOT2011, AUDOLLENT2015]. Ces performances étaient globalement bonnes, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 85 % et 88 %, dans une étude ayant comparé la TEP au FDG à l'index PCI (peritoneal cancer index) obtenu durant la chirurgie chez 26 patients en récidive péritonale d'un cancer colorectal [LIBERALE2017]. La TEP-TDM présentait des performances équivalentes à celles de l'IRM de diffusion pour la détection de la carcinose péritonale macroscopique [SOUSSAN2012], mais les deux modalités d'imagerie sous-estimaient la détection des implants de moins de 10 mm.

Dans le cancer du rectum, le diagnostic différentiel entre des lésions de fibrose et une authentique récidive dans la région pré-sacrée peut être difficile en TDM et en IRM. Dans l'étude de Bamba *et al.* la TEP au FDG présentait, pour la détection de récidive locale du cancer du rectum, des valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative, respectivement égales à 95,5 %, 100 %, 100 % et 99,6 % [BAMBA2011A]. Ces valeurs étaient proches de celles retrouvées dans une étude plus ancienne [EVENSAPIR2004] dans laquelle, chez 62 patients opérés d'un cancer rectal, les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et exactitude de la TEP au FDG pour différencier un aspect bénin post-chirurgical d'une récidive pelvienne locale authentifiée par confirmation histologique ou suivi clinique, étaient égales à respectivement 98 %, 96 %, 90 %, 97 % et 93 %. Sur la TDM, des anomalies dans la région pré-sacrée étaient présentes chez 30 (48 %) des 62 patients de l'étude. Chez ces 30 patients avec anomalies en région pré-sacrée sur la TDM, les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de la TEP pour détecter la récidive étaient de 100 %, 96 %, 88 %, et 100 %. Dans cette même étude, parmi les 24 patients qui présentaient une récidive locale, 8 patients avaient également une récidive extra-pelvienne associée.

En termes d'impact sur la prise en charge, la méta-analyse de Huebner [HUEBNER2000], ayant analysé 11 études, a rapporté une modification de la prise en charge thérapeutique induite par la TEP, chez 29 % (IC95 % = 25-34) des patients dans la situation de détection de récidive du cancer colorectal, le plus souvent dans le sens d'une chirurgie annulée en raison de la découverte d'autres sites métastatiques.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG est à la fois plus sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour détecter les sites de récidives du cancer colorectal, en cas d'augmentation de l'ACE (niveau de preuve A).

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité et spécificité pour détecter une récidive de cancer colorectal, en cas d'imagerie morphologique douteuse (niveau de preuve B2).

La TEP au FDG induit une modification de la stratégie thérapeutique dans une proportion importante de cas, lorsqu'elle est réalisée dans le contexte de récidive connue et opérable du cancer colorectal (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récidive en particulier en cas d'ascension isolée de l'ACE chez un patient déjà opéré d'un cancer colorectal.

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan pré-opératoire des récidives locales et métastatiques des cancers colorectaux.

4.3.5. Évaluation de la réponse thérapeutique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Évaluation après radiofréquence des métastases hépatiques

Après radiofréquence des métastases hépatiques, la TEP au FDG permet d'évaluer de façon très précoce, la présence de lésion hépatique résiduelle. La TEP au FDG présentait dans cette indication une excellente valeur prédictive négative [TRAVAINI2008, DEGEUSOEI2009]. L'efficacité du traitement par radiofréquence se traduit en TEP au FDG par une lacune centrale correspondant à la zone radiofréquencée avec un pourtour non hypermétabolique. L'équipe de Liu *et al.* [LIU2010] a montré que chez 12 patients (20 métastases hépatiques) traités par radiofréquence hépatique, la TEP au FDG réalisée dans les 24 heures suivant la radiofréquence, permettait d'évaluer correctement l'efficacité du traitement, avec 16 cas de vrais négatifs (lacune de fixation sans hypermétabolisme périphérique) confirmés à 6 mois, 3 cas de vrais positifs (hypermétabolisme en périphérie de la zone lacunaire) correspondant à des traitements incomplets confirmés. Il a été également montré récemment que la TEP au FDG réalisée immédiatement après radiofréquence était supérieure à la TDM pour prédire son succès à 1 an, dans l'étude de Cornelis *et al.* ayant porté sur un effectif de 21 patients et 25 métastases hépatiques dont 23 métastases de cancer colorectal [CORNELIS2016]. La période optimale pour réaliser la TEP au FDG dans cette indication est donc soit la période « ultra » précoce (24-48 h après radiofréquence), avant la formation du tissu de granulation périphérique, soit de façon tardive, au moins 6 semaines après le traitement [RYAN2013].

Évaluation après radioembolisation des métastases hépatiques

La TEP au FDG a montré son intérêt dans l'évaluation de la réponse au traitement par radioembolisation des métastases hépatiques avec des microsphères marquées à l'Yttrium-90 [ZERIZER2012, FENDLER2013, SHADY2016]. L'étude de Shady *et al.* [SHADY2016] a montré que la réponse métabolique en TEP (metabolic tumor volume (MTV) et total lesion glycolysis (TLG)) était prédictive de survie globale chez 49 patients ayant bénéficié de radioembolisation de métastases hépatiques à l'aide de microsphères marquées à l'Yttrium-90.

Évaluation de la réponse au traitement du cancer colorectal métastatique

Dans le cancer colorectal métastatique, après chimiothérapie néoadjuvante, la réponse métabolique en TEP au FDG est corrélée à la réponse clinique, histologique et à la survie sans progression

Cancers colorectaux

[DEGEUSOEI2009, HENDLISZ2012] avec des performances équivalentes à celles de l'imagerie morphologique.

Plusieurs études ont été menées en TEP au FDG pour l'évaluation précoce du traitement du cancer colorectal métastatique, avec des méthodologies et des résultats hétérogènes [BYSTROM2009, ARSLAN2009, MAISONOBE2013, HENDLISZ2012, LIU2015]. L'étude de Hendlisz *et al.* menée sur 41 patients avec un cancer colorectal métastatique, ayant bénéficié de la TEP au FDG avant et après une cure de chimiothérapie, a trouvé une valeur prédictive négative de la TEP au FDG de 100 % pour la prédiction de non-réponse tumorale [HENDLISZ2012], avec un critère de non-réponse défini comme moins de 15 % de diminution de captation de FDG dans la plupart des lésions métastatiques. Une étude récente a évalué la réponse précoce aux inhibiteurs des tyrosines kinases en TEP au FDG : la TEP au FDG réalisée après la première cure, a permis de prédire la non-réponse avec une valeur prédictive négative de 95 % chez 41 patients présentant un cancer colorectal métastatique résistant à la chimiothérapie [WOFF2016].

Dans le cancer rectal, la méta-analyse de Maffione *et al.* [MAFFIONE2015A] a retrouvé de bonnes performances de la TEP au FDG sur une cohorte de 1 526 patients, pour prédire la réponse histologique, avec des valeurs de sensibilité et spécificité globale de la TEP au FDG, respectivement de 73 % et de 77 %. Ces bonnes performances de la TEP, supérieures à celles de l'imagerie morphologique, pour prédire la réponse histologique ont été retrouvées dans la méta-analyse de Rymer *et al.*, sur un total de 538 patients ayant un cancer rectal localement avancé [RYMER2016]. Maffione *et al.* ont testé 25 paramètres qualitatifs et quantitatifs sur la TEP, pour apprécier la réponse histologique : les valeurs de SUVmax sur la TEP post-radiochimiothérapie permettait la meilleure prédiction de la réponse histologique [MAFFIONE2013]. De la même façon, les valeurs de SUVmax sur la TEP post-radiochimiothérapie et les différences de SUVmax entre la TEP pré-thérapeutique et la TEP post-radiochimiothérapie étaient prédictives de survie globale chez les 103 patients ayant un cancer rectal localement avancé dans l'étude de Koo *et al.* [KOO2016]. Dans l'étude de Calvo *et al.*, la TEP réalisée 5 semaines après la fin de la radiothérapie, chez des patients ayant un cancer rectal localement avancé (ct3-4 ou cN+) permettait de prédire la réponse histologique avec une différence significative de survie globale et sans progression entre répondeurs et non répondeurs [CALVO2013]. La TEP au FDG permet donc d'identifier les bons répondeurs à la radiochimiothérapie, conduisant certaines équipes à proposer à des patients en réponse métabolique complète, une stratégie attentiste afin d'éviter une chirurgie radicale [HABRGAMA2013, MURCIADURENDEZ2013]. Il est généralement précisé dans les études, qu'un délai d'au moins 7 semaines après la fin du traitement de radiochimiothérapie doit être respecté pour réaliser la TEP FDG et que celle-ci doit être, bien entendu, comparée à la TEP FDG pré-thérapeutique.

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG présente de bonnes performances pour la détection de la récidive ou pour mettre en évidence une lésion résiduelle au niveau des sites de radiofréquence hépatique pour métastases hépatiques du cancer colorectal, avec notamment une excellente valeur prédictive négative (niveau de preuve B2).

Cancers colorectaux

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité et de spécificité pour évaluer l'efficacité de la radiochimiothérapie dans le cancer du rectum et pour identifier les patients qui présentent une réponse complète (niveau de preuve B2).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour la détection de récidive après traitement local des métastases hépatiques.

La TEP au FDG peut être proposée à la fin du traitement de radiochimiothérapie du cancer du rectum pour évaluer la réponse au traitement.

4.3.6. Planification de la radiothérapie

❖ Synthèse des données de la littérature

Dans le cancer du rectum, la TEP au FDG réalisée en position de traitement est utile pour définir les volumes d'irradiation et de surimpression avant la radiothérapie adjuvante qui fait suite à la chirurgie [BUIJSEN2012, BUIJSEN2011]. Dans l'étude de Buijsen *et al.*, 36 patients présentant un cancer rectal ont bénéficié d'une TEP au FDG et d'une IRM, avant une courte irradiation (5×5 Gy) suivie d'une chirurgie dans les 3 jours après radiothérapie. Les volumes obtenus en TEP-TDM au FDG par détermination automatique sur la base d'un pourcentage de la SUVmax dans une VOI, présentaient la meilleure corrélation avec les dimensions anatomopathologiques de la pièce opératoire (corrélation de Pearson de 0,91 ; $p < 0,001$) [BUIJSEN2011].

La variabilité inter-observateur de délinéation des volumes de traitement est moindre quand les volumes sont définis à l'aide de la TEP au FDG plutôt qu'à l'aide de la TDM [PATEL2007, KRENGLI2010]. Dans l'étude de Ciernik *et al.*, le « gross tumor volume » (GTV) obtenu au moyen de la TEP au FDG était fortement corrélé à celui obtenu au moyen de la TDM chez 11 patients présentant un cancer rectal [CIERNIK2005] et a permis de couvrir les ganglions péri-rectaux positifs en TEP. Des études similaires ont retrouvé l'intérêt de la TEP pour déterminer les champs d'irradiation dans le cancer rectal [ANDERSON2007, BASSI2008, BANNAS2011, PASKEVICIUTE2009]. Dans l'étude prospective de Braendengen *et al.* ayant inclus 77 patients présentant un cancer rectal localement avancé, les GTV délimités par la TEP au FDG ont été comparés à ceux déterminés par IRM. Les auteurs ont montré, dans cette étude, que l'IRM tendait à surestimer les GTV [BRAENDENGREN2011]. En revanche la signification clinique de ces différences n'a pas été étudiée.

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG permet une bonne délinéation des volumes d'irradiation dans le cancer rectal (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG réalisée en position de traitement peut être proposée pour améliorer la définition des volumes d'irradiation et de surimpression avant la radiothérapie du cancer du rectum.

4.3.7. Références bibliographiques

[ANDERSON2007] Anderson C, Koshy M, Staley C, Esiashvili N, Ghavidel S, Fowler Z, Fox T, Esteves F, Landry J, Godette K. PET-CT fusion in radiation management of patients with anorectal tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Sep 1;69(1):155-62.

[ARSLAN2009] Arslan C, Kilickap S. FDG-PET: for early prediction of response to the first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer? *Ann Oncol.* 2009;20:1149–50.

[AUDOLLENT2015] Audollent R, Eveno C, Dohan A, Sarda L, Jouvin I, Soyer P, Pocard M. Pitfalls and mimickers on (18)F-FDG-PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: An analysis from 37 patients. *J Visc Surg.* 2015 Nov;152(5):285-91

[BAMBA2011] Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S Value of PET/CT imaging for diagnosing pulmonary metastasis of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2011 Nov-Dec;58(112):1972-4.

[BAMBA2011A] Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Management of local recurrence of colorectal cancer; the role of PET/CT. *Abdom Imaging* 2011; 36:322-6.

[BAMBA2012] Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Clinical use of PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Hepatogas-troenterology* 2012;59:1408-11.

[BANNAS2011] Bannas P, Weber C, Adam G, Frenzel T, Derlin T, Mester J, Klutmann S. Contrast-enhanced [(18)F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and radiotherapy planning in patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Oct 1;81(2):445-51.

[BASSI2008] Bassi MC, Turri L, Sacchetti G, Loi G, Cannillo B, La Mattina P, Brambilla M, Inglese E, Krengli M. FDG-PET/CT imaging for staging and target volume delineation in preoperative conformal radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Apr 1;70(5):1423-6.

[BERTHELOT2011] Berthelot C, Morel O, Girault S, et al. Use of FDG-PET/CT for peritoneal carcinomatosis before hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Nucl Med Commun* 2011;32:23-9.

[BIPAT2005] Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):123-31.

[BRAENDENGREN2001] Braendengen M, Hansson K, Radu C, Siegbahn A, Jacobsson H, Glimelius B. Delineation of gross tumor volume (GTV) for radiation treatment planning of locally advanced rectal cancer using information from MRI or FDG-PET/CT: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):e439-45.

[BUIJSSEN2011] Buijsen J, Van den Bogaard J, Janssen MH, et al. FDG-PET provides the best cor-relation with the tumour specimen compared to MRI and CT in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2011;98:270–6.

[BUIJSSEN2012] Buijsen J, van den Bogaard J, van der Weide H, et al. FDG-PET-CT reduces the interobserver variability in rectal tumour delineation. *Radiotherapy and Oncology* 2012; 102:371–6.

[BYSTROM2009] Bystrom P, Berglund A, Garske U, Jacobsson H, Sundin A, Nygren P, et al. Early prediction of response to first-line chemotherapy by sequential [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20:1057–61

Cancers colorectaux

- [CALVO2013]** Calvo FA, Sole CV, de la Mata D, Cabezón L, Gómez-Espí M, Alvarez E, Madariaga P, Carreras JL. ¹⁸F-FDG PET/CT-based treatment response evaluation in locally advanced rectal cancer: a prospective validation of long-term outcomes. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 May;40(5):657-67.
- [CHAN2012]** Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, et al. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in colorectal cancer. Clinical Oncology 2012;24:232-49.
- [CIERNIK2005]** Ciernik IF, Huser M, Burger C, Davis JB, Szekely G. Automated functional image-guided radiation treatment planning for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Jul 1;62(3):893-900.
- [CORNELIS2016]** Cornelis F, Storchios V, Violari E, Sofocleous CT, Schoder H, Durack JC, Siegelbaum RH, Maybody M, Humm J, Solomon SB. ¹⁸F-FDG PET/CT Is an Immediate Imaging Biomarker of Treatment Success After Liver Metastasis Ablation. J Nucl Med. 2016 Jul;57(7):1052-7.
- [DEGEUSOEI2009]** de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, et al. Monitoring and predicting response to therapy with ¹⁸F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. Journal of Nuclear Medicine 2009;50[Suppl. 1]:43S-54S.
- [DROMAIN2008]** Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, Goere D, Malka D, Lumbroso J, Schumberger M, Sigal R, Elias D. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. Abdom Imaging. 2008 Jan-Feb;33(1):87-93.
- [ESTEVES2006]** Esteves FP, Schuster DM, Halkar RK. Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: an overview. Semin Nucl Med 2006; 36:169-81.
- [EVENSAPIR2004]** Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. Radiology 2004;232:815-822.
- [FENDLER2013]** Fendler WP, Philippe Tiega DB, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Haug A, et al. Validation of several SUV-based parameters derived from ¹⁸F-FDG PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. J Nucl Med. 2013 Aug;54(8):1202-8.
- [FLORIANI2010]** Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and metaanalysis. J Magn Reson Imaging. 2010;31(1):19-31.
- [GEARHART2006]** Gearhart S, Frassica D, Rosen R, et al. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. Annals of Surgical Oncology 2006;13:397-404.
- [GEORGAKOPOULOS2013]** Georgakopoulos A, Pianou N, Kelekis N, Chatzioannou S. Impact of ¹⁸F-FDG PET/CT on therapeutic decisions in patients with colorectal cancer and liver metastases. Clin Imaging. 2013 May-Jun;37(3):536-41.
- [GLIMELIUS2013]** Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2013; 24[Suppl. 6]:681-8.
- [GONTIER2008]** Gontier E, Fourme E, Wartski M, Blondet C, Bonardel G, Le Stanc E, et al. High and typical ¹⁸F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:95-9.
- [GUERRERA2016]** Guerrera F, Mossetti C, Ceccarelli M, Bruna MC, Bora G, Olivetti S, Lausi PO, Solidoro P, Ciccone G, Ruffini E, Oliaro A, Filosso PL. Surgery of colorectal cancer lung metastases: analysis of survival, recurrence and re-surgery. J Thorac Dis. 2016 Jul;8(7):1764-71.
- [GUTMAN2005]** Gutman F, Alberini J-L, Wartski M, et al. Incidental colonic focal lesions detected by FDG PET/CT. American Journal of Roentgenology 2005;185:495-500.
- [HABRGAMA2013]** Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management? Diseases of the Colon and Rectum 2013; 56:1109-17.
- [HENDLISZ2012]** Hendlisz A, Golfinopoulos V, Garcia C, et al. Serial FDG-PET/CT for early out-come prediction in patients with metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy. Annals of Oncology 2012;1687-93.

Cancers colorectaux

[HUEBNER2000] Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000; 41:1177-89.

[KOO2016] Koo PJ, Kim SJ, Chang S, Kwak JJ. Interim Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography to Predict Pathologic Response to Preoperative Chemoradiotherapy and Prognosis in Patients With Locally Advanced Rectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2016 Dec;15(4):213-219.

[KRENGLI2010] Krengli M, Cannillo B, Turri L, et al. Target volume delineation for preoperative radiotherapy of rectal cancer: inter-observer variability and potential impact of FDG-PET/CT imaging. *Technol Cancer Res Treat* 2010;9:393-8.

[LABIANCA2013] Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013;24[Suppl. 6].

[LEE2010] Lee JH, Park SG, Jee KN, Park DG, Namgung H, Song IH. Performance of FDG PET/CT in postoperative colorectal cancer patients with a suspected recurrence and a normal CEA level. *Nucl Med Commun*. 2010 Jun;31(6):576-82.

[LIBERALE2017] Liberale G, Lecocq C, Garcia C, Muylle K, Covas A, Deleporte A, Hendlisz A, Bouazza F, El Nakadi I, Flamen P. Accuracy of FDG-PET/CT in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Potential Tool for Evaluation of Chemotherapeutic Response. *Anticancer Res*. 2017 Feb;37(2):929-934.

[LIU2005] Liu FY, Chen JS, Changchien CR et al. Utility of 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in managing patients of colorectal cancer with unexplained carcinoembryonic antigen elevation at different levels. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1900-1912.

[LIU2010] Liu ZY, Chang ZH, Lu ZM, Guo QY. Early PET/CT after radiofrequency ablation in colorectal cancer liver metastases: is it useful? *Chin Med J (Engl)* 2010; 123:1690-4.

[LIU2015] Liu FY, Yen TC, Wang JY, Yang TS. Early prediction by 18F-FDG PET/CT for progression-free survival and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer receiving third-line cetuximab-based therapy. *Clin Nucl Med*. 2015;40:200-5.

[LLAMASELVIRA2007] Llamas-Elvira JM, Rodriguez-Fernandez A, Gutierrez-Sainz J, Gomez-Rio M, Bellon-Guardia M, Ramos-Font C, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:859-67.

[LU2012] Lu YY, Chen JH, Ding HJ, et al. A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18 F-FDG PET or PET/CT. *Nuclear Medicine Communications* 2012;33:1127-33.

[LU2013] Lu YY, Chen JH, Chien CR, Chen WT, Tsai SC, Lin WY, Kao CH. Use of FDG-PET or PET/CT to detect recurrent colorectal cancer in patients with elevated CEA: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Aug;28(8):1039-47.

[MAFFIONE2013] Maffione AM, Ferretti A, Grassetto G, et al. Fifteen different 18F-FDG PET/CT qualitative and quantitative parameters investigated as pathological response predictors of locally advanced rectal cancer treated by neoadjuvant chemoradiation therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40: 853-864.

[MAFFIONE2015] Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giannarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of [18]F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucromed Mol Imaging*. 2015 Jan;42[1]:152-63.

[MAFFIONE2015A] Maffione AM, Marzola MC, Capirci C, Patrick M, Colletti PM, et al. Value of 18F-FDG PET for Predicting Response to Neoadjuvant Therapy in Rectal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR*. 2015;204: 1261-1268.

[MAISONOBE2013] Maisonneuve J, Garcia CA, Necib H, Vanderlinden B, Hendlisz A, Flamen P, et al. Comparison of PET metabolic indices for the early assessment of tumour response in metastatic colorectal cancer patient treated by polychemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:166-74.

[METSER2010] Metser U, You J, McSweeney S, et al. Assessment of tumour recurrence inpatients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level:FDG PET/CT vs contrast-enhanced 64-MDCT of the chest and abdomen. *American Journal of Roentgenology* 2010;194:766-71.

Cancers colorectaux

- [MITTAL2011]** Mittal BR, Senthil R, Kashyap R *et al.* 18F-FDG-PET-CT in evaluation of postoperative colorectal cancer patients with rising CEA level. Nucl Med Commun (2011);32:789–793.
- [MOULTON2014]** Moulton CA, Gu CS, Law CH, Tandan VR, Hart R, Quan D, *et al.* Effect of PET before liver resection on surgical management for colorectal adenocarcinoma metastases: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;311(18):1863–9.
- [MUKAI2000]** Mukai M, Sadahiro S, Yasuda S, Ishida H, Tokunaga N, Tajima T, *et al.* Preoperative evaluation by whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary colorectal cancer. Oncol Rep 2000; 7:85-7.
- [MURCIADURENEZ2013]** Murcia Duréndez MJ, Frutos Esteban L, Luján J, *et al.* The value of 18F-FDG PET/CT for assessing the response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2013;40:91–7.
- [NIEKEL2010]** Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment. Radiology 2010; 257:674-84.
- [PARK2006]** Park IJ, Kim HC, Yu CS, *et al.* Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. Eur J Surg Oncol 2006;32(9):941-947.
- [PATEL2007]** Patel DA, Chang ST, Goodman KA, *et al.* Impact of integrated PET/CT on variability of target volume delineation in rectal cancer. Technol Cancer Res Treat 2007;6:31–6.
- [PATEL2011]** Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. Ann Surg. 2011 Apr;253(4):666-71.
- [PASKEVICIUTE2009]** Paskeviciute B, Bölling T, Brinkmann M, Rudykina G, Ernst I, Stegger L, Schober O, Willich N, Weckesser M, Könemann S. Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. Strahlenther Onkol. 2009 Apr;185(4):260-5.
- [PETERSEN2014]** Petersen RK, Hess S, Alavi A, Høilund-Carlsen PF. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. Am J Nucl Med Mol Imaging 2014;4(5):471-482.
- [RAPPEPORT2007]** Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P, Larsen PN, Mogensen AM, Wettergren A, Rasmussen A, Hillingsoe J, Kirkegaard P, Thomsen C. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. Acta Radiol. 2007 May;48(4):369-78.
- [RUERS2009]** Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM, *et al.* Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with 18F-FDG PET: a randomized study. Journal of Nuclear Medicine 2009;50:1036–41.
- [RYAN2013]** Ryan ER, Sofocleous CT, Schöder H, Carrasquillo JA, Nehmeh S, Larson SM, Thornton R, Siegelbaum RH, Erinjeri JP, Solomon SB. Split-dose technique for FDG PET/CT-guided percutaneous ablation: a method to facilitate lesion targeting and to provide immediate assessment of treatment effectiveness. Radiology. 2013 Jul;268(1):288-95.
- [RYMER2016]** Rymer B, Curtis NJ, Siddiqui MR, Manish Chand M. FDG PET/CT Can Assess the Response of Locally Advanced Rectal Cancer to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Evidence from Meta-analysis and Systematic Review. Clin Nucl Med. 2016 41(5):371–375.
- [SANLI2012]** Sanli Y, Kuyumcu S, Ozkan ZG, Kilic L, Balik E, Turkmen C, Has D, Isik G, Asoglu O, Kapran Y, Adalet I. The utility of FDG-PET/CT as an effective tool for detecting recurrent colorectal cancer regardless of serum CEA levels. Ann Nucl Med. 2012 Aug;26(7):551-8.
- [SARIKAYA2007]** Sarikaya I, Bloomston M, Povoski SP, Zhang J, Hall NC, Knopp MV, Martin EW Jr. FDG-PET scan in patients with clinically and/or radiologically suspicious colorectal cancer recurrence but normal CEA. World J Surg Oncol. 2007 Jun 7;5:64.

Cancers colorectaux

[SHADY2016] Shady W, Kishore S, Gavane S. Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on FDG-PET/CT can predict overall survival after (90)Y radioembolization of colorectal liver metastases: A comparison with SUVmax, SUVpeak, and RECIST 1.0. Eur J Radiol. 2016 Jun;85(6):1224-31.

[SOBHANI2008] Sobhani I, Tiret E, Lebtahi R, et al. Early detection of recurrence by¹⁸FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. British Journal of Cancer 2008; 98:875–80

[SOUSSAN2012] Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. Eur Radiol 2012;22:1479-87.

[TAN2014] Tan G et al. FDG PET/CT in the liver. Abdom Imaging 2014; 39:187-195.

[TRAVAINI2008] Travaini L, Trifirò G, Ravasi L, Monfardini L, Della Vigna P, Bonomo G, Chiappa A, Mallia A, Ferrari M, Orsi F, Paganelli G. Role of [18F]FDG-PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases: preliminary results. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1316–1322.

[TREGLIA2012] Treglia G, Calcagni ML, Rufini V, Leccisotti L, Meduri GM, Spitilli MG, Dambra DP, De Gaetano AM, Giordano A. Clinical significance of incidental focal colorectal (18)F-fluorodeoxyglucose uptake: our experience and a review of the literature. Colorectal Dis. 2012 Feb;14(2):174-80.

[VANCUTSEM2010] Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for treatment. Annals of Oncology 2010;21[Suppl.5]:593–7.

[VANKOUWEN2005] Van Kouwen MC, Nagengast FM, Jansen JB, Oyen WJ, Drenth JP. 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects clinical relevant adenomas of the colon: a prospective study. J Clin Oncol 2005; 23:3713-7.

[WHITEFORD2000] Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, Birnbaum EH, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2000 Jun;43(6):759-67.

[WIERING2007] Wiering B, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ, Ruers TJ. The role of FDG-PET in the selection of patients with colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol. 2007 Feb;14(2):771.

[WOFF2016] Woff E, Hendlisz A, Garcia C, Deleporte A, Delaunoit T, Maréchal R, Holbrechts S, Van den Eynde M, Demolin G, Vieras I, Lhommel R, Gauthier N, Guiot T, Ameye L, Flamen P. Monitoring metabolic response using FDG PET-CT during targeted therapy for metastatic colorectal cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016 Sep;43(10):1792-801.

[ZERIZER2012] Zerizer I, Al-Nahhas A, Towey D, Tait P, Ariff B, Barwick T, et al., The role of early (18)F-FDG PET/CT in prediction of progression-free survival after(90)Y radioembolization: comparison with RECIST and tumour density criteria, Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2012;39:1391–1399.

[ZERVOS2001] Zervos EE, Badgwell BD, Burak WE Jr et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as an adjunct to carcinoembryonic antigen in the management of patients with presumed recurrent colorectal cancer and non diagnostic radiologic workup. Surgery 2001;130:636–643.

4.4.Cancers du canal anal

4.4.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Myriam Wartski (médecin nucléaire, Hôpital Cochin, HU Paris Centre) et le Professeur Romain Coriat (gastroentérologue, Hôpital Cochin, HU Paris Centre).

4.4.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période 2010-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée à partir de sites d'émetteurs internationaux de recommandations et de bases de données, et dont la liste est fournie en Annexe également.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte (n > 10)

Pathologie concernée : cancer de canal anal

Techniques concernées : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques ; TEP-TDM retenue préférentiellement à TEP non couplée à la TDM

Étapes du parcours de soins concernées : bilan d'extension initial, évaluation thérapeutique et détection des récidives, planification de la radiothérapie

Types d'études retenus : études prospectives ou rétrospectives bien conduites, recommandation de sociétés savantes, métá-analyse avec méthodologie bien décrite ; exclusion des revues de la littérature au profit des données originales ; exclusion des rapports de cas ou des cohortes de faible effectif

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), taux de détection tumorale, exactitude, pertinence diagnostique, comparaison de courbe ROC

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les références issues de l'équation de recherche bibliographique, une première sélection à la lecture du titre et sur la base des critères définis ci-dessus a permis de sélectionner 52 publications.

Parmi ces 52 références, 34 études ont été exclues lors de la lecture du résumé et sur la base des mêmes critères.

Par ailleurs, 5 articles « princeps » ou de revues publiées antérieurement ont été cités.

Cancers du canal anal

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 23 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

Dans la suite de cette partie, le terme TEP au FDG (ou TEP) a été utilisé systématiquement, même si les études citées concernaient la TEP-TDM au FDG.

4.4.3. Bilan d'extension initial

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Il n'existait que peu de données sur le rôle de la TEP au FDG dans l'évaluation des cancers du canal anal jusqu'à ces dernières années et la révision précédente des SOR ne recommandait pas la TEP dans cette indication. Les études publiées actuellement sur la TEP au FDG dans le cancer du canal anal sont de plus en plus nombreuses.

La méta-analyse de Jones *et al.*, ayant analysé 12 études et 494 patients présentant un cancer du canal anal, a montré que la TEP au FDG présentait de meilleures performances que la TDM pour l'identification de la tumeur primitive (99 % vs 66 %) [JONES2015]. En revanche, il n'existe pas de données ayant comparé la TEP au FDG et l'IRM dans l'identification de la tumeur primitive.

La TEP au FDG présente une sensibilité élevée pour la stadification initiale du cancer du canal anal, aussi bien pour l'atteinte ganglionnaire inguinale et pelvienne que pour l'atteinte métastatique à distance [SVEISTRUP2012, BAZAN2013, BHUVA2012, COTTER2006, NGUYEN2008]. Les métastases ganglionnaires inguinales, synchrones dans 10 % des cas (16 % pour les tumeurs T3-T4), représentent un facteur péjoratif indépendant de survie dans le cancer du canal anal [GLYNNEJONES2012]. Dans l'étude rétrospective de Bhuva *et al.*, la TEP au FDG pré-thérapeutique a changé le stade TNM chez 42 % des 88 patients, comparativement au bilan par imagerie conventionnelle par TDM et IRM [BHUVA2012]. L'équipe de Nguyen *et al.* a détecté en TEP au FDG, dans le bilan pré-thérapeutique une atteinte ganglionnaire inguinale, non suspectée sur l'imagerie conventionnelle chez 9 des 50 patients qui présentaient un cancer du canal anal [NGUYEN2008]. Sur une cohorte de 61 patients, De Winton *et al.* ont montré la supériorité de la sensibilité de la TEP au FDG pour la détection de l'atteinte ganglionnaire régionale, par rapport au bilan d'imagerie conventionnelle, respectivement de 89 % versus 62 % [DEWINTON2009]. Dans la série de Cotter *et al.*, sur 41 patients ayant bénéficié d'une TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique, la TEP au FDG a détecté 20 % de ganglions inguinaux anormaux en plus de ceux détectés en TDM [COTTER2006]. Une étude a comparé les données de la TEP au FDG à celles de la TDM et aux résultats de la biopsie du ganglion sentinelle chez 41 patients présentant un cancer du canal anal et a trouvé une sensibilité de détection de l'atteinte ganglionnaire périrectale, pelvienne et inguinale meilleure en TEP-TDM qu'en TDM [MISTRANGELO2012].

La TEP au FDG présente une excellente valeur prédictive négative pour l'atteinte ganglionnaire du cancer du canal anal [SVEISTRUP2012, BAZAN2013, BHUVA2012, DEWINTON2009].

Dans la méta-analyse de Jones *et al.*, la TEP-TDM au FDG a entraîné, comparativement au bilan par imagerie conventionnelle, un reclassement supérieur du stade N chez 21 % des patients et un reclassement inférieur chez 17 % des patients [JONES2015]. Lorsque l'on ajoute les 3 % de patients

Cancers du canal anal

chez qui avaient été détectées des lésions métastatiques en TEP, comparativement au bilan pré-thérapeutique par imagerie conventionnelle, la TEP-TDM FDG avait entraîné une modification du stade TNM chez 41 % des patients. Le changement de la stadification ganglionnaire régionale ou métastatique induit par la TEP était plus important pour les tumeurs T2 (42 % de changement) et T3-T4 (38 % de changement) que pour les tumeurs T1 (14 % de changement), dans l'étude de De Winton *et al.* [DEWINTON2009].

Une modification de la stratégie thérapeutique a été induite par la TEP au FDG chez 29 % des patients dans l'étude rétrospective de Wells *et al.*, ayant porté sur 44 patients présentant un cancer du canal anal [WELLS2012]. De Winton *et al.* ont retrouvé une modification de la stratégie thérapeutique induite par la TEP au FDG chez 16 % des patients [DEWINTON2009]. Pour 13 % des patients, l'impact de la TEP sur la stratégie thérapeutique était considéré comme moyen (modification des champs de radiothérapie, inclusion ou exclusion des aires ganglionnaires) et pour 3 % des patients, l'impact était considéré comme fort (traitement radical à place d'un traitement palliatif chez un patient et traitement palliatif à la place d'un traitement radical en raison d'une atteinte ganglionnaire lomboaortique détectée en TEP chez un autre patient).

L'équipe de Kidd *et al.* a montré, chez 77 patients ayant bénéficié d'une TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique d'un cancer du canal anal, que les patients ayant les SUVmax les plus élevées au niveau de la tumeur primitive présentaient une survie sans progression inférieure à celle des patients ayant une SUVmax moins élevée [KIDD2010]. Plusieurs études ont retrouvé la haute valeur pronostique du volume tumoral métabolique sur la TEP pré-thérapeutique [BHUV2012, GAUTHE2017, MOHAMMADKHANI2016]. Dans l'étude rétrospective de Bazan *et al.*, sur 39 patients traités par radiochimiothérapie concomitante pour un cancer du canal anal, un volume tumoral métabolique élevé sur la TEP au FDG pré-thérapeutique était associé à de moins bonnes valeurs de survie globale et survie sans progression [BAZAN2013]. Dans l'étude rétrospective de Mohammadkhani *et al.* ayant inclus 45 patients ayant radiochimiothérapie pour cancer du canal anal [MOHAMMADKHANI2016], les patients qui présentaient un volume tumoral métabolique supérieur à 45 mL sur la TEP pré-thérapeutique, étaient à plus haut risque de récidive.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG présente de très bonnes performances pour la stadification initiale du cancer du canal anal, aussi bien pour l'atteinte ganglionnaire inguinale et pelvienne que pour l'atteinte métastatique à distance (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour la stadification initiale du cancer du canal anal, pour les tumeurs T2-T4N0 et pour toutes les tumeurs N+.

4.4.4. Évaluation de la réponse thérapeutique et diagnostic de la récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Le traitement du cancer du canal anal vise à guérir le patient en obtenant le meilleur contrôle local possible et un sphincter fonctionnel. Il repose sur la radiothérapie et l'association à une chimiothérapie concomitante surtout dans les formes localement avancées. La chirurgie doit être discutée dans les formes étendues, en cas d'échec de la radiothérapie ou de récidive locale. La récidive du cancer du canal anal survient chez environ 30 % des patients, 2 ans après la fin du traitement et plus particulièrement chez les patients ayant un stade T élevé initial [SABOO2013]. Il s'agit le plus souvent de récidives loco-régionales (75 % des cas), suivies des récidives au niveau des régions pré-sacrées et ganglionnaires iliaques (21 %) et plus rarement d'une récidive au niveau des aires ganglionnaires inguinales (4 %) [DAS2007]. La grande majorité des récidives sont susceptibles de pouvoir être rattrapées par amputation abdomino-périnéale lorsqu'il s'agit d'une récidive locale ou loco-régionale.

La TEP au FDG présente de bonnes performances dans l'évaluation post-thérapeutique du cancer du canal anal [VERCELLINO2011, NGUYEN2008, SCHWARZ2008, HOUARD2017]. Dans l'étude prospective de Schwarz *et al.*, ayant inclus 53 patients consécutifs qui présentaient un cancer du canal anal traité par radiochimiothérapie concomitante, les patients qui présentaient une réponse métabolique partielle au niveau de la tumeur primitive avaient une moins bonne survie sans progression à 2 ans, par rapport aux patients en réponse métabolique complète (respectivement 22 % vs 95 %, $p < 0,0001$) [SCHWARZ2008]. Dans l'étude rétrospective multicentrique de Houard *et al.*, ayant porté sur 87 patients ayant bénéficié d'une TEP au FDG dans le suivi après radiochimiothérapie (1 à 8 mois après la fin de traitement ; délai moyen de 4 mois), la TEP au FDG présentait des valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative pour la détection de la maladie résiduelle ou de la récidive, égales à 92 %, 85 %, 76 % et 96,4 % respectivement [HOUARD2017]. Ces bonnes performances de la TEP au FDG dans cette indication étaient également trouvées dans les études de Vercellino *et al.* [VERCELLINO2011] et Nguyen *et al.* [NGUYNEN2008]. Les valeurs de sensibilité et spécificité de la TEP au FDG étaient égales à 93 % et 81 % respectivement dans l'analyse par examen et à 86 % et 97 % respectivement dans l'analyse par site, sur 36 patients ayant bénéficié d'une TEP au FDG après la fin du traitement (délai moyen de 3,5 mois), dans l'étude de Vercellino *et al.* [VERCELLINO2011]. Les sites de récidives dans cette dernière étude étaient principalement localisés au niveau du canal anal, et également au niveau des aires ganglionnaires inguinales, iliaques et abdominales [VERCELLINO2011].

Les différentes études ont retrouvé une excellente valeur prédictive négative de la TEP au FDG dans l'évaluation de la maladie résiduelle ou la détection de la récidive du cancer du canal anal. La valeur prédictive négative de la TEP au FDG était de 94 % dans l'analyse par examen et de 98 % dans l'analyse par site dans l'étude de Vercellino *et al.* [VERCELLINO2011]. Dans l'étude de Teagle *et al.*, sur une série rétrospective de 52 patients, les auteurs ont retrouvé une valeur prédictive négative de la TEP au FDG de 100 % pour la détection de la récidive [TEAGLE2016]. Dans ce contexte d'évaluation thérapeutique après la fin de traitement, du fait de cette excellente valeur prédictive négative, la TEP peut permettre d'éviter les biopsies en cas de réponse métabolique complète [VERCELLINO2011],

Cancers du canal anal

TEAGLE2016, HOUARD2017]. En effet, les biopsies sont dans ce contexte, non dénuées de complications, surtout après curiethérapie interstitielle, dans un tissu fibreux peu vascularisé. La complication principale est la nécrose locorégionale qui imposerait une sanction chirurgicale radicale.

Plusieurs auteurs insistent sur le risque de faux positifs de la TEP au niveau local lorsqu'elle est réalisée trop précocement (un mois) par rapport à la fin du traitement de radiochimiothérapie [NGUYEN2008, MISTRANGELO2012], suggérant l'importance de respecter un délai minimum d'au moins 12 semaines après la fin du traitement pour la réaliser. Par ailleurs, dans certains cas de tumeur initiale volumineuse, la lésion peut régresser lentement (parfois jusqu'à 26 semaines après la fin de la radiothérapie), ceci soulignant l'importance de respecter un délai d'au moins 12 semaines après la fin du traitement pour réaliser la TEP au FDG [GLYNNEJONES2012].

À la fin du traitement de radiochimiothérapie, les patients ayant une réponse métabolique complète sur la tumeur présentent de meilleures valeurs de survie globale et de survie sans progression par rapport aux mauvais répondeurs [VERCELLINO2011, HOUARD2017, GOLDMAN2016, SCHWARZ2008]. Une réponse métabolique partielle sur la TEP au FDG a été associée à des valeurs plus basses de survie sans progression à 2 ans (22 % vs 95 %, p < 0,001) [SCHWARZ2008, SABOO2013].

En revanche, il n'existe pas de données suffisantes disponibles ayant comparé les performances de la TEP au FDG, à celles des autres modalités d'imagerie dans l'évaluation thérapeutique du cancer du canal anal.

Il n'existe pas actuellement de données suffisantes sur la valeur de la TEP au FDG pour l'évaluation thérapeutique précoce durant la radiochimiothérapie.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et en particulier une excellente valeur prédictive négative pour la détection de la maladie résiduelle ou de la récidive du cancer du canal anal. La négativité de la TEP au FDG réalisée au moins 12 semaines après la fin de traitement d'un cancer du canal anal est corrélée à une meilleure survie sans récidive (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation thérapeutique à la fin du traitement de radiochimiothérapie dans le cancer du canal anal.

4.4.5. Planification de la radiothérapie

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La technique de radiothérapie utilisée dans le cancer du canal anal est la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité. Lorsqu'une radiochimiothérapie est programmée pour un cancer du canal anal, la réalisation d'une TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique apporte une information utile pour la planification des champs de radiothérapie [TEAGLE2016, GLYNNEJONES2014, KRENGLI2010, BANNAS2011]. Dans l'étude de Krengli *et al.*, les « Gross tumor volume » (GTV) déterminés sur la TEP au FDG étaient différents de ceux déterminés sur la TDM chez 15 des 27 patients présentant un cancer du canal anal [KRENGLI2010]. Le rôle de la TEP au FDG pour la détermination des volumes cibles pour la radiothérapie a été validée par plusieurs équipes, en particulier lorsqu'une atteinte ganglionnaire non détectée sur l'imagerie conventionnelle est mise en évidence par la TEP. Certaines équipes ont proposé un complément de dose sur les ganglions positifs en TEP au FDG [NGUYEN2008, TEAGLE2016].

La TEP peut être réalisée en position de traitement avec positionnement des faisceaux laser dans le même temps [KRENGLI2015]. La TEP avait induit une modification des faisceaux chez 23 % des patients par rapport à la TDM seule dans l'étude de Bannas *et al.* [BANNAS2011] et chez 13 % des 61 patients (modification des champs de radiothérapie et inclusion ou exclusion des aires ganglionnaires) dans l'étude de De Winton *et al.* [DEWINTON2009].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La réalisation d'une TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique apporte une information importante pour la planification des champs de radiothérapie (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour définir les volumes d'irradiation avant la radiothérapie du cancer du canal anal.

4.4.6. Références bibliographiques

[BANNAS2011] Bannas P, Weber C, Adam G, Frenzel T, Derlin T, Mester J, Klutmann S. Contrast-enhanced [(18)F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and radiotherapy planning in patients with anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Oct 1;81(2):445-51.

[BAZAN2013] Bazan JG, Koong AC, Kapp DS, *et al.* Metabolic tumour volume predicts disease progression and survival in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal. Journal of Nuclear Medicine 2013;54:27-32.

[BHUVA2012] Bhuva NJ, Glynne-Jones R, Sonoda L, Wong WL, Harrison MK. To PET or not to PET? That is the question: staging in anal cancer. Ann Oncol 2012 23:2078-2082.

[COTTER2006] Cotter SE, Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F, Malyapa RS, Fleshman JW, Birnbaum EH, Wang X, Abbey E, Tan B, Kodner IJ, Hunt SR, Lowney JK, Mutch MG, Dietz DW, Myerson RJ. FDG-PET/CT in the evaluation of anal carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Jul 1;65(3):720-5.

Cancers du canal anal

[DAS2007] Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Bhosale P, Delclos ME, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH. Predictors and patterns of recurrence after definitive chemoradiation for anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 1;68(3):794-800.

[DEWINTON2009] De Winton Ed, Heriot AG, Ng M, Hicks RJ, et al. The impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on the staging, management and outcome of anal cancer. *Br J Cancer.* 2009 Mar 10;100(5):693-700.

[GAUTHÉ2017] Gauthé M, Richard-Molard M, Fayard J, Alberini JL, Cacheux W, Lièvre A. Prognostic impact of tumour burden assessed by metabolic tumour volume on FDG PET/CT in anal canal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Jan;44(1):63-70.

[GLYNNEJONES2012] Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Adams R, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in anal cancer. *Cancer.* 2012;119(4):748-55.

[GLYNNEJONES2014] Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, Arnold D. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii10-20.

[GOLDMAN2016] Goldman KE, White EC, Rao AR, Kaptein JS. Posttreatment FDG-PET-CT response is predictive of tumor progression and survival in anal carcinoma. *Pract Radiat Oncol.* 2016 Sep-Oct;6(5):e149-54.

[HOUARD2017] Houard C, Pinaquy JB, Henriques DE Figueiredo B, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography in post-treatment evaluation of anal carcinoma. *J Nucl Med.* 2017 Sep;58(9):1414-1420.

[JONES2015] Jones M, Hruby G, Solomon M, Rutherford N, Martin J. The Role of FDGPET in the Initial Staging and Response Assessment of Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:3574-3581.

[KIDD2010] Kidd EA, Dehdashti F, Siegel BA, Grigsby PW. Anal cancer maximum F-18 fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography is correlated with prognosis. *Radiother Oncol.* 2010 Jun;95(3):288-91.

[KRENGLI2010] Krengli M, Milia ME, Turri L, Mones E, Bassi MC, Cannillo B, et al. FDG PET/Cimaging for staging and target volume delineation in conformal radiotherapy of anal carcinoma. *Radiat Oncol* 2010; 5:10.

[MISTRANGELO2012] Mistrangelo M, Pelosi E, Bello` M, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in the management of anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):66-72.

[MOHAMMADKHANI2016] Mohammadkhani Shali S, Schmitt V, Behrendt FF et al. Metabolic tumour volume of anal carcinoma on (18)FDG PET/CT before combined radiochemotherapy is the only independant determinant of recurrence free survival. *Eur J Radiol.* 2016 Aug;85(8):1390-4.

[NGUYEN2008] Nguyen BT, Joon DL, Khoo V, Quong G, Chao M, Wada M, Joon ML, See A, Feigen M, Rykers K, Kai C, Zupan E, Scott A. Assessing the impact of FDG-PET in the management of anal cancer. *Radiother Oncol.* 2008 Jun;87(3):376-82.

[SABOO2013] Saboo SS, Zukotynski K, Shinagare AB, Krajewski KM, Ramaiya N. Anal carcinoma: FDG PET/ CT in staging, response evaluation, and follow-up. *Abdom Imaging* 2013; 38:728-735.

[SCHWARZ2008] Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Myerson RJ, Fleshman JW, Grigsby PW. Tumor response and survival predicted by post-therapy FDG-PET/CT in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:180-6.

[SVEISTRUP2012] Sveistrup J, Loft A, Berthelsen AK, et al. Positron emission tomography/computed tomography in the staging and treatment of anal cancer. *Inter-national Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012;83:134-41.

[TEAGLE2016] Teagle AR, Gilbert DC, Jones JR, Burkhill GJ, McKinna F, Dizdarevic S. Negative 18F-FDG-PET-CT may exclude residual or recurrent disease in anal cancer. *Nucl Med Commun.* 2016 Oct;37(10):1038-45.

[VERCELLINO2011] Vercellino L, Montravers F, de Parades V, et al. Impact of FDG PET/CT in the staging and the follow-up of anal carcinoma. *International Journal of Colorectal Disease* 2011;26:201-10.

[WELLS2012] Wells IT, Fox BM. PET/CT in anal cancer: is it worth doing? *Clin Radiol* 2012; 67:535-54.

4.5.Cancers de l'œsophage

4.5.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Myriam Wartski (médecin nucléaire, Hôpital Cochin, HU Paris Centre) et le Professeur Romain Coriat (gastroentérologue, Hôpital Cochin, HU Paris Centre).

4.5.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période 2000-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée à partir de sites d'émetteurs internationaux de recommandations et de bases de données, et dont la liste est fournie en Annexe également.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte (n > 10)

Pathologie concernée : cancer de l'œsophage

Techniques concernées : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques ; TEP-TDM retenue préférentiellement à TEP non couplée à la TDM

Étapes du parcours de soins concernées : bilan d'extension initial, évaluation thérapeutique, planification de la radiothérapie, détection des récidives

Types d'études retenus : études prospectives ou rétrospectives bien conduites, recommandation de sociétés savantes, métá-analyse avec méthodologie bien décrite ; exclusion des revues de la littérature au profit des données originales ; exclusion des rapports de cas ou des cohortes de faible effectif

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative) et taux de détection tumorale, exactitude, pertinence diagnostique, comparaison de courbe ROC

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les références issues de l'équation de recherche bibliographique, une première sélection à la lecture du titre et sur la base des critères définis ci-dessus a permis de sélectionner 105 publications.

Parmi ces 105 références, 71 études ont été exclues lors de la lecture du résumé et sur la base des mêmes critères.

Par ailleurs, 36 articles « princeps » ou de revues publiées antérieurement ont été cités.

Cancers de l'œsophage

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 70 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

Dans la suite de cette partie, le terme TEP au FDG (ou TEP) a été utilisé systématiquement, même si les études citées concernaient la TEP-TDM au FDG.

4.5.3. Bilan d'extension initial

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Dans le cancer de l'œsophage, la TEP au FDG ne permet pas l'évaluation précise du statut tumoral local [KATO2005], contrairement à l'échographie endoscopique qui permet d'évaluer l'atteinte tumorale en profondeur [VANVLIET2008, LERUT2000].

Pour l'atteinte ganglionnaire régionale du cancer de l'œsophage, des auteurs ont rapporté un taux modéré d'examens TEP au FDG faussement négatifs pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire en périphérie immédiate de la tumeur [KATO2005, WALKER2011]. Dans la méta-analyse de Van Vliet *et al.* [VANVLIET2008], la sensibilité de l'échographie endoscopique pour l'atteinte ganglionnaire régionale du cancer de l'œsophage était supérieure à celle de la TDM et de la TEP au FDG, respectivement de 90 %, 50 % et 57 %. En revanche, la spécificité de l'échographie endoscopique était moins bonne que celles de la TDM et de la TEP au FDG pour l'analyse de l'atteinte ganglionnaire régionale, respectivement de 70 %, 83 % et 85 %. La TEP au FDG permet de détecter des atteintes ganglionnaires non à proximité immédiate de la tumeur primitive, soit régionales, soit métastatiques lombo-aortiques ou sus claviculaire, de façon plus performante que la TDM [VANVLIET2008, VANWESTREENEN2004, SKEHAN2000, CHOI2000, DUONG2006, FLAMEN2000, ROEDL2009, HEEREN2004]. Dans l'étude prospective de Flamen *et al.* [FLAMEN2000], ayant porté sur 74 patients opérés d'un cancer de l'œsophage, la TEP au FDG présentait une spécificité excellente, plus élevée que la TDM et que l'écho-endoscopie et une sensibilité similaire (respectivement 98 % vs 90 % et 46 % vs 43 %), pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire régionale et à distance. Garcia *et al.* [GARCIA2016] ont établi une cartographie des atteintes ganglionnaires chez 473 patients ayant bénéficié d'une TEP au FDG dans le bilan pré-thérapeutique d'un cancer de l'œsophage, selon les classifications de « The International Association for the Study of Lung Cancer system for thoracic nodes », et de la « Japanese Research Society for Gastric Cancer system for abdominal nodes » [ASAMURA2015, WO2013]. Les atteintes ganglionnaires les plus fréquentes des cancers de l'œsophage de l'étage thoracique supérieur étaient les localisations sus claviculaire, rétro-trachéale et para-trachéale. Pour les cancers de l'œsophage de l'étage thoracique inférieur, les atteintes ganglionnaires les plus fréquentes étaient les localisations para-œsophagiennes et les localisations au niveau de l'espace gastro-hépatique. Il est important de noter que, dans cette étude, 57 % des cancers de l'œsophage thoracique inférieur présentaient une atteinte ganglionnaire para-œsophagienne non adjacente à la tumeur [GARCIA2016].

Pour la détection de l'atteinte métastatique à distance du cancer de l'œsophage, la TEP au FDG présente de meilleures performances que l'imagerie morphologique. Dans les méta-analyses de Van Vliet *et al.* et Van Westreenen *et al.* [VANVLIET2008, VANWESTREENEN2004], les valeurs de

Cancers de l'œsophage

sensibilité et la spécificité de la TEP au FDG pour la détection de métastases à distance du cancer de l'œsophage étaient égales à 71 % et 93 % respectivement [VANVLIET2008] et à 67 % et 97 % respectivement [VANWESTREENEN2004]. Dans l'étude de Heeren *et al.*, les métastases à distance étaient péritonéales, hépatiques et pulmonaires [HEEREN2004]. La TEP pré-thérapeutique permet de détecter des métastases non soupçonnées sur l'imagerie conventionnelle, chez 5 à 28 % des patients présentant un cancer de l'œsophage [VANWESTREENEN2004, VANWESTREENEN2005, HEEREN2004, CHOI2000, MEYERS2007]. Plusieurs études ont souligné l'intérêt de réaliser également un nouvel examen de TEP au FDG après la chimiothérapie néoadjuvante, du fait de la possibilité d'apparition de nouvelles métastases dites d'intervalle chez 8 % à 17 % des patients [BLOM2011, CERFOLIO2005, FLAMEN2002, MONZAJEB2010, ANDEREGG2015]. La TEP au FDG a également permis de détecter une seconde lésion néoplasique, synchrone du cancer de l'œsophage, chez 5,5 % des 366 patients de l'étude rétrospective de Van Westreenen *et al.* [VANWESTREENEN2005A].

Les modifications de la stratégie thérapeutique induite par la TEP au FDG concernent environ 30 % des patients [BARBER2012, DUONG2006, CHATTERTON2009], la TEP permettant de discriminer les patients candidats à une chirurgie ou à l'association radiochimiothérapie en intention curative des patients chez qui un traitement local ne sera pas possible. Dans l'étude prospective multicentrique de Chatterton *et al.* [CHATTERTON2009] ayant inclus 129 patients présentant un cancer de l'œsophage potentiellement opérable, des lésions supplémentaires ont été détectées par la TEP chez 53 patients (41 %) avec un impact sur la décision thérapeutique chez 38 % des patients et une survie sans récidive plus longue chez les patients sans site métastatique détecté en TEP. Dans l'étude prospective de Barber *et al.* [BARBER2012], la TEP a induit un changement d'attitude thérapeutique chez 47 des 139 patients (34 %) de l'étude, avec un fort impact de la TEP chez 36 patients (26 %) et un impact moyen chez 11 patients (8 %).

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG présente de meilleures performances que l'imagerie morphologique pour la détection de l'atteinte métastatique à distance du cancer de l'œsophage (niveau de preuve A).

La TEP au FDG permet de détecter des atteintes ganglionnaires régionales, métastatiques lombo-aortiques ou sus claviculaire du cancer de l'œsophage avec de très bonnes performances, souvent supérieures à la TDM (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan d'extension préthérapeutique avant radiochimiothérapie ou avant chirurgie du cancer de l'œsophage.

4.5.4. Évaluation de la réponse thérapeutique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

TEP initiale

Chez des patients présentant un cancer de l'œsophage localement avancé et traités par radiochimiothérapie, une captation intense du FDG au sein de la tumeur primitive sur la TEP initiale (avec différents paramètres tels que « maximum standard uptake value » (SUVmax), « volume tumoral métabolique » (VMT), « total lesion glycolysis » (TLG)), a été décrite comme étant associée à un pronostic indépendant défavorable avec une survie globale limitée [BUTOF2015, SUZUKI2011, HATT2011]. L'étude prospective multicentrique de Palie *et al.* a montré que les paramètres issus de la TEP au FDG pré-thérapeutique étaient de bons prédicteurs de réponse à la radiochimiothérapie [PALIE2013].

Prédiction de la réponse histologique au moyen de la TEP

Plusieurs études ont montré que les patients en réponse clinique complète après radiochimiothérapie présentaient un très bon pronostic et qu'il était possible de discuter dans ce cas d'une préservation d'organe [CHEEDELLA2013, SUZUKI2011, AJANI2012, PATNANA2010].

La prédiction de la réponse histologique par la TEP au FDG réalisée à la fin du traitement de radiochimiothérapie a été montrée dans plusieurs études [ARNETT2017, KUKAR2015, PIESSEN2013, VALLBOHMER2009, JAYACHANDRAN2012, KIM2007, CERFOLIO2005, CERFOLIO2009, VANROSSUM2016]. Kim *et al.* ont montré que la réponse métabolique complète (diminution de SUVmax tumoral de 80 % au moins) sur la TEP de fin du traitement de radiochimiothérapie était corrélée à la réponse histologique [KIM2007] chez 62 patients présentant un cancer de l'œsophage opérable, traités par radiochimiothérapie puis oesophagectomie. Dans l'étude prospective de Cerfolio *et al.*, 48 patients présentant un cancer de l'œsophage localement avancé ont bénéficié d'une TEP au FDG pré-thérapeutique et d'un deuxième examen TEP 3-4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie. La TEP au FDG a prédit la réponse histologique complète avec une sensibilité de 87 %, une spécificité de 88 % et une exactitude de 88 %. Dans cette même étude, les performances de la TEP au FDG étaient supérieures à celles de l'écho-endoscopie avec ponction à l'aiguille fine et à la TDM [CERFOLIO2005]. La même équipe a montré sur une série rétrospective de 86 patients que le seuil de 64 % de diminution de la SUVmax tumorale entre la TEP pré-thérapeutique et la TEP réalisée à la fin de la radiochimiothérapie permettait de prédire la réponse histologique complète [CERFOLIO2009]. Kukar *et al.* [KUKAR2015] ont montré sur une série rétrospective de 77 patients opérés d'un adénocarcinome œsophagien, qu'une diminution de la SUVmax tumorale de moins de 45 % entre la TEP pré-thérapeutique et la TEP de fin de traitement de radiochimiothérapie était associée à une réponse histologique incomplète. Des résultats contradictoires ont cependant été retrouvés par d'autres équipes, avec des résultats décevants sur les corrélations entre les paramètres obtenus en TEP et la réponse histologique [ARNETT2017, PIESSEN2013, JAYACHANDRAN2012]. Certains auteurs ont attribué ces résultats décevants à la composante inflammatoire induite par la radiothérapie, qui participe au signal obtenu en TEP.

Évaluation précoce à la radiochimiothérapie

Dans la mesure où un grand nombre de patients présentant un cancer de l'œsophage localement avancé sont traités par l'association radiochimiothérapie, il est important d'identifier précocement les patients non-répondeurs, avant l'apparition d'une chimiotoxicité. Plusieurs études ont suggéré l'intérêt de la TEP au FDG pour l'évaluation précoce de la réponse après le début du traitement de chimiothérapie [WIEDER2004, OTT2006, LORDICK2007, MIYATA2014] ou de radiochimiothérapie [WEBER2001, SCHMIDT2009, RIBI2007, VANHEIJL2011, PALIE2013] avec des résultats hétérogènes mais des valeurs globalement satisfaisantes de sensibilité et spécificité de la TEP au FDG. Dans les études de Ott *et al.*, Weber *et al.* et Lordick *et al.* [OTT2006, WEBER2001, LORDICK2007], le seuil utilisé pour définir la réponse métabolique était une diminution de SUVmax tumorale de 35 %. Dans l'étude prospective de Ott *et al.* [OTT2006], ayant porté sur 65 patients ayant un adénocarcinome localement avancé de la jonction œsogastrique, la TEP au FDG réalisée à 14 jours du début de la chimiothérapie a prédit la réponse histologique avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 78 %. Dans cette étude, les bons répondeurs en TEP avaient une meilleure survie globale à 3 ans par rapport aux mauvais répondeurs (70 % vs 35 %, $p = 0,1$). L'étude unicentrique MUNICON [LORDICK2007] a évalué la possibilité de guider le traitement par l'évaluation précoce en TEP au FDG chez 110 patients présentant un adénocarcinome localement avancé de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique et traités par chimiothérapie néoadjuvante. Les patients présentant une réponse métabolique sur la TEP au FDG réalisée deux semaines après le début de la chimiothérapie, continuaient de recevoir le même traitement avant la chirurgie. Chez les mauvais répondeurs, la chimiothérapie était stoppée et les patients opérés immédiatement. Dans cette étude, la survie sans progression était supérieure chez les patients répondeurs en TEP au FDG par rapport aux patients non-répondeurs (29,7 mois vs 14 mois respectivement, $p = 0,002$). Dans l'étude prospective multicentrique de Palie *et al.*, ayant porté sur 57 patients présentant un carcinome épidermoïde de l'œsophage et ayant bénéficié d'une TEP pré-thérapeutique et d'une TEP à 21 jours du début du traitement par radiochimiothérapie, un volume tumoral élevé sur la TEP réalisée à 21 jours était prédictif de mauvaise réponse au traitement à 3 mois [PALIE2013]. Dans l'étude rétrospective de Van Rossum *et al.* [VANROSSUM2017] ayant porté sur 70 patients présentant un cancer de l'œsophage opérable et ayant bénéficié d'une TEP pré-thérapeutique et en fin d'induction de chimiothérapie (avant chirurgie), une diminution du TLG (total lesion glycolysis) de moins de 26 % au sein de la tumeur primitive était prédictive d'une mauvaise réponse histologique (sensibilité de 67 %, spécificité de 84 %, précision de 77 %, valeur prédictive positive de 72 % et valeur prédictive négative de 80 %) et d'une moins bonne survie sans progression. Jayachandran *et al.* ont montré que, parmi les 37 patients de la série, ceux qui présentaient une réduction importante du volume tumoral métabolique présentaient une meilleure survie globale [JAYACHANDRAN2012]. Port *et al.* [PORT2007] ont montré que parmi les 62 patients de l'étude, ceux qui présentaient une diminution de la SUVmax sur la tumeur de plus de 50 % sur la TEP réalisée à la fin de la chimiothérapie d'induction, avaient une meilleure survie globale par rapport aux patients chez qui la SUVmax diminuait de moins de 50 % (survie globale médiane de 35,5 mois vs 17,9 mois, respectivement).

Évaluation de fin de traitement

L'équipe de Monjazeb *et al.* a analysé les TEP au FDG initiales et de fin du traitement de radiochimiothérapie chez 163 patients présentant un cancer de l'œsophage de stade I à IVA et qui ont été traités par radiochimiothérapie avec ou sans résection chirurgicale. La réponse métabolique en TEP était considérée comme complète quand la SUVmax tumorale était inférieure ou égale à 3 sur la TEP au FDG de fin de traitement. La réponse complète en TEP au FDG, présente chez 31 % des patients, a permis de prédire la survie à 2 ans, avec une survie globale et une survie sans progression locale de respectivement 71 % et 75 % chez les patients en réponse métabolique complète et de respectivement 11 % et 28 % chez les patients qui ne présentaient pas de réponse métabolique complète [MONZAJEB2010]. Les mêmes résultats ont été retrouvés dans d'autres études [ONAL2016, TAMANDL2016]. L'étude rétrospective de Onal *et al.*, ayant porté sur 58 patients traités par radiochimiothérapie pour un cancer de l'œsophage, a mis en évidence des survies globale et sans progression à 2 ans meilleures chez les patients en réponse complète sur la TEP au FDG réalisée 3 mois après la fin du traitement [ONAL2016]. Dans cette dernière étude, les auteurs ont insisté sur la nécessité de réaliser la TEP au FDG en respectant un délai d'au moins 3 mois après la fin du traitement. Chez 84 patients présentant un cancer de l'œsophage localement avancé traités par chimiothérapie néoadjuvante puis chirurgie, l'étude rétrospective de Tamandl *et al.* a montré que les valeurs basses de « Metabolic Tumor Volume » (MTV), « Total Lesion Glycolysis » (TLG) et SUVmax sur la TEP réalisée après chimiothérapie néoadjuvante étaient associés à une meilleure survie globale [TAMANDL2016]. Dans l'étude prospective de Elimova *et al.* ayant inclus 31 patients présentant un cancer de l'œsophage, majoritairement de stade III (74 % de patients) traités par radiochimiothérapie puis chirurgie, les paramètres de TLG sur la TEP initiale et les modifications de TLG entre TEP initiale et TEP de fin de radiochimiothérapie étaient prédictifs de survie globale ($p = 0,01$ et $p = 0,03$, respectivement) [ELIMOVA2015].

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG présente de bonnes performances pour l'évaluation précoce et de fin de radiochimiothérapie dans le cancer de l'œsophage (niveau de preuve B2).

La TEP au FDG peut aider à identifier les patients à très bon pronostic après traitement de radiochimiothérapie (niveau de preuve B2).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation de la réponse à la radiochimiothérapie ou à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer de l'œsophage.

4.5.5. Planification de la radiothérapie

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Il a été montré qu'il existe une bonne corrélation entre la taille de la lésion œsophagienne hypermétabolique mesurée sur la TEP au FDG et la taille de la pièce tumorale en anatomopathologie ou la taille mesurée en écho-endoscopie [MUIJS2010, KONSKI2005]. Plusieurs équipes ont montré que l'utilisation de la TEP au FDG augmentait la précision de délinéation du volume tumoral par rapport à la seule TDM, dans le cancer de l'œsophage [LEONG2006, MOUREAUZABOTTO2005]. Par rapport à la TDM, la délinéation du volume tumoral en TEP au FDG modifiait le volume cible chez un nombre important de patients [MOUREAUZABOTTO2005, MUIJS2009, MUIJS2010]. Dans l'étude de Moureau-Zabotto *et al.* [MOUREAUZABOTTO2005], chez 34 patients présentant un cancer de l'œsophage localement avancé, il existait 56 % de discordances dans les volumes obtenus en TEP et en TDM. Cette délinéation plus précise du volume tumoral permet une diminution significative de la dose au cœur et aux poumons lors de l'étape dosimétrique [MUIJS2009]. Une étude rétrospective récente a montré l'intérêt dosimétrique à utiliser la délinéation des volumes en TEP au FDG par méthode de segmentation automatique [ENCAOUA2017]. La TEP au FDG permet également de détecter des ganglions hypermétaboliques non détectés en imagerie conventionnelle et qui peuvent changer le volume à irradier [MUIJS2013]. Dans l'étude prospective de Muijs *et al.* [MUIJS2014], ayant inclus 90 patients avec un cancer de l'œsophage (76 % d'adénocarcinomes), l'utilisation de la TEP au FDG a induit une augmentation du GTV (Gross tumoral volume) dans 23 % des cas et une réduction dans 27 % des cas. Les patients de cette étude avaient tous été traités selon les volumes définis en TDM. En cas de suspicion de récidive, un nouvel examen TEP au FDG avait été réalisé et comparé à la TEP pré-thérapeutique. Dans cette dernière étude, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du contrôle local ou d'amélioration de la survie grâce à la prise en compte des volumes métaboliques en TEP au FDG. C'était également le cas des autres études actuellement disponibles. Des études cliniques prospectives sont nécessaires pour évaluer l'intérêt sur le contrôle local de l'utilisation de la TEP pour la radiothérapie des cancers de l'œsophage.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG peut aider à la délinéation des volumes de radiothérapie dans le cancer de l'œsophage mais, il n'a pas été mis en évidence d'amélioration du contrôle local ou de la survie grâce à la prise en compte des volumes métaboliques en TEP au FDG (niveau C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée pour la planification de la radiothérapie du cancer de l'œsophage.

4.5.6. Diagnostic de la récidive

❖ Synthèse des données de la littérature

Dans la méta-analyse de Goense *et al.*, ayant porté sur 8 études [SHARMA2014, SUN2009, ROEDL2008, GUO2007, TEYTON2009, JADVAR2006, KATO2004, FLAMEN2000A] et analysé 486 patients ayant bénéficié d’une TEP au FDG dans le suivi après traitement curatif d’un cancer de l’œsophage, la TEP au FDG présentait des valeurs de sensibilité et spécificité pour le diagnostic de récidive, égales à 96 % (IC95 % = 93–97) et 78 % (IC95 % = 66–86) respectivement [GOENSE2015]. Dans trois des huit études de cette méta-analyse [SHARMA2014, GUO2007, FLAMEN2000A], les patients présentaient une suspicion clinique de récidive ou un examen d’imagerie équivoque. Dans deux des études de cette méta-analyse [TEYTON2009, KATO2004], la TEP au FDG, comparée à la TDM, présentait une sensibilité supérieure (96 % vs 65 % à 89 %), mais une spécificité inférieure (78 % vs 79 % à 91 %, respectivement).

Dans l’étude rétrospective de Sharma *et al.* [SHARMA2014], ayant inclus 180 patients ayant bénéficié d’une TEP au FDG pour suspicion de récidive d’un cancer de l’œsophage, la TEP a retrouvé une récidive locale chez 134 patients, une récidive ganglionnaire chez 115 patients et une atteinte métastatique à distance chez 47 patients, avec plus d’un site de récidive chez 34 patients.

Dans ce contexte de suspicion de récidive, une preuve histologique apparaît néanmoins nécessaire pour affirmer la récidive du cancer de l’œsophage lorsque la TEP au FDG est positive au niveau local, du fait de sa spécificité modérée.

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité et spécificité pour le diagnostic de récidive du cancer de l’œsophage mais une preuve histologique apparaît néanmoins nécessaire pour affirmer la récidive du cancer de l’œsophage lorsque la TEP au FDG est positive au niveau local, du fait de sa spécificité modérée (niveau de preuve B2).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s’appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée en cas de suspicion de récidive d’un cancer de l’œsophage.

4.5.7. Références bibliographiques

[AJANI2012] Ajani JA, Correa AM, Hofstetter WL, *et al.* Clinical parameters model for predicting pathologic complete response following preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer, Ann Oncol 2012;23:2638-2642.

[ANDEREGG2015] Anderegg MC, de Groot EJ, Gisbertz SS, Bennink RJ, Lagarde SM, Klinkenbijl JH, Dijkgraaf MG, Bergman JJ, Hulshof MC, van Laarhoven HW, van Berge Henegouwen MI. 18F-FDG PET-CT after Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients to Optimize Surgical Decision Making. PLoS One. 2015 Nov 3;10(11):e0133690.

[ARNETT2017] Arnett AL, Merrell KW, Macintosh EM, James SE, Nathan MA, Shen KR, Ravi K, Neben Wittich MA, Haddock MG, Hallemeier CL. Utility of 18F-FDG PET for Predicting Histopathologic Response in Esophageal Carcinoma following Chemoradiation. J Thorac Oncol. 2017 Jan;12(1):121-128.

Cancers de l'œsophage

[ASAMURA2015] Asamura H, Chansky K, Crowley J. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015 Dec;10(12) :1675-84.

[BARBER2012] Barber TW, Duong CP, Leong T, et al. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of oesophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *Journal of Nuclear Medicine* 2012;53:864-71.

[BLOM2011] Blom RL, Schreurs WM, Belgers HJ, et al. The value of post-neoadjuvant therapy PET-CT in the detection of interval metastases in esophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:774-8.

[BUTOF2015] Bütof R, Hofheinz F, Zöphel K, Stadelmann T, Schmollack J, Jentsch C, Löck S, Kotzerke J, Baumann M, van den Hoff J. Prognostic Value of Pretherapeutic Tumor-to-Blood Standardized Uptake Ratio in Patients with Esophageal Carcinoma. *J Nucl Med.* 2015;56[8]:1150-6.

[CERFOLIO2005] Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, et al. The accuracy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration, integrated positron emission tomography with computed tomography, and computed tomography in restaging patients with esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1232-41.

[CERFOLIO2009] Cerfolio R, Bryant A, Talati A et al. Change in maximum standardized uptake value on repeat positron emission tomography after chemoradiotherapy in patients with esophageal cancer identifies complete responders. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009; 605-9.

[CHATTERTON2009] Chatterton BE, Ho Shon I, Baldey A, Lenzo N, Patrikeos A, Kelley B, et al. Positron emission tomography changes management and prognostic stratification in patients with oesophageal cancer: results of a multicentre prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:354-61.

[CHEEDELLA2013] Cheedella NK, Suzuki A, Xiao L, et al. Association between clinical complete response and pathological complete response after preoperative chemoradiation in patients with gastroesophageal cancer: analysis in a large cohort, *Ann Oncol* 2013 ;24 :1262-6.

[CHOI2000] Choi JY, Lee KH, Shim YM, et al. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med.* 2000;41:808–815.

[DUONG2006] Duong CP, Demitriou H, Weih L, et al. Significant clinical impact and prognostic stratification provided by FDG-PET in the staging of oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:759-769.

[ELIMOVA2015] Elimova E, Wang X, Etchebehere E, Shiozaki H, Shimodaira Y, Wadhwa R, Planjery V, Charalampakis N, Blum MA, Hofstetter W, Lee JH, Weston BR, Bhutani MS, Rogers JE, Maru D, Skinner HD, Macapinlac HA, Ajani JA. 18-fluorodeoxy-glucose positron emission computed tomography as predictive of response after chemoradiation in oesophageal cancer patients. *Eur J Cancer.* 2015 Nov;51(17):2545-52.

[ENCAOUA2017] Encaoua J, Abgral R, Leleu C, El Kabbaj O, Caradec P, Bourhis D, Pradier O, Schick U. Radiotherapy volume delineation based on (18F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for locally advanced or inoperable oesophageal cancer. *Cancer Radiother.* 2017 Jun;21(4):267-275.

[FLAMEN2000] Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:3202–3210.

[FLAMEN2000A] Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:1085–1092.

[FLAMEN2002] Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-8.

[GARCIA2016] Garcia B, Goodman KA, Cambridge L, Dunphy M, Wu AJ Distribution of FDG-avid nodes in esophageal cancer: implications for radiotherapy target delineation. *Radiation Oncology* 2016;11:156.

Cancers de l'œsophage

[GOENSEN2015] Goense L, van Rossum PS, Reitsma JB, Lam MG, Meijer GJ, van Vulpen M, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Diagnostic Performance of ¹⁸F-FDG PET and PET/CT for the Detection of Recurrent Esophageal Cancer After Treatment with Curative Intent: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2015 Jul;56(7):995-1002.

[GUO2007] Guo H, Zhu H, Xi Y, et al. Diagnostic and prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT for patients with suspected recurrence from squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Journal of Nuclear Medicine* 2007;48:1251-8.

[HATT2011] Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Cheze-le RC. Baseline ¹⁸F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1595-606.

[HEEREN2004] Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, van Dullemen H, Sluiter W, Plukker JT. Detection of distant metastases in esophageal cancer with ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2004;45:980-987.

[JADVAR2006] Jadvar H, Henderson RW, Conti PS. ²-deoxy-²-[F-18]fluoro-D-glucose - positron emission tomography/computed tomography imaging evaluation of esophageal cancer. *Mol Imaging Biol.* 2006;8:193-200.

[JAYACHANDRAN2012] Jayachandran P, Pai RK, Quon A, et al. Postchemoradiotherapy positron emission tomography predicts pathologic response and survival in patients with esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84: 471-7.

[KATO2004] Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, Fukuchi M, Manda R, Kuwano H. Value of positron emission tomography in the diagnosis of recurrent oesophageal carcinoma. *Br J Surg.* 2004;91:1004-1009.

[KATO2005] Kato H, Miyazaki T, Nakajima M, et al. The incremental effect of positron emission tomography on diagnostic accuracy in the initial staging of oesophageal carcinoma. *Cancer* 2005;103:148-56.

[KIM2007] Kim MK, Ryu JS, Kim SB, et al. Value of complete metabolic response by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in oesophageal cancer for prediction of pathologic response and survival after preoperative chemoradiotherapy. *Eur J Cancer.* 2007;43:1385-1391.

[KONSKI2005] Konski A, Doss M, Milestone B, Haluszka O, Hanlon A, Freedman G, et al. The integration of ¹⁸-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography and endoscopic ultrasound in the treatment-planning process for esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1123-8.

[KUKAR2015] Kukar M, Alnaji RM, Jabi F, Platz TA, Attwood K, Nava H, Ben-David K, Mattson D, Salerno K, Malhotra U, Kanehira K, Gannon J, Hochwald SN. Role of Repeat ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Examination in Predicting Pathologic Response Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Adenocarcinoma. *JAMA Surg.* 2015 Jun;150(6):555-62.

[LEONG2006] Leong T, Everitt C, Yuen K, et al. A prospective study to evaluate the impact of FDG-PET on CT-based radiotherapy treatment planning for oesophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2006;78:254-261.

[LERUT2000] Lerut T, Flamen P, Ectors N, et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the oesophagus and gastroesophageal junction: a prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Annals of Surgery* 2000;232:743-52.

[LORDICK2007] Lordick F, Ott K, Krause BJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 2007;8:797-805.

[MEYERS2007] Meyers BF, Downey RJ, Decker PA, et al. The utility of positron emission tomography in staging of potentially operable carcinoma of the thoracic esophagus: results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0060 trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:738-45.

[MIYATA2014] Miyata H, Yamasaki M, Takahashi T, Murakami K, Tanaka K, Yukinori K, Nakajima K, Takiguchi S, Morii E, Hatazawa J, Mori M, Doki Y. Determinants of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET). *Ann Surg Oncol.* 2014;21(2):575-82.

[MONJAZEB2010] Monjazeb AM, Riedlinger G, Akililu M, Geisinger KR, Mishra G, Isom S, et al. Outcomes of Patients With Esophageal Cancer Staged With ^{[18]F}Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG-PET): Can Postchemoradiotherapy FDG-PET Predict the Utility of Resection? *J Clin Oncol* 2010; 28:4714-21.

Cancers de l'œsophage

[MOUREAUZABOTTO2005] Moureau-Zabotto L, Touboul E, Lerouge D, et al. Impact of CT and 18F-deoxyglucose positron emission tomography image fusion for conformal radiotherapy in esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005;63:340-345.

[MUIJS2009] Muijs C, Schreurs LM, Busz DM, et al. Consequences of additional use of PET information for target volume delineation and radiotherapy dose distribution for esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2009; 447-453.

[MUIJS2010] Muijs CT, Beukema JC, Pruim J, Mul VE, Groen H, Plukker JT, et al. A systematic review on the role of FDG-PET/CT in tumour delineation and radiotherapy planning in patients with esophageal cancer. *Radiother Oncol* 2010;97:165-71.

[MUIJS2013] Muijs CT, Pruim J, Beukema JC, et al. Oesophageal tumour progression between the diagnostic 18F-FDG-PET and the 18F-FDG-PET for radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 2013;106: 283-287.

[MUIJS2014] Muijs CT, Beukema JC, Woutersen D, Mul VE, Berveling MJ, Pruim J, van der Jagt EJ, Hospers GA, Groen H, Plukker JT, Langendijk JA. Clinical validation of FDG-PET/CT in the radiation treatment planning for patients with oesophageal cancer. *Radiother Oncol*. 2014;113(2):188-92.

[ONAL2016] Onal C, Torun N, Guler OC, Yildirim BA. Prognostic value of metabolic response measured by 18F-FDG-PET in oesophageal cancer patients treated with definitive chemoradiotherapy. *Nucl Med Commun*. 2016;37(12):1282-1289.

[OTT2006] Ott K, Weber WA, Lordick F, Becker K, Busch R, Herrmann K, et al. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2006;24(29):4692-8.

[PALIE2013] Palie O, Michel P, Ménard JF. The predictive value of treatment response using FDG PET performed on day 21 of chemoradiotherapy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. A prospective, multicentre study (RTEP3). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(9):1345-55

[PATNANA2010] Patnana SV, Murthy SB, Xiao L, et al. Critical role of surgery in patients with gastroesophageal carcinoma with a poor prognosis after chemoradiation as defined by positron emission tomography, *Cancer* 2010;116:4487-4494.

[PIESSEN2013] Piessen G1, Petyt G, Duhamel A, Mirabel X, Huglo D, Mariette C. Ineffectiveness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of tumor response after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg*. 2013;258(1):66-76.

[PORT2007] Port JL, Lee PC, Korst RJ, et al. Positron emission tomographic scanning predicts survival after induction chemotherapy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:393-400.

[RIBI2007] Ribi K, Nitzsche E, Schuller J, et al. PET scanning and patient reported dysphagia before and after chemotherapy for prediction of pathological response after chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with locally advanced esophageal cancer: a multicenter phase II trial of the Swiss. *J Clin Oncology*. 2007;25(suppl):219.

[ROEDL2008] Roedl JB, Harisinghani MG, Colen RR, et al. Assessment of treatment response and recurrence in esophageal carcinoma based on tumor length and standardized uptake value on positron emission tomography-computed tomography. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1131-1138.

[ROEDL2009] Roedl JB, Blake MA, Holalkere NS, Mueller PR, Colen RR, Harisinghani MG. Lymph node staging in esophageal adenocarcinoma with PET-CT based on a visual analysis and based on metabolic parameters. *Abdom Imaging*. 2009;34:610-617.

[SCHMIDT2009] Schmidt M, Bollschweiler E, Dietlein M, et al. Mean and maximum standardized uptake values in [18F]FDG-PET for assessment of histopathological response in oesophageal squamous cell carcinoma or adenocarcinoma after radiochemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(5):735-44.

[SHARMA2014] Sharma P, Jain S, Karunanithi S, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of suspected recurrence in patients with oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1084-1092.

[SKEHAN2000] Skehan SJ, Brown AL, Thompson M, Young JE, Coates G, Nahmias C. Imaging features of primary and recurrent esophageal cancer at FDG PET. *Radiographics* 2000; 20:713-23.

Cancers de l'œsophage

[SUN2009] Sun L, Su XH, Guan YS, et al. Clinical usefulness of 18F-FDG PET/CT in the restaging of esophageal cancer after surgical resection and radiotherapy. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1836-1842.

[SUZUKI2011] Suzuki A, Xiao L, Hayashi Y, et al. Prognostic significance of baseline positron emission tomography and importance of clinical complete response in patients with esophageal or gastroesophageal junction cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Cancer.* 2011;117:4823-4833.

[TAMANDL2016] Tamandl D, Gore RM, Fueger B, Kinsperger P, Hejna M, Paireder M, Haug A, Schoppmann SF, Ba-Salamah A. Change in volume parameters induced by neoadjuvant chemotherapy provide accurate prediction of overall survival after resection in patients with oesophageal cancer *Eur Radiol.* 2016;26(2):311-21.

[TEYTON2009] Teyton P, Metges JP, Atmani A, et al. Use of positron emission tomography in surgery follow-up of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13:451-458.

[VALLBOHMER2009] Vallböhmer D, Hölscher AH, Dietlein M, Bollschweiler E, Baldus SE, Möning SP, Metzger R, Schicha H, Schmidt M. [18F]-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography for the assessment of histopathologic response and prognosis after completion of neoadjuvant chemoradiation in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2009;250(6):888-94.

[VANHEIJL2011] van Heijl M, Omloo JM, van Berge Henegouwen MI, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for evaluating early response during neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with potentially curable oesophageal cancer. *Annals of Surgery* 2011;253:56-63.

[VANROSSUM2016] Van Rossum P, Fried D, Zhang L, Hofstetter WL, van Vulpen M, Meijer GJ, Court LE, Lin SH. The incremental value of subjective and quantitative assessment of 18F-FDG PET for the prediction of pathologic complete response to preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(5):691-700.

[VANROSSUM2017] van Rossum PS, Fried DV, Zhang L, Hofstetter WL, Ho L, Meijer GJ, Carter BW, Court LE, Lin SH. The value of 18F-FDG PET before and after induction chemotherapy for the early prediction of a poor pathologic response to subsequent preoperative chemoradiotherapy in oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(1):71-80.

[VANVLIET2008] Van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, et al. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 2008;98:547-57.

[VANWESTREENEN2004] van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in oesophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3805-12.

[VANWESTREENEN2005] van Westreenen HL, Heeren PA, van Dullemen HM, et al. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in a combined staging strategy of esophageal cancer prevents unnecessary surgical explorations. *J Gastrointest Surg* 2005;9:54-61.

[VANWESTREENEN2005A] van Westreenen HL, Westerterp M, Jager PL, et al. Synchronous primary neoplasms detected on 18F-FDG PET in staging of patients with esophageal cancer. *J Nucl Med* 2005;46:1321-5.

[VERA2014] Vera P, Dubray B, Palie O, et al. Monitoring tumour response during chemo-radiotherapy: a parametric method using FDG-PET/CT images in patients with oesophageal cancer. *EJNMMI Res.* 2014;4(1):12.

[WALKER2011] Walker AJ, Spier BJ, Perlman SB, et al. Integrated PET/CT fusion imaging and endoscopic ultrasound in the pre-operative staging and evaluation of esophageal cancer. *Mol Imaging Biol.* 2011;13:166-171.

[WEBER2001] Weber WA, Ott K, Becker K, et al. Prediction of response to preoperative chemotherapy in adenocarcinomas of the esophagogastric junction by metabolic imaging. *J Clin Oncol.* 2001;19:3058-3065.

[WIEDER2004] Wieder HA, Brücher BL, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Beer A, Schwaiger M, Fink U, Siewert JR, Stein HJ, Weber WA. Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):900-8.

Cancers de l'œsophage

[WO2013] Wo JY, Yoon SS, Guimaraes AR, Wolfgang J, Mamon HJ, Hong TS. Gastric lymph node contouring atlas: a tool to aid in clinical target volume definition in 3-dimensional treatment planning for gastric cancer. Pract radiat oncol. 2013;3:e11–9.

4.6.Cancers du pancréas

4.6.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Myriam Wartski (médecin nucléaire, Hôpital Cochin, HU Paris Centre) et le Professeur Romain Coriat (gastroentérologue, Hôpital Cochin, HU Paris Centre).

4.6.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période 2000-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée à partir de sites d'émetteurs internationaux de recommandations et de bases de données, et dont la liste est fournie en Annexe également.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte (n > 10)

Pathologie concernée : adénocarcinomes pancréatiques ; exclusion des autres histologies

Techniques concernées : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques ; TEP-TDM retenue préférentiellement à TEP non couplée à la TDM

Étapes du parcours de soins concernées : caractérisation d'une masse pancréatique, bilan initial, détection de la récidive

Types d'études retenus : études prospectives ou rétrospectives bien conduites, recommandation de sociétés savantes, méta-analyse avec méthodologie bien décrite ; exclusion des revues de la littérature au profit des données originales ; exclusion des rapports de cas ou des cohortes de faible effectif

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative) et taux de détection tumorale, exactitude, pertinence diagnostique, comparaison de courbe ROC

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les références issues de l'équation de recherche bibliographique, une première sélection à la lecture du titre et sur la base des critères définis ci-dessus a permis de sélectionner 85 publications.

Parmi ces 85 références, 59 études ont été exclues lors de la lecture du résumé et sur la base des mêmes critères.

Par ailleurs, 29 articles « princeps » ou de revues publiées antérieurement ont été cités.

Cancers du pancréas

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 55 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

Dans la suite de cette partie, le terme TEP au FDG (ou TEP) a été utilisé systématiquement, même si les études citées concernaient la TEP-TDM au FDG.

4.6.3. Caractérisation d'une masse pancréatique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La TEP au FDG présente de bonnes valeurs de sensibilité et spécificité pour la caractérisation d'une masse pancréatique d'allure pseudo-tumorale [FARMA2008, HEINRICH2005, JAHROMI2014]. Dans la méta-analyse de Wang *et al.*, les valeurs de sensibilité et spécificité de la TEP au FDG pour le diagnostic de cancer du pancréas devant une masse pancréatique étaient égales à 91 % (IC95 % = 88-93) et 81 % (IC95 % = 75-85) respectivement, sur 30 études et 1 582 patients [WANG2013]. La méta-analyse de Tang *et al.* a comparé les performances de la TEP au FDG et de l'échographie endoscopique pour la caractérisation des masses pancréatiques. La TEP au FDG était la plus sensible et l'échographie endoscopique la plus spécifique pour la détection du cancer pancréatique [TANG2011]. Lorsque seules les études utilisant la TEP-TDM étaient analysées [HEINRICH2005, SCHICK2008, FARMA2008, WANG2006], les valeurs de sensibilité de la TEP au FDG et de l'échographie endoscopique étaient égales à respectivement 90,1 % (IC95 % = 85,5-93,6) et 81,2 % (IC95 % = 78,7-83,5) ; les valeurs de spécificité étaient égales à respectivement 80,1 % (IC95 % = 73,1-86) et 93,2 % (IC95 % = 91,7-94,5). Dans la méta-analyse de Rijkers *et al.* [RIJKERS2014], les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et exactitude de la TEP au FDG pour le diagnostic de cancer du pancréas étaient respectivement égales à 90 % (IC95 % = 87-93), 76 % (IC95 % = 66-84), 89 % (IC95 % = 84-93), 78 % (IC95 % = 70-85) et 86 % (IC95 % = 82-89), lorsque seules les études ayant utilisé la TEP-TDM étaient considérées (9 études, 526 patients suspects de cancer pancréatique) [HEINRICH2005, SCHICK2008, FARMA2008, HU2013, BELIAO2012, YAO2012, LEMKE2004, KAUHANEN2009, SANTHOSH2013]. La méta-analyse plus récente de Treadwell *et al.* [TREADWELL2016], n'a pas permis de tirer de conclusion sur les 6 études ayant comparé les performances de la TEP au FDG et de la TDM pour la caractérisation des lésions pancréatiques [KAUHANEN2009, CASNEUF2007, LEMKE2004], la stadiification ganglionnaire [LEMKE2004] et métastatique [KAUHANEN2009, FARMA2008] de l'adénocarcinome pancréatique. Bien que les valeurs de sensibilité et spécificité des deux modalités d'imagerie ne présentaient pas de différence statistiquement significative, les résultats des études étaient très hétérogènes.

Il a été montré que la sensibilité et la précision de la TEP au FDG sont meilleures dans ce contexte, chez des patients normoglycémiques plutôt qu'hyperglycémiques au moment de l'injection du FDG [JAHROMI2014, CHUNG2015]. Dans l'étude de Zimny *et al.* [ZIMNY1997], lorsque seuls les 72 patients normoglycémiques au moment de l'injection du FDG étaient considérés, les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative de la TEP au FDG pour le diagnostic de cancer du pancréas, étaient égales à 98 %, 84 %, 96 % et 93%. Dans l'étude de Jahromi *et al.*, les performances de la TEP au FDG pour la caractérisation de lésions pancréatiques étaient supérieures chez les patients ayant une glycémie inférieure à 126 mg/dL par rapport à ceux ayant une glycémie comprise entre 126 et 200 mg/dL, avant l'injection du FDG.

Cancers du pancréas

La TEP au FDG peut aider à la caractérisation des petites lésions pancréatiques de moins de 2 cm, ou des lésions isodenses à la TDM [KAWADA2015, VANKOUWEN2005, OKANO2011, LEMKE2004].

Des résultats faussement négatifs de la TEP au FDG ont été décrits dans des tumeurs mucineuses, squirrheuses ou kystiques [HIGASHI2003]. Des auteurs ont rapporté l'intérêt de réaliser une acquisition tardive, en plus de l'acquisition TEP standard, pour aider à différencier entre lésion bénigne et cancer [KAWADA2015, NAKAMOTO2000].

Pancréatite chronique et cancer

Les patients présentant une pancréatite chronique sont à haut risque de développer un cancer avec un risque relatif multiplié par 15 ou 20 [MALKA2002] et par 50 ou 60 pour les formes héréditaires [LOWENFELS2000]. Il est souvent difficile de détecter des plages d'adénocarcinome dans un pancréas remodelé par des lésions de pancréatite chronique. Imdahl *et al.* ont réalisé des examens TEP au FDG chez 12 patients présentant une pancréatite chronique, 3 patients présentant une pancréatite aigüe, 27 patients présentant un adénocarcinome et 6 patients contrôles. L'histologie était disponible chez tous les patients. La SUV des masses pancréatiques était supérieure à 4,0 dans les adénocarcinomes du pancréas, comprise entre 3,0 et 4,0 dans les pancréatites chroniques et inférieure à 3,0 chez les patients contrôles. Avec ces valeurs seuils, la sensibilité et la spécificité de la TEP au FDG pour le diagnostic d'adénocarcinome étaient égales à 96 % et 100 % respectivement [IMDAHL1999]. De la même façon, Van Kouwen *et al.* ont comparé les résultats de la TEP au FDG dans trois groupes de patients : un groupe de 77 patients ayant une pancréatite chronique non compliquée d'adénocarcinome, un second groupe de 6 patients ayant une pancréatite chronique compliquée d'un adénocarcinome pancréatique et un dernier groupe de 26 patients avec adénocarcinome pancréatique sans pancréatite chronique. La TEP au FDG ne montrait aucune captation du FDG au niveau pancréatique que dans le premier groupe de patients avec pancréatite chronique non compliquée d'adénocarcinome [VANKOUWEN2005]. Dans les études plus anciennes de Friess *et al.* et Zimny *et al.* [FRIESS1995, ZIMNY1997], les valeurs de SUV chez les patients présentant une pancréatite chronique étaient toujours inférieures à celles des patients présentant un adénocarcinome (3,09 vs 0,87 dans l'étude de Friess *et al.* [FRIESS1995]), en dehors de certaines situations comme l'hémorragie ou le drainage biliaire. Cependant, des résultats faussement positifs de la TEP au FDG ont été décrits en cas de poussée inflammatoire de pancréatite chronique [SHREVE1998, LEE2009] où l'accumulation du FDG peut être intense et focale, ou de pancréatite infectieuse en particulier tuberculeuse [SANABE2002].

Diagnostic différentiel entre pancréatite chronique auto-immune et cancer

Près de 10 % des masses pancréatiques opérées sont des pancréatites pseudotumorales et près de la moitié correspondent à des formes focales de pancréatite auto-immune [KAJIWARA2008]. Ces formes focales constituent jusqu'à 67 % des séries de pancréatite auto-immune, avec une atteinte prédominante de la portion céphalique du pancréas [MANFREDI2008]. Quelques études ont évalué les performances de la TEP au FDG pour le diagnostic différentiel entre pancréatite chronique auto-immune, notamment dans sa présentation pseudo-tumorale, et cancer. Des aspects particuliers en TEP au FDG, tels qu'un hypermétabolisme de forme linéaire, hétérogène, diffus ou multifocal ont été décrits comme étant évocateurs de pancréatite auto-immune [KAMISAWA2010, LEE2009, OZAKI2008]. Compte tenu du contexte auto-immun, la détection d'autres lésions extra-

Cancers du pancréas

pancréatiques sur la TEP au FDG constitue un élément important du diagnostic. Une hypercaptation pan glandulaire ou multifocale du FDG associée à une captation extra-pancréatique du FDG par les glandes salivaires, des ganglions médiastinaux ou sous-diaphragmatiques peut permettre d'aider à orienter vers le diagnostic de pancréatite auto-immune [LEE2009, MATSUBAYASHI2009, OZAKI2008]. Matsubayashi *et al.* [MATSUBAYASHI2009] ont étudié en TEP au FDG 13 patients porteurs d'une pancréatite auto-immune de type 1 avant traitement et trois mois après corticothérapie. Dans tous les cas, une hypercaptation intense du FDG était présente dans l'ensemble de la glande et était associée à une fixation des organes extrapancréatiques dans 85 % des cas (glandes salivaires, ganglions médiastinaux, prostate, voies biliaires...). Une diminution significative de l'intensité de fixation du FDG au niveau de tous les sites atteints était notée après traitement.

Recherche d'un composant néoplasique au sein des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses (TIPMP)

La recherche d'un composant néoplasique au sein des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses (TIPMP) reste une indication difficile pour la TDM et l'IRM. La TEP au FDG peut être intéressante lorsque les examens morphologiques TDM et/ou IRM ne mettent en évidence que des signes indirects de tumeur (sténose canalaire avec dilatation en amont mais sans masse visible). Plusieurs articles ont conclu que la TEP au FDG présente un intérêt dans la caractérisation et la stadification des tumeurs mucineuses intracanalaires juxta-hilaires [BAIOCCHI2008, TOMIMARU2010, TAKANAMI2011, PEDRAZZOLI2011]. L'équipe de Sperti *et al.* [SPERTI2007] a rapporté, chez 47 patients présentant une TIPMP confirmée histologiquement ou par cytologie, des valeurs de sensibilité, spécificité et exactitude de la TEP au FDG pour différencier TIPMP bénigne de TIPMP maligne, égales à 92 %, 97 % et 95 % respectivement lorsqu'une valeur seuil de SUVmax de 2,5 était utilisée. Ces performances étaient, dans cette étude, meilleures que celles de la TDM et de l'IRM. De la même façon, l'étude de Tomimaru *et al.* [TOMIMARU2010] a retrouvé, chez 29 patients opérés de TIPMP, des valeurs de sensibilité, spécificité et exactitude de la TEP au FDG égales à 100 %, 93 %, et 96 % respectivement avec un seuil de SUVmax de 2,5. Dans l'étude de Petrazzoli *et al.* [PEDRAZZOLI2011], sur 162 patients suspects de TIPMP, les valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative et exactitude pour le diagnostic de TIPMP maligne, étaient égales à 83 %, 100 %, 100 %, 84 %, 91 % respectivement quand le seuil de SUV max à 2,5 était utilisé, alors que les critères du consensus international (ICG) [TANAKA2006] présentaient une sensibilité de 93 % mais une mauvaise spécificité, égale à 22 %.

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG présente des performances variables pour caractériser une masse pancréatique d'allure pseudo-tumorale, pour établir le diagnostic différentiel entre pancréatite chronique, essentiellement auto-immune et cancer et pour rechercher un composant néoplasique au sein des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas. Il existe de nombreux faux positifs et faux négatifs de la TEP au FDG dans ces situations (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG, en l'absence de données suffisantes, n'est pas actuellement recommandée pour établir le diagnostic différentiel entre pancréatite chronique et adénocarcinome pancréatique.

La TEP au FDG, en l'absence de données suffisantes, n'est pas actuellement recommandée pour rechercher un composant néoplasique au sein des tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP).

4.6.4. Bilan d'extension initial

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La résection chirurgicale de la tumeur est le seul traitement à visée curative de l'adénocarcinome du pancréas mais n'est réalisée que chez 20 % des patients. Dans les cancers qui s'accompagnent d'adénopathies juxta-tumorales, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 5 % [HUGUIER1999]. Dans les cancers avec adénopathies à distance de la tumeur ce taux de survie à 5 ans est pratiquement nul.

Les performances de la TEP au FDG pour la stadification ganglionnaire de l'adénocarcinome du pancréas sont assez médiocres dans la plupart des études disponibles [WANG2013, KAUHANEN2009]. La méta-analyse de Wang *et al.* a retrouvé une sensibilité de la TEP au FDG de 64 % pour la détection de l'atteinte ganglionnaire du cancer du pancréas, sur 101 patients et 4 études n'ayant utilisé que la TEP non couplée à la TDM [WANG2013]. En revanche, des études plus récentes ont retrouvé des performances légèrement meilleures de la TEP au FDG par rapport à la TDM pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire métastatique du cancer du pancréas [WANG2014, ASAGI2013]. Dans l'étude rétrospective de Wang *et al.* ayant porté sur 79 patients ayant un cancer du pancréas prouvé histologiquement, sensibilité et une exactitude égales à 53 % et 57 % respectivement pour la TEP au FDG et 17 % et 41 % respectivement pour la TDM, ont été mises en évidence [WANG2014].

En revanche, la TEP au FDG détecte des métastases chez environ 30 % des patients dans le bilan pré-thérapeutique d'un adénocarcinome pancréatique [STROBEL2008, CHANG2014]. Parmi les 388 patients de l'étude de Chang *et al.* présentant un cancer du pancréas localement avancé et qui n'était pas métastatique sur le bilan initial par TDM, 33 % ($n = 128$) présentaient des lésions métastatiques sur la TEP [CHANG2014]. Il s'agissait d'un site métastatique unique chez 61 % ($n = 78$) des patients. Le foie était le site métastatique le plus fréquent (56 % des patients). Dans la plupart des études, les performances de la TEP au FDG étaient supérieures à celles de la TDM pour la détection des métastases à distance [BANG2006, HEINRICH2005, FARMA2008, DIEDERICH2000, WANG2014, CHANG2014]. Les sites métastatiques étaient hépatiques, pulmonaires, osseux et la carcinose péritonéale [STROBEL2008]. La TEP au FDG a détecté des métastases non soupçonnées sur l'imagerie standard par TDM, chez 33 % des 388 patients ayant un cancer du pancréas localement avancé dans l'étude de Chang *et al.* [CHANG2014]. Dans l'étude de Wang *et al.*, la sensibilité de la TEP au FDG pour la détection de métastases à distance chez 79 patients ayant un adénocarcinome

Cancers du pancréas

pancréatique histologiquement prouvé, était plus élevée que celle de la TDM, respectivement égale à 60 % versus 24 %, p = 0,01 [WANG2014]. Dans l'étude de Farma *et al.* [FARMA2008], ayant porté sur 83 patients inclus pour masse pancréatique suspecte de cancer, la TEP au FDG a détecté des métastases chez 14 des 83 patients (confirmation de métastases hépatiques chez 7 patients et détections de métastases non soupçonnées sur le bilan d'imagerie conventionnelle chez 7 autres patients).

Une modification de prise en charge a été rapportée chez 16 % des patients dans l'étude prospective de Heinrich [HEINRICH2005] ayant inclus 59 patients présentant une lésion pancréatique a priori opérable, en raison de la détection de métastases insoupçonnées dans 5 cas et de la détection de cancers synchrones du rectum dans 2 cas. Dans l'étude de Wang *et al.*, la TEP au FDG a conduit à une annulation de la chirurgie chez 8 des 79 patients (10 %) [WANG2014].

Plusieurs études ont montré qu'une SUVmax tumorale basse était associée à une meilleure survie chez les patients présentant un adénocarcinome pancréatique. En revanche, les valeurs seuils de SUVmax tumorale diffèrent en fonction des études, variant de 3 à 10 [ZIMNY2000, HWANG2012, YAMAMOTO2015, CHIKAMOTO2017]. Yamamoto *et al.* ont montré sur une série de 128 patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique, que la SUVmax tumorale était prédictive de survie sans progression et de survie globale et qu'une valeur supérieure ou égale à 6 était prédictive de récidive post-opératoire précoce [YAMAMOTO2015]. D'autres études ont trouvé une corrélation entre les paramètres de volume tumoral métabolique et de « total lesion glycolysis » et les paramètres de survie [LEE2014, CHIRINDEL2015]. Dans l'étude rétrospective de Lee *et al.*, ayant porté sur 87 patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique, les paramètres de volume tumoral métabolique et le « total lesion glycolysis » (TLG) sur la TEP au FDG pré-thérapeutique étaient des facteurs pronostiques indépendants de survie globale et de survie sans progression [LEE2014].

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG présente de bonnes performances pour la stadification initiale de l'adénocarcinome pancréatique, surtout pour la détection de l'atteinte métastatique à distance (niveau de preuve B2).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée dans le bilan initial de l'adénocarcinome pancréatique potentiellement résécable.

4.6.5. Diagnostic de la récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Peu de données sont disponibles dans le contexte de détection des récidives, compte tenu du mauvais pronostic de ces cancers et d'une courte période de suivi. Néanmoins, la TEP au FDG se révèle efficace pour la détection de la ou des récidive(s) en cas d'élévation inexplicable de la concentration circulante du CA19-9 ou pour caractériser des anomalies morphologiques douteuses, pouvant être difficiles à interpréter en raison des traitements réalisés (chirurgie et/ou radiothérapie). L'étude de Ruf *et al.*, [RUF2005] a montré, chez 31 patients suspects de récidive, que 96 % des récidives locales étaient mises en évidence par la TEP au FDG alors que la TDM ou l'IRM ne permettaient d'en détecter que 23 %. A l'inverse, les métastases hépatiques étaient, dans cette étude, mieux détectées par TDM ou IRM que par la TEP (5 lésions sur 12 détectées par TEP contre 11 sur 12 détectées par TDM ou IRM). Dans l'étude rétrospective de Sperti *et al.* [SPERTI2010], la TEP au FDG et la TDM étaient réalisés dans le cadre de la surveillance de 72 patients opérés d'un cancer du pancréas. Soixante trois des 72 patients ont présenté une récidive après une durée moyenne de surveillance de 13,9 mois. La TEP au FDG était plus sensible que la TDM dans la détection de la récidive locale et métastatique.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Les données actuelles sont insuffisantes pour évaluer la TEP au FDG dans le contexte de détection de la récidive de l'adénocarcinome pancréatique (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée en cas de suspicion de récidive de l'adénocarcinome pancréatique.

4.6.6. Références bibliographiques

[ASAGI2013] Asagi A, Ohta K, Nasu J, *et al.* Utility of contrast-enhanced FDG-PET/CT in the clinical management of pancreatic cancer: impact on diagnosis, staging, evaluation of treatment response, and detection of recurrence. *Pancreas*. 2013; 42:11-19.

[BAIOCCHI2008] Baiocchi GL, Portolani N, Bertagna F, Gheza F, Pizzocaro C, Giubbini R, *et al.* Possible additional value of 18FDG-PET in managing pancreas intraductal papillary mucinous neoplasms: preliminary results. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:10.

[BANG2006] Bang S, Chung HW, Park SW, Chung JB, Yun M, Lee JD, Song SY. The clinical usefulness of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis, staging, and response evaluation after concurrent chemoradiotherapy for pancreatic cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2006 (10):923.

[BELIAO2012] Beliao S, Ferreira A, Vieras I, *et al.* MR imaging vs PET/CT for evaluation of pancreatic lesions. *Eur J Radiol* 2012 Oct;81(10): 2527-32.

[CASNEUF2007] Casneuf V, Delrue L, Kelles A, Van Damme N, Van Huysse J, Berrevoet F, De Vos M, Duyck P, Peeters M. Is combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography superior to positron emission tomography or computed tomography alone for diagnosis, staging and restaging of pancreatic lesions? *Acta Gastroenterol Belg*. 2007;70(4):331-8.

Cancers du pancréas

[CHANG2014] Chang JS, Choi SH, Lee Y, Kim KH, Park JY, Song SY, Cho A, Yun M, Lee JD, Seong J. Clinical usefulness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with locally advanced pancreatic cancer planned to undergo concurrent chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;90(1):126-33.

[CHIKAMOTO2017] Chikamoto A, Inoue R, Komohara Y, Sakamaki K, Hashimoto D, Shiraishi S, Takamori H, Yamashita YI, Yoshida N, Yamanaka T, Yamashita Y, Baba H. Preoperative High Maximum Standardized Uptake Value in Association with Glucose Transporter 1 Predicts Poor Prognosis in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(7):2040-2046.

[CHIRINDEL2015] Chirindel A, Alluri KC, Chaudhry MA, Wahl RL, Pawlik TM, Herman JM, Subramaniam RM. Prognostic Value of FDG PET/CT-Derived Parameters in Pancreatic Adenocarcinoma at Initial PET/CT Staging. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(5):1093-9.

[CHUNG2015] Chung KH, Park JK, Lee SH, Hwang DW, Cho JY, Yoon YS, Han HS, Hwang JH. Lower maximum standardized uptake value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography coupled with computed tomography imaging in pancreatic ductal adenocarcinoma patients with diabetes. *Am J Surg.* 2015;209(4):709-16.

[DIEDERICH2000] Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs HJ, Beger HG, Reske SN. Values and limitations of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas.* 2000;20(2):109-16.

[FARMA2008] Farma JM, Santillan AA, Melis M, et al. PET/CT fusion scan enhances CT staging in patients with pancreatic neoplasms. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15:2465–2471.

[FRIESS1995] Friess H, Langhans J, Ebert M, Beger HG, Stollfuss J, Reske SN, et al. Diagnosis of pancreatic cancer by 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography *Gut* 1995;36:771-777.

[HEINRICH2005] Heinrich S, Goerres GW, Schafer M, et al. Positron emission tomography/computed tomography influences on the management of resectable pancreatic cancer and its cost-effectiveness. *Ann Surg* 2005; 242:235-43.

[HIGASHI2003] Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET) --usefulness and limitations in "clinical reality". *Ann Nucl Med* 2003;17:261-79.

[HU2013] Hu SL, Yang ZY, Zhou ZR, Yu XJ, Ping B, Zhang YJ. Role of SUV(max) obtained by ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with a solitary pancreatic lesion: predicting malignant potential and proliferation. *Nucl Med Commun* 2013 Jun;34(6):533-9.

[HUGUIER1999] Huguier M, Mason NP. Treatment of cancer of the exocrine pancreas. *Am J Surg.* 1999;177(3):257-65.

[HWANG2012] Hwang JP, Lim I, Chang KJ, Kim BI, Choi CW, Lim SM. Prognostic value of SUVmax measured by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography in patients with pancreatic cancer. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012;46:207-214.

[IMDAHL1999] Imdahl A., Nitzsche E., Krautmann F., Högerle S., Boos S. Evaluation of positron emission tomography with 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 1999;86:194-199.

[JAHRONI2014] Jahromi HA, Fallahzadeh MK, Takalkar A, Sheng J, Zibari G, Shokouh Amiri H. Impact of Plasma Glucose Level at the Time of Fluorodeoxyglucose Administration on the Accuracy of FDG-PET/CT in the Diagnosis of Pancreatic Lesions. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12(4): e16429.

[KAIJIWARA2008] Kajiwara M., Gotohda N., Konishi M., Nakagohri T., Takahashi S., Kojima M., and al. Incidence of the focal type of autoimmune pancreatitis in chronic pancreatitis suspected to be pancreatic carcinoma: experience of a single tertiary cancer center *Scand J Gastroenterol* 2008;43 (1) : 110-116.

[KAMISAWA2010] Kamisawa T, Takum K, Anjiki H, et al. FDG-PET/ CT findings of autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2010;57(99-100):447–450.

[KAUHANEN2009] Kauhanen SP, Komar G, Seppänen MP, et al. A prospective diagnostic accuracy study of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography, multidetector row computed tomography, and magnetic resonance imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2009;250(6):957–63.

Cancers du pancréas

- [KAWADA2015]** Kawada N, Uehara H, Hosoki T, Takami M, Shiroeda H, Arisawa T, Tomita Y. Usefulness of dual-phase 18F-FDG PET/CT for diagnosing small pancreatic tumors. *Pancreas*. 2015;44(4):655-9.
- [LEE2009]** Lee TY, Kim MH, Park do H, Seo DW, Lee SK, Kim JS, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:343-8.
- [LEE2014]** Lee JW, Kang CM, Choi HJ, Lee WJ, Song SY, Lee JH, Lee JD. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis on Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in Patients with Pancreatic Cancer. *J Nucl Med*. 2014;55(6):898-904.
- [LEMKE2004]** Lemke AJ, Niehues SM, Hosten N, et al. Retrospective digital image fusion of multidetector CT and 18F-FDG PET: clinical value in pancreatic lesions - a prospective study with 104 patients. *J Nucl Med* 2004;45(8):1279-86.
- [LOWENFELS2000]** Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Whitcomb D.C. International Hereditary Pancreatitis Study Group Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis *Med Clin North Am* 2000;84:565-573.
- [MALKA2002]** Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Lévy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut*. 2002 Dec;51(6):849-52.
- [MANFREDI2008]** Manfredi R., Graziani R., Cicero C., Frulloni L., Carbognin G., Mantovani W., and al. Autoimmune pancreatitis: CT patterns and their changes after steroid treatment *Radiology* 2008;247(2):435-443.
- [MATSUBAYASHI2009]** Matsubayashi H, Furukawa H, Maeda A, Matsunaga K, Kanemoto H, Uesaka K, Fukutomi A, Ono H. Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis *Pancreatology*. 2009;9(5):694-9.
- [NAKAMOTO2000]** Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Doi R, Hosotani R, Imamura M, Konishi J. Delayed (¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan for differentiation between malignant and benign lesions in the pancreas. *Cancer*. 2000;89(12):2547-54.
- [OKANO2011]** Okano K, Kakinoki K, Akamoto S, et al. ¹⁸Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of small pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17(2):231-235.
- [OZAKI2008]** Ozaki Y, Oguchi K, Hamano H, et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from suspected pancreatic cancer by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Gastroenterol* 2008;43(2):144-151.
- [PEDRAZZOLI2011]** Pedrazzoli S, Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F. Comparison of International Consensus Guidelines vs 18-FDG PET in detecting malignancy of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg*. 2011; 254(6):971-6.
- [RIJKERS2014]** Rijkers AP, Valkema R, Duivenvoorden HJ, van Eijck CH. Usefulness of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to confirm suspected pancreatic cancer: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(7):794-804.
- [RUF2005]** Ruf J, Lopez Hänninen E, Oettle H, Plotkin M, Pelzer U, Stroszczynski C, Felix R, Amthauer H. Detection of recurrent pancreatic cancer: comparison of FDG-PET with CT/MRI. *Pancreatology* 2005;5(2-3):266-72.
- [SANABE2002]** Sanabe N, Ikematsu Y, Nishiwaki Y, Kida H, Murohisa G, Ozawa T, et al. Pancreatic tuberculosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9:515-8.
- [SANTHOSH2013]** Santhosh S, Mittal BR, Bhasin D, et al. Role of (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the characterization of pancreatic masses: experience from tropics. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(2):255-61.
- [SCHICK2008]** Schick V, Franzius C, Beyna T, et al. Diagnostic impact of 18F-FDG PET-CT evaluating solid pancreatic lesions vs endosonography, endoscopic retrograde cholangio pancreatography with intraductal ultrasonography and abdominal ultrasound. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(10):1775-85.
- [SHREVE1998]** Shreve PD. Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur J Nucl Med*. 1998;25(3):259-64.

Cancers du pancréas

[SPERTI2007] Sperti C, Bissoli S, Pasquali C, Frison L, Liessi G, Chierichetti F and Pedrazzoli S: 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography enhances computed tomography diagnosis of malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Ann Surg 2007;246:932-937.

[SPERTI2010] Sperti C, Pasquali C, Bissoli S, Chierichetti F, Liessi G, Pedrazzoli S. Tumor relapse after pancreatic cancer resection is detected earlier by 18-FDG PET than by CT. J Gastrointest Surg. 2010;14(1):131-40.

[STROBEL2008] Strobel K, Heinrich S, Bhure U, Soyka J, Veit-Haibach P, Pestalozzi BC, Clavien PA, Hany TF. Contrast-enhanced 18FDG PET/CT: 1-stop-shop imaging for assessing the resectability of pancreatic cancer. J Nucl Med 2008;49(9):1408-13.

[TAKANAMI2011] Takanami K, Hiraide T, Tsuda M, Nakamura Y, Kaneta T, Takase K, et al. Additional value of FDG PET/CT to contrast-enhanced CT in the differentiation between benign and malignant intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with mural nodules. Ann Nucl Med. 2011;25(7):501-10.

[TANAKA2006] Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International Consensus Guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Pancreatology 2006;6:17-32.

[TANG2011] Tang S, Huang G, Liu J, Liu T, Treven L, Song S, Zhang C, Pan L, Zhang T. Usefulness of 18F-FDG PET, combined FDG-PET/CT and EUS in diagnosing primary pancreatic carcinoma: a meta-analysis. Eur J Radiol. 2011;78(1):142-50.

[TOMIMARU2010] Tomimaru Y, Takeda Y, Tatsumi M, Kim T, Kobayashi S, Marubashi S, et al. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in differential diagnosis of benign and malignant intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. Oncol Rep. 2010; 24 (3): 613-20.

[TREADWELL2016] Treadwell JR, Zafar HM, Mitchell MD, Tipton K, Teitelbaum U, Jue J. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma: A Meta-Analysis. Pancreas. 2016;45(6):789-95.

[VANKOUWEN2005] Van Kouwen MC, Jansen JB, van Goor H, de Castro S, Oyen WJ, Drent JP. FDGPET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32(4):399-404.

[WANG2006] Wang ZQ, Lu GM, Zhan L. The comparative study of diagnostic value of PET/CT and other imaging methods on pancreatic carcinoma. J Med Imaging 2006;16(1):84-7.

[WANG2013] Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. FDG-PET in diagnosis, staging and prognosis of pancreatic carcinoma: a meta-analysis. World J Gastroenterol. 2013;19(29):4808-17.

[WANG2014] Wang XY, Yang F, Jin C, Guan YH, Zhang HW, Fu DL. The value of 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography on the pre-operative staging and the management of patients with pancreatic carcinoma. Hepatogastroenterology. 2014;61(135):2102-9.

[YAMAMOTO2015] Yamamoto T, Sugiura T, Mizuno T, Okamura Y, Aramaki T, Endo M, Uesaka K. Preoperative FDG-PET predicts early recurrence and a poor prognosis after resection of pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2015 22(2):677-84.

[YAO2012] Yao J, Gan G, Farlow D, et al. Impact of F18-fluorodeoxyglycose positron emission tomography/computed tomography on the management of resectable pancreatic tumours. ANZ J Surg 2012; 82(3):140-4.

[ZIMNY1997] Zimny M, Bares R, Fass J, Adam G, Cremerius U, Dohmen B, Klever P, Sabri O, Schumpelick V, Buell U. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. Eur J Nucl Med. 1997;24(6):678-82.

4.7. Incidentalomes surrénaux

4.7.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Professeur David Taïeb (médecin nucléaire, AP-HM, Marseille), le Professeur Elif Hindié (médecin nucléaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux) et le Professeur Antoine Tabarin (endocrinologue, CHU de Bordeaux, Bordeaux).

4.7.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline®, sur la période 2004-2017, avec les équations de recherche présentées en Annexe.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte sans antécédent oncologique

Pathologie concernée : incidentalome surrénalien

Technique concernée : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques

Étape du parcours de soins concernées : Bilan pré-thérapeutique

Types d'études retenus : méta-analyses et études prospectives bien conduites, essais contrôlés, recommandation de sociétés savantes ; exclusion des cas cliniques et séries de cas

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative)

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 212 références issues des équations de recherche bibliographique (10 recommandations, 4 méta-analyses, 61 essais contrôlés et 137 études prospectives et essais cliniques), 200 études ont été exclues sur la base des critères définis ci-dessus (7 recommandations car hors sujet, 3 méta-analyses car hors sujet, tous les essais contrôlés car pas d'étude contrôlée et 129 études prospectives et essais cliniques).

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 12 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.7.3. Synthèse des données de la littérature

Les caractéristiques des études analysées sont présentées dans le Tableau 28.

L'incidentalome surrénalien est une masse découverte à l'imagerie chez un patient sans suspicion de pathologie surrénale. L'incidentalome surrénalien est une entité fréquente rencontrée dans environ 5 % des imageries TDM abdominales.

Pour un incidentalome surrénalien découvert chez un patient sans antécédent de cancer, il s'agit dans la majorité des cas d'adénomes non fonctionnels mais il peut aussi s'agir de masses nécessitant une attitude thérapeutique (corticosurrénalome malin, phéochromocytome, adénome sécrétant, métastase). Chez un patient ayant un antécédent de cancer, les incidentalomes sont bénins dans 30 à 70 % des cas.

La stratégie d'exploration des incidentalomes surrénaux et corticosurrénalomes malins a été abordée dans 3 recommandations [TERZOLO2011, STIGLIANO2016, FASSNACHT2016].

Lorsque la densité spontanée de la masse surrénale est inférieure à 10 UH, le risque de malignité est très faible, voisin de 0 %⁴. Différentes méthodes d'imagerie peuvent être utilisées devant une masse incertaine, notamment l'étude du lavage (« wash-out ») en TDM, la TEP au FDG, l'IRM mais il existe beaucoup d'incertitudes quant à la meilleure méthode d'imagerie de 2^{ème} ligne ou attitude devant une masse indéterminée ou large [DINNES2016].

Ainsi, en cas de tumeur de nature incertaine, les recommandations de l'ESE (European Society of Endocrinology) [FASSNACHT2016] ont suggéré la discussion de trois attitudes possibles au sein d'une équipe experte :

- réaliser une imagerie de seconde intention (TDM avec étude du wash-out ou TEP au FDG) ;
- réaliser une nouvelle TDM après 6 mois d'intervalle afin de dépister une augmentation de taille qui suggérerait une masse à opérer pour vérification histologique ;
- opérer le patient sans plus attendre et ce d'autant plus que l'incidentalome est volumineux (> 4 cm) et que le patient est jeune.

La TEP au FDG a été évaluée dans 8 études dans le cadre de la caractérisation des masses surrénales dans un contexte non oncologique. Elle a été discutée dans une seule méta-analyse mais où seules 2 études ont été sélectionnées [TESSONNIER2008, NUNES2010]. Elle a été aussi discutée dans une conférence d'experts sous l'égide de la société italienne d'Endocrinologie.

L'analyse quantitative utilisant le rapport de la SUVmax lésion surrénale / SUVmax foie semble la plus pertinente. Dans les études ayant analysé ce critère d'interprétation, le seuil optimal pour discrimination des tumeurs malignes des masses bénignes oscille autour de 1,5 (1,29 à 1,8). Dans l'étude prospective la plus large et la plus récente, le seuil optimal pour discrimination des tumeurs malignes des masses bénignes était de 1,5 [GUERIN2017].

⁴ Lee et al, Radiology 1991 179(2) :415-418; Boland et al, AJR 1998 171(1) :201-204

Incidentalomes surrénaux

En point de perspectives et vigilance, il conviendra de vérifier dans les études prospectives l'influence de certains paramètres nouveaux de reconstruction d'image (exemple : point spread function) et si les seuils optimaux du rapport T/foie doivent être adaptés en conséquence.

Devant l'incertitude actuelle quant à la meilleure méthode d'imagerie de 2^{ème} ligne chez un patient avec masse > 2 cm de nature incertaine, des études prospectives de différents outils, dont la TEP, sont à encourager avec comme gold standard une preuve histologique ou un suivi supérieur à 2 ans [FASSNACHT2016].

Incidentalomes surrénaux

Tableau 28 : Performances de la TEP au FDG dans la caractérisation des masses surrénales

Auteurs	N° Pts/ Lesions	Etude	Hyserection hormonale (%)	TDM	Diamètre (moy)cm	Critère d'interpretation optimal	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	% de tumeurs malignes (non CSM)	CSM (%)	Documentatio n Histologique (%)
GUERIN2017	87/87	Prospective	16	56 diamètre > 4 cm 31 diamètre < 4 cm mais toutes atypiques	1,4-10	AV (T > F) SUVmax T/F > 1,5	93,3 86,7	68,1 86,1	37,8 56,5	98,0 96,9	5 ¹	11	74
LAUNAY2015 MAUREA2001 ³	53/53 26/26	Retrospective Prospective	nd	nd	1,5-15 (6)	SUVmax T/F > 1,29 AV (T > Bruit fond)	96,7 100	83,3 100	- 100	- 100	16 27 ⁵	62 23	100 100
TENENBAUM 2004	13/14	Prospective	38,5	DS>10UH dans 9/12	2,2-10 (4,9)	AV (T > F)	100	100	100	100	7	21	100
TESSONNIER 2008 ¹	37/41	Prospective	0	Atypiques	1,3-14	AV (T > F) SUVmax T/F > 1,8	100 100	86 100	75 100	100 100	22 ⁶	7	71
GROUSSIN 2009	65/65	Prospective	86,2	18 adénomes, 21 presumés CSM, 38 atypiques	2-25 (7)	T-SUVmax > 3,4 SUVmax T/F > 1,45	100 100	70 84	63 76	100 100	0	34	100
NUNES2010	23/23	Prospective	43,5	Atypiques	2-14,5 (3,9)	SUVmax T/F > 1,6	100	90	60	100	4	9	100
ANSQUER2010 ^{3,4}	78/81	Prospective	44,9	nd	1,2- 17(4,6)	AV (T > F)	89	76	65	93	21 ⁷	12	89

¹ 1 métastase d'un cancer pulmonaire, 2 léiomyosarcomes, 1 liposarcome

² 18 métastases

³ ATCD de cancer inclus (période de rémission variable)

⁴ PHEO inclus

⁵ 1 sarcome et 6 métastases d'origine pulmonaire

⁶ 5 localisations lymphomateuses, 2 métastases de poumon et 2 origines indéterminées

⁷ 8 métastases rénales, 3 métastases de poumon, 4 paragangliomes étiquetés malins (3 Pheo, 1 PGL), 4 lymphomes, 1 oncocytome et 1 origine indéterminée

4.7.4. Conclusions et niveaux de preuve

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à la meilleure méthode d'imagerie de 2^{ème} ligne chez un patient avec masse > 2 cm de nature incertaine (niveau de preuve C).

4.7.5. Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée devant la découverte d'un incidentalome surrénalien.

4.7.6. Références bibliographiques

[ANSQUER2010] Ansquer C, Sciglano S, Mirallie E, Taieb D, Brunaud L, Sebag F, Leux C, Drui D, Dupas B, Renaudin K, Kraeber-Bodere F. 18F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37:1669-1678.

[DINNES2016] Dinnis J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, Chortis V, Davenport C, Bayliss S, Sahdev A, Guest P, Fassnacht M, Deeks JJ, Arlt W. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2016; 175:R51-64.

[FASSNACHT2016] Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol 2016; 175:G1-G34.

[GROUSSIN2009] Groussin L, Bonardel G, Silvera S, Tissier F, Coste J, Abiven G, Libe R, Bienvenu M, Alberini JL, Salenave S, Bouchard P, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Foehrenbach H, Bertagna X, Tenenbaum F. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the diagnosis of adrenocortical tumors: a prospective study in 77 operated patients. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1713-1722.

[GUERIN2017] Guerin C, Pattou F, Brunaud L, Lifante JC, Mirallie E, Haissaguerre M, Huglo D, Olivier P, Houzard C, Ansquer C, Hindie E, Loundou A, Archange C, Tabarin A, Sebag F, Baumstarck K, Taieb D. Performance of 18F-FDG PET/CT in the characterization of adrenal masses in non-cancer patients: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102(7):2465-2472.

[LAUNAY2015] Launay N, Silvera S, Tenenbaum F, Groussin L, Tissier F, Audureau E, Vignaux O, Dousset B, Bertagna X, Legmann P. Value of 18-F-FDG PET/CT and CT in the Diagnosis of Indeterminate Adrenal Masses. Int J Endocrinol 2015;2015:213875.

[MAUREA2001] Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Zivello M, Salvatore M. The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhypersecreting adrenal masses. J Nucl Med 2001; 42:884-892.

[NUNES2010] Nunes ML, Rault A, Teynie J, Valli N, Guyot M, Gaye D, Belleannee G, Tabarin A. 18F-FDG PET for the identification of adrenocortical carcinomas among indeterminate adrenal tumors at computed tomography scanning. World J Surg 2010;34:1506-1510.

[STIGLIANO2016] Stigliano A, Chiodini I, Giordano R, Faggiano A, Canu L, Della Casa S, Loli P, Luconi M, Mantero F, Terzolo M. Management of adrenocortical carcinoma: a consensus statement of the Italian Society of Endocrinology (SIE). J Endocrinol Invest 2016; 39:103-121.

Incidentalomes surrénaux

[TENENBAUM2004] Tenenbaum F, Groussin L, Foehrenbach H, Tissier F, Gouya H, Bertherat J, Dousset B, Legmann P, Richard B, Bertagna X. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a diagnostic tool for malignancy of adrenocortical tumours? Preliminary results in 13 consecutive patients. Eur J Endocrinol 2004; 150:789-792.

[TERZOLO2011] Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, Reimondo G, Pia A, Toscano V, Zini M, Borretta G, Papini E, Garofalo P, Allolio B, Dupas B, Mantero F, Tabarin A, Italian Association of Clinical E. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol 2011; 164:851-870.

[TESSONNIER2008] Tessonnier L, Sebag F, Palazzo FF, Colavolpe C, De Micco C, Mancini J, Conte-Devolx B, Henry JF, Mundler O, Taieb D. Does 18F-FDG PET/CT add diagnostic accuracy in incidentally identified non-secreting adrenal tumours? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35:2018-2025.

4.8.Cancers de la vessie

4.8.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Jean-François Grellier (médecin nucléaire, Hôpital Foch, Paris) et le Docteur Antoine Girard (médecin nucléaire, Centre Eugène Marquis, Rennes et Université Rennes 1).

4.8.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2011-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une équation de recherche complémentaire sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® a été également réalisée, sur la période 2009-2017. Elle est présentée en Annexe.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte ($n \geq 16$)

Pathologie concernée : cancers de la vessie ; exclusion des cancers de la vésicule biliaire

Techniques concernées : TEP au FDG ou au FNa, éventuellement en comparaison à d'autres techniques ; exclusion en cas de TEP non couplée à une méthode d'imagerie morphologique (TDM ou IRM) ; exclusion des études portant sur des radiotraceurs de bénéficiant pas de l'AMM (11C-Choline et 11C-Acétate)

Étapes du parcours de soins concernées : caractérisation d'une tumeur vésicale, bilan initial, évaluation thérapeutique, évaluation de la récidive

Types d'études retenus : méta-analyses et études (propectives et rétrospectives) ; exclusion des séries de cas

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), précision diagnostique

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les références issues des équations de recherche bibliographiques (26 issues de l'équation initiale et 66 issues de la recherche complémentaire, certaines références étant en doublon), la sélection sur la base des critères définis ci-dessus a permis de sélectionner 35 études.

À la lecture des textes intégraux, 9 articles ont été exclus pour les raisons suivantes :

- 8 car les traceurs étudiés ne bénéficient pas d'AMM (11C-Choline et 11C-Acétate) ;

Cancers de la vessie

- 1 car la prévalence des atteintes ganglionnaire et métastatique dans la population étudiée était très différente de celle de la population française.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 26 références.

L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.8.3. Caractérisation d'une tumeur vésicale

❖ *Synthèse des données de la littérature*

À la lecture des 26 textes intégraux précédemment sélectionnés (Tableau 29), aucun n'évaluait la détectabilité de tumeurs vésicales infiltrantes (TVIM) ou non le muscle (TVNIM) en TEP-TDM au FDG dans une population prise en charge pour suspicion de tumeur de la vessie.

Il n'existe aucune donnée pertinente dans la littérature permettant d'évaluer l'apport de la TEP-TDM au FDG dans la prise en charge de suspicion de tumeur de la vessie.

Tableau 29 : Synthèse des références analysées pour le cancer de la vessie

Référence	Situation	Traceur	Points méthodologiques positifs	Points méthodologiques négatifs	Effectif	Messages clé
[ALJABERY2015]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien	FDG	- Prise en charge initiale uniquement - Gold-standard : histologie sur curage. - TDM avec injection de produit de contraste interprété indépendamment	- Rétrospectif - Taille seuil des ganglions pathologiques en TDM seule à 10 mm (non recommandé). - TDM de la TEP-TDM	54	Pas de différence significative - TEP-TDM : Se 41 %, Sp 86 %, VPP 58 %, VPN 76 % - TDM seule : Se 41 %, Sp 89 %, VPP 64 %, VPN 77 %
[ALONGI2017]	Suspicion de récidive	FDG	- Gold standard composite histologie et imagerie avec suivi à 24 mois	- Rétrospectif - Petit effectif - Pas de distinction entre les lésions loco-régionales et à distance	41	- Performances : Se 87 %, Sp 94 %, VPP 95 %, VPN 85 % et Exactitude 90 %, aire sous la courbe ROC 0,9. - valeur pronostique indépendante de la TEP-TDM - modification de la prise en charge thérapeutique chez 16/41 (39 %) des patients.
[APOLO2010]	Bilan d'extension initial à distance	FDG	Prospectif	- Cohorte hétérogène (TVNIM 12 %, TVIM 44 % non métastatique, métastatique 44 %) - Bilan d'imagerie préalable mal précisé - Lésions thyroïdiennes et vésicales exclues. - Pas de distinction entre les lésions ganglionnaires pelviennes et à distance.	47	Performances de la TEP-TDM au 18FDG : - Se 81 % (IC95 % = 63-93), Sp 94 % (IC95 % = 71-100) - détecte plus de lésion que l'imagerie conventionnelle (CT/MRI) dans 40 %. - Limite les examens d'imagerie supplémentaires dans 70 % des cas. - Modifie la prise en charge clinique dans 67 %.
[CHAKRABORTY2013]	Bilan d'extension initial à distance	FNa	Prospectif	- Gold-standard : surtout imagerie et suivi. Histologie rarement analysée. - Seules les lésions vues sont explorées en scintigraphie ou en TEP-TDM	48	- 99mTc-MDP scintigraphie osseuse planaire : Se 82,35 %, Sp 64,51 %, VPP 56 %, VPN 86,95 %, Exactitude 70,83 % - 99mTc-MDP TEMP/TDM : 88,23 %, 74,19 %, 65,21 %, 92 %, and 79,16 % - TEP-TDM Se 100 %, Sp 87,09 %, VPP 80,95 %, VPN 100 %, Exactitude 91,66 % - 2 patients diagnostiqués avec des métastases osseuses en TEP-TDM, non vues en scintigraphie osseuse ni TEMP-TDM

Cancers de la vessie

Référence	Situation	Traceur	Points méthodologiques positifs	Points méthodologiques négatifs	Effectif	Messages clé
[GIANNIATEMPO2014]	Evaluation de la réponse thérapeutique	FDG	- Prospective	- Petit effectif - Critères d'évaluation de la réponse ne correspondant pas aux standards EORTC ni PERCIST	31	Réponse après 2 cycles de chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne : - SSP 8 mois pour répondeurs, 3 mois pour non-répondeurs - SG plus longue pour répondeurs
[GOODFELLOW2014]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien et à distance	FDG	- Seuil de taille des adénopathies pelviennes en TDM 8 mm (recommandé par European Association of Urology)	- TDM seule injectée ? (non précisé) - Pas de preuve histologique systématique (parfois preuve par suivi et/ou imagerie).	93 (N) 207 (M)	Pas de différence significative de performances sur la détection de l'atteinte ganglionnaire pelvienne : - TEP-TDM : Se 46 %, Sp 97 %, VPP 87 %, VPN 81 % - TDM seule : Se 46 %, Sp 98 %, VPP 93 %, VPN 81 % Performances sur la détection de l'atteinte à distance : - TEP Se 54 %, Sp 97 %, VPP 88 %, VPN 85 % - TDM Se 41 %, Sp 98 %, VPP 88 %, VPN 82 %
[HITIER-BERTAULT2012]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien	FDG	- Gold-standard : histologie sur curage. - Prospectif - Prises en charge initiale uniquement - TDM TAP seule injectée en produit de contraste.	- Quel bilan initial standard (non précisé) - Seuil à 10 mm sur la taille des adénopathies (non recommandé).	52	Meilleures performances de la TEP-TDM que de la TDM injectée seule : - TEP-TDM : Se 36,4 %, Sp 86,7 %, VPP 66,7 %, VPN 65 %, Exactitude 65,4 % - TDM : Se 9,1 %, Sp 90 %, VPP 40 %, VPN 57,4 %, Exactitude 55,7 %,
[JENSEN2011]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien	FDG	- Prises en charge initiale uniquement - Gold-standard : histologie sur curage. - TDM de la TEP-TDM avec injection de produit de contraste.	- Rétrospectif - Faible effectif - Taille seuil des ganglions pathologiques en IRM à 10 mm (non recommandé), et critère de forme. - Pas de séquence de diffusion, pas d'injection de produit de contraste.	18	Pas de différence significative concernant les performances de la TEP-TDM au FDG et l'IRM seule : - TEP-TDM : Se 33 %, Sp 93 %, VPP 50 %, VPN 88 % - IRM : Se 0 %, Sp 80 %, VPP 0 %, VPN 80 %
[JEONG2015]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien	FDG	- Gold-standard : histologie sur curage. - Bilan préalable par radiographie de thorax, scintigraphie osseuse et TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste.	- Taille seuil des ganglions pathologiques en TDM seule à 10 mm (non recommandé) - Seuil de positivité en TEP (SUVmax 2,5)	61	Pas d'amélioration significative de la précision diagnostique en TEP-TDM par rapport à la TDM abdomino-pelvienne injectée seule : - TEP-TDM : Se 47,1%, Sp 93,2%, VPP 72,7%, VPN 82%, Exactitude 72,1% - TDM seule : Se 29,4%, Sp 97,7%, VPP 78,2%, VPN 78,2%, Exactitude 72,1%

Cancers de la vessie

Référence	Situation	Traceur	Points méthodologiques positifs	Points méthodologiques négatifs	Effectif	Messages clé
[KIBEL2009]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien	FDG	- Prospective. - Gold-standard : histologie sur curage. - Prise en charge initiale uniquement	- Champ de vue de la TDM et injection en produit de contraste non précisés - Inclus que si négativité du bilan par TDM seule et scintigraphie osseuse négatifs	43	- TEP-TDM : Se 70 %, Sp 94 %, VPP 78 %, VPN 91 %. - 2 patients métastatiques - Différence de survie (SG, SSP, SP) entre les patients TEP-TDM positive (à distance ou ganglionnaire régionale) et TEP-TDM négative : survie globale à 24 mois 23 % si TEP-TDM positive et 58 % si TEP-TDM négative
[KOLLBERG2015]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien et à distance	FDG	- TDM injectée en produit de contraste (sauf 6 car insuf rénaux)	- Protocole TDM seule précisé (champ de vues ? multiphasique ?). - Preuve histologique que dans 7 cas sur les 28 où l'attitude thérapeutique a été modifiée.	103	- La TEP-TDM révèle davantage de lésions évocatrices de malignité que la TDM dans 48/103 (47 %) des cas. - La prise en charge thérapeutique est modifiée dans 27 % des cas.
[MERTENS2012]	Bilan d'extension initial local	FDG	- Prospectif	- Gold-standard : histologie si disponible, sinon RTUV et TDM TAP injecté - Petit effectif	19	Meilleure détectabilité avec la méthode de remplissage de la vessie par 100 mL après nettoyage.
[MERTENS2013]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien et à distance	FDG	- TDM seule injectée en produit de contraste. - Confirmation histologique systématique des lésions changeant la prise en charge.	- Rétrospectif - Seuil à 10 mm sur la taille des adénopathies (non recommandé). - Pas de distinction entre les lésions ganglionnaires pelviennes et les lésions à distance.	96	La TEP-TDM au FDG : - modifie la stadiification à la hausse dans 19,8 % des cas et à la baisse dans 2,1 % des cas - entraîne une modification de la prise en charge dans 13,5 % des cas comparativement à la TDM seule
[MERTENS2013A]	Evaluation de la réponse thérapeutique	FDG	- Preuve histologique avant traitement (13/19) par biopsie - Gold-standard : histologie sur curage. - Critères EORTC utilisés pour TEP-TDM et RECIST1.1 pour TDM - TDM seule injectée en PdC	- Petit effectif - Rétrospectif	19	Distinguer correctement les patients répondreurs des non-répondeurs - TEP-TDM : 18/19 (94,7 %) - TDM seule : 15/19 (78,9 %) Distinguer correctement les patients en réponse complète des patients avec de la maladie résiduelle : - TEP-TDM : 13/19 (68,4 %) - TDM seule : 12/19 (63,2 %)

Cancers de la vessie

Référence	Situation	Traceur	Points méthodologiques positifs	Points méthodologiques négatifs	Effectif	Messages clé
[MERTENS2014]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien et à distance	FDG	- TDM seule injectée en produit de contraste. TEP-TDM sans produit de contraste - Confirmation histologique systématique des lésions changeant la prise en charge.	- Rétrospectif - Pas de distinction entre les lésions ganglionnaires pelviennes et les lésions à distance.	211	- La TEP-TDM retrouve des lésions extravésicales chez 98/211 patients (46,4 %) vs 51/211 (53,5 %) en TDM seule. - Parmi les 160 patients sans lésion extravésicale à la TDM, la TEP-TDM a révélé des métastases chez 59 (37 %). - Les patients avec présence de lésions extravésicales en TEP-TDM ont une survie globale plus faible que si la TEP est négative (14 mois vs 50 mois)
[NAYAK2012]	Bilan d'extension initial local	FDG	- Prospectif - Gold-standard : histo (10 Cystect + 15 RTUV) - TDM injectée en produit de contraste.	- Petit effectif. - Protocole TEP avec images à 2 h post-injection de FDG - Présence d'une phase urographique à la TDM avec injection non précisée.	25 (T) 10 (N)	Pas de différence significative pour la détection de la lésion primitive entre la TEP-TDM (24/25) et la TDM seule (23/25)
[OZTURK2015]	Bilan d'extension initial à distance	FDG		- Seuil de SUVmax pathologique (> 2,5) Rétrospectif - Gold-standard imprécis - Pas de distinction entre les lésions ganglionnaires pelviennes et à distance. - Population de tumeur vésicale suspectée	79	Performances de la TEP-TDM : Se 89 %, Sp 78 %, VPP 90 %, VPN 75 %, et Exactitude 86 %
[OZTURK2015A]	Suspicion de récidive	FDG	X	- Rétrospectif - Gold standard composite histologie et suivi (durée non précisée) - Lasilix et image TEP tardive chez 18 patients - Seuil de SUVmax (> 2,5) - Biais car histologie seulement si lésion en TEP-TDM	51	Les performances de la TEP-TDM au 18FDG dans pour la recherche de récidive : Se 92 %, Sp 83 %, VPP 94 %, VPN 77 % et Exactitude 90 %.
[OZTURK2016]	Evaluation de la réponse thérapeutique	FDG	- Critères objectif (RECIST/EORTC)	- Rétrospectif, - Unicentrique - Pas de gold-standard. - Pas d'analyse de SG et SSR - Protocole TDM seule non précisé - TEP-TDM et TDM interprétés par les mêmes lecteurs ?	42	La TEP-TDM au 18FDG interprétée avec les critères EORTC permet de classer un groupe de patients en "Maladie Stable" selon RECIST en "Réponse partielle" et/ou "Réponse complète selon EORTC".

Cancers de la vessie

Référence	Situation	Traceur	Points méthodologiques positifs	Points méthodologiques négatifs	Effectif	Messages clé
[PICHLER2016]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien	FDG	- TDM seule avec produit de contraste. - Gold-standard : histologie sur curage. - Prise en charge initiale uniquement - Taille seuil des ganglions pathologiques en TDM seule à 8 mm et 10 mm.	- Retrospectif	70	Pas de différence significative de performances comparativement à la TDM seule (seuil 8 mm) : - TEP-TDM : Se 63,6 %, Sp 86,4 %, et Exactitude 82,9 % - TDM (8 mm) : Se 45,5 %, Sp 91,5 %, et Exactitude 84,3 %
[ROUANNE2014]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien	FDG	- Prise en charge initiale uniquement - Gold-standard : histologie sur curage. - TDM TAP diagnostique avec injection de produit de contraste.	- Rétrospective - Ne sont inclus que les patients sans atteinte ganglionnaire ou métastatique à distance en TDM.	124	- Performance de la TEP-TDM ¹⁸ FDG pour l'analyse par patients : Se 50 %, Sp 96,2 %, VPP 80 %, VPN 86,2 % et exactitude 85,3 %
[SHARMA2017]	Bilan d'extension initial local	FDG	- Prospectif - Gold-standard : RTUV ou cyctectomie	- Protocole TEP adapté : acquisition dynamique pendant 10 minutes et images tardives post-diurétiques - Petit effectif.	39	- Les tumeurs pTa ont une SUVmax significativement moins élevée que les tumeurs de plus haut stade lors des acquisitions dynamiques. - Les tumeurs de haut grade ont une SUVmax significativement plus élevée que les tumeurs de bas grade lors des acquisitions précocees.
[SWINNEN2009]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien	FDG	- Prospectif - Gold-standard : histologie sur curage. - Pas de métastase à distance lors du bilan préalable par radiographie de thorax, scintigraphie osseuse et TDM. - Injection de produit de contraste lors de la TEP-TDM.	- Taille seuil de positivité des ganglions à la TDM non précisé.	51	Pas de différence significative des performances comparativement à la TDM seule : - TEP-TDM : Se 46 %, Sp 97 %, et Exactitude 84 % - TDM seule : Se 46 %, Sp 92 %, et Exactitude 80 %
[YANG2012]	Bilan d'extension initial ganglionnaire pelvien et à distance	FDG		- Gold-standard : histologique ou imagerie surtout (mais suivi que de 6 mois) - Rétrospectif et cohorte hétérogène (initial, suivi, récidive) - Bilan d'imagerie morphologique avant TEP-TDM mal précisé (US, CT or MRI) - Pas de distinction entre les lésions ganglionnaires pelviennes et à distance.	60	TEP-TDM pour la détection des lésions extravésicales : Se 87 % et Sp 90 % - 4 nouveaux cancers révélés par la TEP-TDM - Modification de la prise en charge chez 15 patients (25 %)

Cancers de la vessie

Référence	Situation	Traceur	Points méthodologiques positifs	Points méthodologiques négatifs	Effectif	Messages clé
[YANG2012]	Bilan d'extension initial local	FDG	- Gold standard : histologie ou suivi à 6 mois.	- Rétrospectif - Petit effectif.	35	Performances pour la détection de la récidive vésicale : Se 91,7 % (11/12), Sp 87,0 % (20/23) et Exactitude 88,6 % (31/35) avec les images tardives, et Se 50 % (6/12), Sp 91 % (21/23) et Exactitude 77 % (27/35) pour les images à 1h uniquement.
[YILDRIMPOYRAZ2013]	Bilan d'extension initial local, ganglionnaire pelvien et à distance	FDG	- Gold standard : histo si lésion, suivi sinon (12 mois)	- Rétrospective - Protocole de la TDM abdomino-pelvienne seule non précisé (produit de contraste ?) - Protocole TEP adapté : images en plus après furosemide à 1h30–45 post-FDG - Taille seuil des ganglions pathologiques en TDM seule non précisée (8 mm ? 10 mm ?)	51	- Localement : TEP-TDM (Se 100 %, Sp 90 %, VPP 94 %, VPN 100 %, Exactitude 96 %) - Ganglions pelviens : TEP-TDM (Se 95 %, Sp 94 %, VPP 90 %, VPN 97 %, Exactitude 94 %) - Recherche de métastases à distance : Se 100 %, Sp 97 %, VPP 92 %, VPN 100 %, Exactitude 98 %

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Les données de la littérature ne permettent pas de répondre sur la place de la TEP-TDM au FDG dans la prise en charge de suspicion de tumeur de la vessie (niveau de preuve D).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée en cas d'une suspicion de tumeur de la vessie.

4.8.4. Bilan d'extension initial

❖ *Synthèse des données de la littérature*

À la lecture des 26 textes intégraux précédemment sélectionnés (Tableau 29), 21 étudiaient les performances de la TEP-TDM au FDG dans le bilan d'extension de tumeurs vésicales infiltrant le muscle (TVIM) ou de tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) récidivantes ou de haut grade, histologiquement prouvées, le plus souvent sans distinguer ces deux entités.

Une seule référence étudiait les performances de la TEP-TDM au FNa dans cette indication.

Détection de la lésion primitive

L'ensemble des études évaluant les performances de la TEP-TDM au FDG reposaient sur de faibles effectifs.

D'après ces études, la TEP-TDM au FDG ne semblait pas apporter de bénéfice pour la détection des cancers de la vessie comparativement à la TDM avec injection de produit de contraste qui est aujourd'hui la technique de référence [NAYAK2013].

En cas de réalisation de TEP-TDM au FDG, l'application de protocoles adaptés pourrait permettre d'augmenter les performances de l'examen pour la détection des tumeurs de la vessie. Certains auteurs ont ainsi proposé des protocoles de diurèse forcée [YILDIRIMPOYRAZ2013], de vidange et réplétion vésicale rétrograde standardisée [MERTENS2012], des images tardives supplémentaires après vidange, hydratation et remplissage vésical [YANG2012]. Des images TEP dynamiques et post-mictionnelles permettraient une meilleure appréciation du grade et du stade tumoral [SHARMA2017].

Extension ganglionnaire pelvienne

L'évaluation des performances de la TEP-TDM au FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire pelvien initial des cancers de la vessie infiltrant le muscle est rendue difficile par les faibles effectifs inclus, la forte hétérogénéité des critères d'inclusion, des protocoles utilisés, ainsi que des critères d'interprétation. Ces performances ont souvent été comparées à celles de la TDM avec des protocoles et des critères d'interprétation également très variables.

Cancers de la vessie

Les études retenues pour lesquelles les performances de la TEP-TDM au FDG ont été établies par rapport à l'analyse histologique des ganglions sur pièces de lymphadénectomie sont présentées dans le Tableau 30.

Tableau 30 : Tableau de synthèse des performances de la TEP-TDM au 18FDG dans le bilan d'extension ganglionnaire pelvien des tumeurs vésicales. La référence est le résultat de l'analyse histologique du curage ganglionnaire pelvien bilatéral

Auteur	TEP-TDM	TDM		Sensibilité N (%)		Spécificité N (%)	
		Délai post-injection	PdC	Seuil adénopathie	TEP-TDM	TDM	TEP-TDM
[SWINNEN2009]	60 min	IV	8 mm	6/13	6/13	37/38	35/38
[ALJABERY2015]	60 min	IV	10 mm	7/17	7/17	32/37	33/37
[GOODFELLOW2014]	90 min	non	8 mm	19/28	13/28	62/65	64/65
[ROUANNE2014]	60 min	non	10 mm	13/26	inclus si TDM -	74/76	inclus si TDM -
[KIBEL2009]	60 min	IV	Non spécifié	7/10	inclus si TDM -	30/32	inclus si TDM -
[JEONG2015]	60 min	IV	10 mm	8/17	5/17	41/44	43/44
[HITIERBERTAULT 2012]	60 à 90 min	IV	10 mm	8/22	2/22	26/30	27/30
[PICHLER2016]	60 min	IV	8 mm	8/11	5/11	48/59	54/59
Moyennes pondérées :				76/144 (51,4 %)	38/108 (35,2 %)	350/381 (91,9 %)	256/273 (93,7 %)

Dans leur ensemble, ces études ont montré une sensibilité médiocre (51,4 %) et une spécificité très bonne (91,9 %) de la TEP-TDM au FDG dans la détection de l'atteinte ganglionnaire pelvienne des cancers infiltrants de la vessie, sans bénéfice significatif par rapport à la technique de référence actuelle qu'est la TDM avec injection de produit de contraste.

La TEP-TDM au FDG peut néanmoins présenter un intérêt pour la détection des adénopathies pelviennes infracentimétriques d'après Rouanne *et al.* et Kibel *et al.* [ROUANNE2014] [KIBEL2009].

L'étude de Yildirim-Poyraz *et al.*, réalisée avec un protocole de TEP-TDM au FDG en deux temps (60 minutes et 105 minutes post-injection de FDG) avec diurèse forcée, a rapporté des performances bien supérieures (sensibilité 95 %, spécificité 94 %) [YILDIRIMPOYRAZ2013]. Cependant le « gold-standard » n'y est pas purement histologique, et ces résultats ne sont retrouvés dans aucune des autres études analysées.

Seule l'étude de Jensen *et al.* a comparé les performances de la TEP-TDM au FDG à celles de l'IRM dans la détection de l'atteinte ganglionnaire pelvienne des cancers infiltrants de la vessie, sans mettre en évidence de différence significative [JENSEN2011].

Extension métastatique à distance et recherche de second cancer

Malgré des effectifs relativement faibles et des méthodologies hétérogènes, d'après les études de Yildirim-Poyraz *et al.*, Goodfellow *et al.*, Apolo *et al.* et Ozturk *et al.*, les performances de la TEP-TDM au FDG pour la détection de l'extension extrapelvienne des cancers de la vessie étaient bonnes, avec une sensibilité comprise entre 54 % et 100 % et une spécificité comprise entre 78 % et 97 % [YILDIRIMPOYRAZ2013] [GOODFELLOW2014] [APOLO2010] [OZTURK2015].

D'après les études de Kollberg *et al.*, Mertens *et al.*, Yang *et al.*, Apolo *et al.* et Mertens *et al.*, la TEP-TDM au FDG a permis de détecter davantage de lésions extra-pelviennes évocatrices de malignité (métastases ou second cancer) que l'imagerie conventionnelle dans 37 % à 47 % des cas, entraînant une modification de la prise en charge dans 13,5 % à 67 % des cas [KOLLBERG2015] [MERTENS2014] [YANG2012A] [APOLO2010] [MERTENS2013].

D'après les études de Kibel *et al.* et Mertens *et al.*, la présence de lésions extravésicales lors de la TEP-TDM au FDG était un facteur de mauvais pronostic en termes de survie globale [KIBEL2009] [MERTENS2014].

Une seule étude [CHAKRABORTY2013] a évalué les performances de la TEP-TDM au 18FNa pour la détection des métastases osseuses de cancer de la vessie. D'après cette unique étude portant sur un effectif relativement faible de patients, les performances diagnostiques de la TEP-TDM au 18FNa étaient supérieures à celles de la scintigraphie osseuse au 99mTc-MDP (planaire et TEMP-TDM) avec une sensibilité de 100 %, et une spécificité de 87,09 %.

❖ Conclusions et niveaux de preuve

L'utilisation de protocoles adaptés en TEP-TDM au FDG, notamment avec des acquisitions précoces ou tardives et l'utilisation d'une hydratation abondante, de diurétiques ou d'un cathétérisme vésical, permet d'améliorer la visualisation de la tumeur vésicale primitive comparativement à des acquisitions standard réalisées 60 minutes après injection de FDG sans préparation (niveau de preuve C).

Il n'existe pas à ce jour de différence mise en évidence entre les performances diagnostiques de la TEP-TDM au FDG par rapport à la TDM seule ou l'IRM pour la détection d'une extension néoplasique aux ganglions pelviens dans la prise en charge des TVIM et des TVNIM de haut grade avant cystectomie (niveau de preuve C).

La TEP-TDM au FDG peut permettre la détection d'une extension néoplasique aux ganglions pelviens infracentimétriques dans la prise en charge des TVIM avant cystectomie (niveau de preuve C).

La TEP-TDM au FDG permet de mettre en évidence davantage de lésions néoplasiques secondaires ou de second cancer que le bilan d'imagerie morphologique seul avant cystectomie (niveau de preuve B2).

La TEP-TDM au FDG engendre une modification de la prise en charge chez une proportion conséquente de patients (13,5 % à 67 %) (niveau de preuve B2).

La présence de lésions extravésicales avides en FDG en TEP-TDM est un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale (niveau de preuve C).

Cancers de la vessie

Les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour permettre de déterminer la place de la TEP au FDG dans le bilan d'extension initial des cancers de la vessie n'infiltrant pas le muscle (niveau de preuve D).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour le bilan de l'extension extravésicale des tumeurs vésicales infiltrant le muscle avant cystectomie.

La TEP au FDG n'est pas recommandée dans le bilan d'extension des tumeurs vésicales n'infiltrant pas le muscle

4.8.5. Évaluation de la réponse thérapeutique

❖ Synthèse des données de la littérature

À la lecture des 26 textes intégraux précédemment sélectionnés (Tableau 29), trois étudiaient les performances de la TEP-TDM au FDG dans l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie (d'induction ou palliative) pour le traitement des tumeurs vésicales.

L'étude de Mertens *et al.* a porté sur l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie première dans les cancers de la vessie [MERTENS2013A]. Cette étude rétrospective portant sur un faible effectif (19 patients) a semblé montrer un intérêt de la TEP-TDM au FDG pour distinguer les patients répondeurs à la chimiothérapie néoadjuvante des non-répondeurs, permettant de les distinguer efficacement dans 18/19 (94,7 %) de cas.

Deux études à faibles effectifs ont porté sur l'intérêt de la TEP-TDM au FDG pour l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie palliative [OZTURK2016] [GIANNATEMPO2014]. D'après Ozturk *et al.*, la TEP-TDM au FDG interprétée selon les critères EORTC était plus discriminante que la TDM seule (selon RECIST), permettant de classer moins de patient dans la catégorie « maladie stable » [OZTURK2016]. D'après Giannatempo *et al.*, le résultat de la TEP-TDM au FDG après deux cycles de chimiothérapie était un facteur pronostique en termes de survie globale et de survie sans progression [GIANNATEMPO2014].

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP-TDM au FDG réalisée après 2 cycles de chimiothérapie palliative permet de discriminer les patients répondeurs des non-répondeurs (niveau de preuve C).

La TEP-TDM au FDG réalisée après 4 cycles de chimiothérapie première permet de discriminer les patients répondeurs des non-répondeurs (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation thérapeutique des cancers de la vessie traités par chimiothérapie d'induction ou par chimiothérapie palliative.

4.8.6. Diagnostic de la récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

À la lecture des 26 textes intégraux précédemment sélectionnés (Tableau 29), deux étudiaient les performances de la TEP-TDM au FDG dans la recherche de récidive locorégionale ou à distance dans une population traitée pour une tumeur de la vessie. Une référence étudiait les performances de la TEP-TDM à la C-Choline en situation de récidive.

Seules deux études rétrospectives, à effectifs modérés, ont porté sur l'intérêt de la TEP-TDM au FDG dans un contexte de suspicion de récidive de cancer de la vessie [ALONGI2017] [OZTURK2015A]. D'après ces études, la TEP-TDM au FDG présentait de très bonnes performances pour la détection de récidive de cancer de la vessie avec une sensibilité comprise entre 87 % et 92 %, une spécificité comprise entre 83 % et 94 %, et une précision diagnostique de 90 %. Selon Alongi *et al.*, la TEP-TDM au FDG a engendré une modification de la prise en charge thérapeutique chez 16/41 (39 %) des patients [ALONGI2017].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP-TDM au FDG présente de bonnes performances diagnostiques en situation de suspicion de récidive locorégionale ou à distance de cancer de la vessie (niveau de preuve C)

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée en cas de suspicion de récidive.

4.8.7. Références bibliographiques

[ALJABERY2015] Aljabery F, Lindblom G, Skoog S, Shabo I, Olsson H, Rosell J, *et al.* PET/CT vs conventional CT for detection of lymph node metastases in patients with locally advanced bladder cancer. BMC Urology 2015;15:87.

[ALONGI2017] Alongi P, Caobelli F, Gentile R, Stefano A, Russo G, Albano D, *et al.* Recurrent bladder carcinoma: clinical and prognostic role of 18 F-FDG PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2017;44(2):224-33.

[APOLO2010] Apolo AB, Riches J, Schöder H, Akin O, Trout A, Milowsky MI, *et al.* Clinical Value of Fluorine-18 2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Bladder Cancer. J Clin Oncol. 2010;28(25):3973-8.

[CHAKRABORTY2013] Chakraborty D. Comparison of 18F fluoride PET/CT and 99mTc-MDP bone scan in the detection of skeletal metastases in urinary bladder carcinoma. Clin Nucl Med. 2013;(38):616-21.

Cancers de la vessie

[GIANNATEMPO2014] Giannatempo P, Alessi A, Miceli R, Raggi D, Farè E, Nicolai N, et al. Interim Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Early Metabolic Assessment of Therapeutic Response to Chemotherapy for Metastatic Transitional Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer* 2014;12(6):433-9.

[GOODFELLOW2014] Goodfellow H, Viney Z, Hughes P, Rankin S, Rottenberg G, Hughes S, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG PET)-computed tomography (CT) in the staging of bladder cancer: FDG pet in the staging of bladder cancer. *BJU International* 2014;114(3):389-95.

[HITIERBERTHAULT2013] Hitier-Berthault M, Ansquer C, Branchereau J, Renaudin K, Bodere F, Bouchot O, et al. 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for preoperative lymph node staging in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: A prospective study: PET scan for bladder cancer. *Int J Urol.* 2013;20(8):788-96.

[JENSEN2011] Jensen TK, Holt P, Gerke O, Riehmann M, Svolgaard B, Marcussen N, et al. Preoperative lymph-node staging of invasive urothelial bladder cancer with 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed axial tomography and magnetic resonance imaging: Correlation with histopathology. *Scand J Urol Nephrol.* 2011;45(2):122-8.

[JEONG2015] Jeong IG, Hong S, You D, Hong JH, Ahn H, Kim C-S. FDG PET-CT for Lymph Node Staging of Bladder Cancer: A Prospective Study of Patients with Extended Pelvic Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):3150-6.

[KIBEL2009] Kibel AS, Dehdashti F, Katz MD, Klim AP, Grubb RL, Humphrey PA, et al. Prospective Study of [18 F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Staging of Muscle-Invasive Bladder Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):4314-20.

[KOLBERG2015] Kollberg P, Almquist H, Bläckberg M, Cronberg C, Garpered S, Gudjonsson S, et al. [18 F]Fluorodeoxyglucose – positron emission tomography/computed tomography improves staging in patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer scheduled for radical cystectomy. *Scand J Urol.* 2015;49(4):296-301.

[MERTENS2012] Mertens LS, Bruin NM, Vegt E, de Blok WM, Fioole-Bruining A, van Rhijn BW, et al. Catheter-assisted 18F-FDG-PET/CT imaging of primary bladder cancer: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2012;33(11):1195-201.

[MERTENS2013] Mertens LS, Fioole-Bruining A, Vegt E, Vogel WV, van Rhijn BW, Horenblas S. Impact of 18 F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) on management of patients with carcinoma invading bladder muscle: FDG-PET/CT in carcinoma invading bladder muscle. *BJU Int.* 2013;112(6):729-34.

[MERTENS2013A] Mertens LS, Fioole-Bruining A, van Rhijn BWG, Kerst JM, Bergman AM, Vogel WV, et al. FDG-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Monitoring the Response of Pelvic Lymph Node Metastasis to Neoadjuvant Chemotherapy for Bladder Cancer. *J Urol.* 2013;189(5):1687-91.

[MERTENS2014] Mertens LS, Mir MC, Scott AM, Lee ST, Fioole-Bruining A, Vegt E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose–Positron Emission Tomography/Computed Tomography Aids Staging and Predicts Mortality in Patients With Muscle-invasive Bladder Cancer. *Urology.* 2014;83(2):393-9.

[NAYAK2013] Nayak B, Dogra PN, Naswa N, Kumar R. Diuretic 18F-FDG PET/CT imaging for detection and locoregional staging of urinary bladder cancer: prospective evaluation of a novel technique. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(3):386-93.

[OZTURK2015] Öztürk H. Detecting Metastatic Bladder Cancer Using <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography. *Cancer Res Treat.* 2015;47(4):834-43.

[OZTURK2015A] Öztürk H, Karapolat I. Efficacy of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in restaging muscle-invasive bladder cancer following radical cystectomy. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):717-724.

[OZTURK2016] Öztürk H. Comparing RECIST with EORTC criteria in metastatic bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016;142(1):187-94.

[PICHLER2017] Pichler R, De Zordo T, Fritz J, Kroiss A, Aigner F, Heidegger I, et al. Pelvic Lymph Node Staging by Combined 18 F-FDG-PET/CT Imaging in Bladder Cancer Prior to Radical Cystectomy. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(3):e387-95.

Cancers de la vessie

[ROUANNE2014] Rouanne M, Girma A, Neuzillet Y, Vilain D, Radulescu C, Letang N, *et al.* Potential impact of 18F-FDG PET/CT on patients selection for neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy. Eur J Surg Oncol EJSO. 2014;40(12):1724-30.

[SHARMA2017] Sharma A, Mete UK, Sood A, Kakkar N, Gorla AK, Mittal BR. Utility of early dynamic and delayed post-diuretic 18F-FDG PET/CT SUVmax in predicting tumour grade and T-stage of urinary bladder carcinoma: results from a prospective single centre study. Br J Radiol. 2017;90(1072):20160787.

[SWINNEN2010] Swinnen G, Maes A, Pottel H, Vanneste A, Billiet I, Lesage K, *et al.* FDG-PET/CT for the Preoperative Lymph Node Staging of Invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2010;57(4):641-7.

[YANG2012] Yang Z, Cheng J, Pan L, Hu S, Xu J, Zhang Y, *et al.* Is whole-body fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET/CT plus additional pelvic images (oral hydration–voiding–refilling) useful for detecting recurrent bladder cancer? Ann Nucl Med. 2012;26(7):571-7.

[YANG2012A] Yang Z, Pan L, Cheng J, Hu S, Xu J, Ye D, *et al.* Clinical value of whole body fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the detection of metastatic bladder cancer: FDG-PET metastatic bladder cancer. Int J Urol. 2012;19(7):639-44.

[YILDIRIMPOYRAZ2013] Yildirim-Poyraz N, Ozdemir E, Uzun B, Turkolmez S. Dual phase 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography with forced diuresis in diagnostic imaging evaluation of bladder cancer. Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol. 2013;32(4):214-21.

4.9.Cancers de la prostate

4.9.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles et la rédaction de l'argumentaire ainsi que la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Isabelle Brenot-Rossi (médecin nucléaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille).

4.9.2. Sélection bibliographique

❖ *Équations de recherche bibliographique*

Une première recherche bibliographique a porté sur la TEP à la choline. La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2011-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une équation de recherche complémentaire sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® a été également réalisée, sans critères de restriction, afin de ne pas méconnaître des études pertinentes, de type méta-analyses ou analyses prospectives. Elle est présentée en Annexe.

Une deuxième recherche bibliographique a porté sur la TEP à la fluciclovine. L'équation sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® a été réalisée afin d'identifier les articles portant sur le 18F-FACBC. Elle est présentée en Annexe.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte

Pathologie concernée : cancer de la prostate

Techniques concernées : TEP au 18F-Choline, au 11C-Choline, au FNa, au PSMA ou au 18F-FACBC, éventuellement en comparaison à d'autres techniques

Étapes du parcours de soins concernées : bilan d'extension initial, optimisation de la radiothérapie curative initiale ou radiothérapie adjuvante, détection de la rechute

Types d'études retenus : méta-analyses et études prospectives ou rétrospectives bien conduites, analyses de la littérature, recommandation de sociétés savantes ; exclusion des rapports de cas

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative)

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 119 références issues de la première équation de recherche bibliographique, 18 études ont été exclues pour les raisons suivantes :

Cancers de la prostate

- population non retenue : 3 études (souris) ;
- pathologie non retenue : 3 études (maladie de Hodgkin, cancers pulmonaires, diagnostic fortuit de 2^{ème} cancer) ;
- technique non retenue : 7 études (1 sur ganglion sentinelle et technique IRM-USPIO qui n'est plus utilisée, 1 sur le nouveau traceur BAY1075553, 1 sur le 11-C acetate, 4 sur le 18F-FACBC (intégré ultérieurement avec l'équation de recherche portant spécifiquement sur le 18F-FACBC)) ;
- critère non retenu : 5 études (1 sur la biocinétique et la dosimétrie de la 18F-Choline, 1 sur biodistribution de la choline des cancers de la prostate et des tumeurs non prostatiques, 2 sur l'appareillage et leur capacité à détecter les lésions en fonction de leurs caractéristiques).

La recherche bibliographique sur la base de l'équation de recherche sur la choline a donc permis de sélectionner 101 études.

La recherche complémentaire a permis de retenir 8 publications supplémentaires sur la base des mêmes critères de sélection (dont 3 articles portant spécifiquement et exclusivement sur le 68Ga-PSMA).

Enfin, l'équation de recherche sur le 18F-FACBC a permis d'identifier 16 références, dont 6 ont été exclues pour les raisons suivantes :

- type d'étude non retenue : 4 études (car la population de ces articles était incluse en totalité dans des articles plus récents) ;
- critère non retenu : 2 études (reproductibilité des mesures).

Cette recherche bibliographique complémentaire a donc permis de sélectionner 10 études.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 119 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.9.3. Éléments de contexte sur les traceurs utilisés spécifiquement dans le cancer de la prostate

La choline est un substrat précurseur des phospholipides membranaires. La TEP au F-Choline ou au C-choline : l'AMM de la FCholine en France est la « détection des lésions métastatiques osseuses du cancer de la prostate chez les patients à haut risque ». Seule la FCholine est disponible en France, tandis que la C-choline est disponible dans différents pays européens, États-Unis, Australie, Japon. Ces deux traceurs présentent une exactitude diagnostique équivalente [BROGSITTER2013], c'est pourquoi les résultats des études ne seront pas différenciés, bien que la méta-analyse de Ouyang *et al.* de 2016 montre que sur 82 études poolées, la F-Choline est supérieure à la C-choline pour le diagnostic de cancer de prostate [OUYANG2016, CALABRIA2015, EVANGELISTA2015B].

Cancers de la prostate

Le FACBC est un analogue de synthèse d'acide aminé (isoleucine), incorporé dans les cellules par des transporteurs actifs d'acide aminés (ASC et LAT1), et non incorporé dans les protéines. L'un de ses avantages est qu'il est faiblement éliminé par voie urinaire. Le F-FACBC a reçu en mai 2016 son autorisation FDA aux États-Unis pour son utilisation dans la recherche de site de récidive en situation de rechute biochimique après traitement radical. Depuis mai 2016, il a une AMM Européenne : « AXUMIN est indiqué pour l'imagerie par TEP pour détecter une récidive de cancer de prostate chez les adultes en cas de suspicion de récidive, sur la base d'une ré-ascension de la concentration sérique de PSA après un traitement à visée curative de première ligne ».

4.9.4. Bilan d'extension initial

❖ *Détection des lésions intraprostatiques*

Synthèse des données de la littérature

La captation choline est élevée dans la tumeur primaire prostatique avec une bonne corrélation du foyer de fixation et l'analyse de la pièce de prostatectomie. Cependant, le risque de faux négatifs augmente pour les tumeurs < 5 mm car elles ne sont pas détectées [SOUVATZOGLOU2011A]. Le taux de détection de la TEP à la choline est limité par le nombre important de micro-carcinomes. De plus, on observe un recouvrement du niveau de captation de la choline (SUV pour standard uptake value) entre les pathologies bénignes et les pathologies malignes pour des valeurs basses de SUV < 3. Néanmoins, la TEP à la choline a montré une bonne corrélation entre le segment prostatique atteint et l'histologie [FARSAD2012, VANDENBERGH2012, VANDENBERGH2013, BUNDSCUH2013, CHANG2014, CHANG2015].

L'étude prospective de Hernandez-Arguello *et al.* [HERNANDEZARGUELLO2016] a démontré que la TEP à la choline et l'IRM de diffusion étaient complémentaires pour détecter la lésion index intraprostatique avec un taux d'identification de 95 % si les deux techniques sont couplées, mais avec une limite de 0,5 mL de tumeur : la TEP présentait une haute sensibilité et l'IRM une haute spécificité. La TEP à la choline présentait des performances diagnostiques supérieures à IRM de diffusion au niveau de la prostate, plus particulièrement de la prostate périphérique siège du cancer ; mais c'est l'association des deux examens qui donnait les meilleurs résultats diagnostiques au niveau de la prostate et des ganglions : la SUVmax était indépendante du score de Gleason, mais un seuil de SUVmax à 2,5 à 3 au niveau de la lésion prostatique restait le meilleur critère de distinction bénin/malin ; l'IRM permettait essentiellement une meilleure caractérisation anatomique des lésions prostatiques [CHANG2014, CHANG2015, CLYNE2014, DEPPEROT2014, VANDENBERGH2012, SOUVATZOGLOU2013, HARTENBACH2014, YONEYAMA2014]. La TEP-IRM permettait une meilleure détection tumorale (de 83 % pour l'IRM seule, de 80 % pour la TEP seule et de 93 % en TEP-IRM combinée) : il existait une corrélation entre le volume métabolique (et la captation tumorale) et le score de Gleason (et l'agressivité de la tumeur), l'extension péri-prostatique et l'atteinte des vésicules séminales [KIM2015]. L'IRM multiparamétrique restait insuffisante pour déceler la tumeur prostatique et les ganglions malins, et c'est l'association des deux techniques qui donnaient les meilleurs résultats en sensibilité et spécificité plus particulièrement pour les lésions prostatiques supérieures à 5cc ayant un score Gleason ≥ 6 [VANDENBERGH2012, VANDENBERGH2013,

Cancers de la prostate

WETTER2013, HERNANDEZARGUELLO2016]. Ces deux techniques apparaissaient complémentaires avec des résultats additionnels. Les deux techniques prises isolément avaient des sensibilités équivalentes et modérées, mais la TEP-choline présentait une spécificité bien supérieure à l'IRM de diffusion pour le diagnostic de ganglions malins [VAG2014] [PAPARO2015]. L'association des deux techniques donnait les résultats les plus performants.

Trois études ont évalué de plus la détectabilité de tumeurs prostatiques en TEP-TDM ou TEP-IRM à la FACBC. Les performances de la TEP-TDM à la FACBC dans la détection de tumeur intra-prostataque en bilan initial, avec l'histologie de la pièce de prostatectomie comme gold standard, sur un petit nombre de patients ($n = 10$ pour Schuster *et al.*, $n = 21$ pour Turkbey *et al.*, $n = 28$ en rétrospectif pour Elschot *et al.*) [SCHUSTER2013] [TURKBEY2014] [ELSCHOT2016]. Les résultats de ces études étaient concordants avec une sensibilité variant de 67 % à 81,3 % et une spécificité variant de 50 % à 66 %. Les paramètres quantitatifs étaient faiblement corrélés avec le Gleason. Les auteurs ont également montré un chevauchement des valeurs de SUVmax entre les sextants malins et les sextants bénins, avec l'inflammation et l'hyperplasie bénigne de prostate.

Conclusions et niveaux de preuve

Lors du bilan d'extension initial, les performances de la TEP à la choline semblent insuffisantes pour faire le diagnostic topographique des lésions cancéreuses (niveau de preuve A).

La TEP à la choline pourrait néanmoins être utile pour ré-orienter des biopsies itératives négatives (niveau de preuve B2). Il n'existe à l'heure actuelle pas suffisamment de données dans la littérature pour confirmer les performances de la TEP-TDM ou TEP-IRM à la FACBC pour la détection de tumeur prostatique en bilan initial, notamment du fait des difficultés pour la TEP à la FACBC de différencier les lésions malignes des lésions bénignes comme l'inflammation et l'hyperplasie bénigne de prostate. Par ailleurs, ces études portent sur de très faibles effectifs (niveau de preuve C).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP à la FCholine n'est pas recommandée pour le diagnostic initial de cancer intra prostatique.

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP à la FCholine peut être proposée pour orienter des biopsies chez des patients suspects de cancer de prostate ayant des biopsies itératives négatives.

❖ *Détection des adénopathies pelviennes et des métastases osseuses*

Synthèse des données de la littérature

Concernant l'évaluation des adénopathies pelviennes, les méta-analyses de la TEP à la choline ont donné des valeurs de détection des ganglions métastatiques pelviens avec une sensibilité poolée par ganglion variant de 41,5 % à 56 % (sensibilité poolée par patient de 45 % à 78 %) et une spécificité poolée par ganglion de 94 % à 98,8 % (spécificité poolée par patient de 94 % à 98 %), avec une VPP par ganglion de 40 % et une VPN par ganglion de 96,8 % [POULSEN2012, EVANGELISTA2013]. Il existe

Cancers de la prostate

un risque de faux négatifs pour des ganglions ≤ 4 mm, lié à la résolution spatiale des caméras ; donc la TEP à la choline ne peut pas se substituer au curage. En revanche, il y a un gain majeur en sensibilité pour la détection de ganglion de taille ≥ 5 mm, notamment ceux situés hors du territoire de curage (iliaque commun, pré-sacrés, para-rectaux...) [EVANGELISTA2013, BEER2011, CONTRACTOR2011, POULSEN2012, FORTUIN2012]. L'exactitude diagnostique pour la détection des ganglions atteints était de 83,3 %, plus élevée chez les patients à haut risque que chez les patients à risque intermédiaire de la classification de d'Amico [EVANGELISTA2015A]. L'étude prospective réalisée chez des patients à risque intermédiaire de van den Bergh *et al.*, avec comparaison à l'histologie, a montré que la VPP par lésion ganglionnaire de la TEP était de 50 % (celle de l'IRM de 40 %) et la VPP par patient de la TEP était de 63 % (celle de l'IRM 86 %) [VANDENBERGH2015]. La TEP à la choline améliore les performances diagnostiques de l'IRM de diffusion au niveau des ganglions pelviens, en détectant plus de ganglions pathologiques que l'IRM seule, en comparaison à l'histologie [FORTUIN2012, HECK2014, PINAQUY2015, PAPARO2015]. Ces deux modalités combinées restent insuffisantes, et il n'y a pas d'indication systématique de la TEP à la choline et de l'IRM multi-paramétrique pour le staging ganglionnaire des patients à risque intermédiaire. Par contre, les patients à haut risque étaient exclus de cette étude. L'étude prospective de Poulsen *et al.* portant sur 210 patients pour lesquels les examens d'imagerie étaient négatifs, et en comparaison à l'histologie, a montré une sensibilité de détection des métastases ganglionnaires de 73 % avec une spécificité de 87,6 %, une VPP de 58,8 % et une VPN de 93 % par patient [POULSEN2012]. L'étude de Kjolhede *et al.* a sélectionné les patients à haut risque de d'Amico ayant des examens d'imagerie négatifs [KJOLHEDE2012] ; elle a retrouvé des métastases ganglionnaires en TEP à la choline chez 39 % des patients, et si le score de Gleason était de 8-10, alors la TEP était positive chez 68 % des patients. Par ailleurs, une acquisition en deux temps, précoce et tardif, permettait de différencier les ganglions bénins (dont la captation choline diminue au cours du temps) des ganglions malins (dont la captation choline augmente) [OPREALAGER2012] ; cependant, le temps tardif était seul suffisant pour la détection des ganglions malins avec une sensibilité et une spécificité les plus élevées [TONG2016] et le temps précoce était inutile [CONTRACTOR2011].

La TEP à la choline supplantait les autres techniques d'imagerie pour la détection des ganglions métastatiques dans le bilan d'extension initiale des patients à haut risque de d'Amico (dont les critères de définition sont un dosage de PSA > 20 ng/mL, et/ou un score de Gleason prostatique ≥ 8 , et/ou une extension extra prostatique au toucher rectal) chez qui la prévalence de l'atteinte ganglionnaire est élevée, de l'ordre de 40 % [EVANGELISTA2013], et pour lesquels un traitement curatif est envisagé [LECOUVET2013, PINAQUY2015, UMBEHR2013, KJOLHEDE2012, POULSEN2012].

Concernant la recherche de métastases osseuses, la scintigraphie osseuse ne détecte des métastases de façon significative qu'à partir d'un seuil de PSA ≥ 10 ng/mL : elle n'est pas recommandée si le PSA est < 10 ng/mL, sauf chez les patients symptomatiques. Elle est indiquée chez les patients à risque intermédiaire et à haut risque de d'Amico (<http://www.uroweb.org>) [SALOMON013].

La sensibilité de la scintigraphie planaire variait de 50 % à 70 %, mais les sensibilité et spécificité ont atteint plus de 90-95 % depuis l'apparition des caméras hybrides, qui permettent de réaliser une tomoscintigraphie (SPECT pour single photon emission computed tomography) couplée à une TDM osseuse (TDM basse dose). Cependant, chez les patients à haut risque métastatique, pour lesquels

une intention de traitement curatif est proposée, la TEP à la choline reste plus performante que la scintigraphie osseuse pour la détection des lésions précoces [FUCCIO2012, POULSEN2014] et la scintigraphie osseuse garde sa place chez les patients dont le taux de PSA est > 20 ng/mL et chez lesquels un traitement curatif n'est pas envisagé. La TEP à la choline apparaît plus performante que l'association TDM pelvienne-scintigraphie osseuse, avec une modification du staging dans plus de 1/3 des cas et permet ainsi un traitement mieux adapté [EVANGELISTA2015A]. La TEP à la choline est l'examen non invasif le plus performant, apportant une valeur additionnelle en détectant dans le même temps les métastases ganglionnaires et les lésions osseuses infra-radiologiques et également non vues en scintigraphie osseuse, plus particulièrement chez les patients à haut risque de d'Amico [KJOLHEDE2012, SHEN2014].

La TEP au fluorure de sodium (FNa) utilise un traceur osseux exclusif de sensibilité équivalente à la TEP à la choline (91 %) pour la détection des métastases osseuses, mais de spécificité moindre, de l'ordre de 83 % versus 89 % pour la choline ; donc la choline reste plus performante [LANGSTEGER2011]. La TEP à la choline détecte précocement les lésions osseuses infra-radiologiques intramédullaires avec une meilleure spécificité, notamment pour des valeurs basses de PSA [FOX2012].

Conclusions et niveaux de preuve

La TEP à la choline est insuffisante pour exclure une lymphadénectomie de stadification car les ganglions < 5 mm peuvent être omis, mais c'est l'examen non invasif le plus performant de détection de métastases ganglionnaires (niveau de preuve A).

La TEP à la choline est plus sensible et plus spécifique que la scintigraphie osseuse, plus particulièrement pour les valeurs basses du PSA (niveau de preuve A). Elle apporte de plus une valeur additionnelle en détectant, dans le même temps, les métastases ganglionnaires et les métastases osseuses infra-radiologiques ou infra-scintigraphiques (niveau de preuve A).

La TEP à la choline a des performances insuffisantes pour le staging ganglionnaire des patients à risque intermédiaire (niveau de preuve A).

En revanche ses performances sont satisfaisantes pour le dépistage des adénopathies métastatiques chez les patients à haut risque de d'Amico ayant une forte prévalence métastatique En effet, la TEP à la choline apparaît plus performante que l'association TDM pelvienne-scintigraphie osseuse avec une modification du staging, et permet ainsi un traitement mieux adapté chez les patients à haut risque de d'Amico (niveau de preuve A). La TEP à la choline peut alors être proposée chez les patients en intention de traitement curatif (niveau de preuve B1).

Lorsque le taux de PSA est élevé >> 20 ng/mL, la scintigraphie osseuse est l'examen de référence pour le diagnostic des métastases osseuses, mais pour des valeurs de PSA < 10 ng/mL, elle est non performante ; la TEP à la choline conserve des performances suffisantes si l'association TDM pelvienne-scintigraphie osseuse est négative, chez les patients en intention de traitement curatif (niveau de preuve B1).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP à la FCholine peut être proposée pour le bilan d'extension initial des patients à haut risque (métastatique) de d'Amico, et en intention de traitement curatif.

4.9.5. Optimisation de la radiothérapie curative initiale ou radiothérapie adjuvante

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Le recouvrement de SUV entre lésions bénignes et malignes ne permet pas une délinéation exacte du volume intra-prostatique à irradier [GROSU2014, BUNDSCHEUH2013] lors du bilan d'extension initial pré-thérapeutique. Cependant, la TEP à la choline permet néanmoins d'évaluer le volume cible pré-radiothérapie ou le volume tumoral intra-prostatique avant un traitement curatif par radiothérapie : le seuil de SUVmax qui permet un contourage automatique des lésions suspectes, reste à déterminer, bien que le seuil de 60 % soit le mieux corrélé avec l'histologie. La TEP à la choline permet de mieux définir le volume à irradier avant radiothérapie externe, et d'orienter le surdosage de radiothérapie sans augmentation de la radiotoxicité au niveau prostatique [CHANG2011, CHANG2012, CHANG2015, DIRSCHERL2012, CHALLAPALLI2014].

La TEP à la choline permet de mieux définir le volume à irradier, et d'orienter le surdosage de radiothérapie au niveau ganglionnaire [FORTUIN2012, GARCIA2015A]. Dans l'étude prospective d'Alongi *et al.*, la TEP à la choline a induit une modification de la planification du volume irradié chez plus de 20 % des patients candidats à la radiothérapie curative, qu'ils soient de faible risque (modification de la planification de radiothérapie dans plus de 40 % des cas), de risque intermédiaire (modification dans 16 % des cas) ou de haut risque de d'Amico (modification dans plus de 40 % des cas) [ALONGI2015]. Sur le plan pronostique, les patients évalués par TEP à la choline, avant irradiation, avaient un meilleur contrôle de la maladie, moins de rechute biologique et une meilleure survie spécifique par rapport aux patients évalués par imagerie conventionnelle [KAIREMO2015]. La TEP choline était supérieure à l'IRM multiparamétrique (séquence T2 et diffusion), pour définir le volume d'irradiation avant radiothérapie et délimiter le surdosage ou boost [CHANG2015] ; il n'existe actuellement pas d'algorithme automatisé TEP-IRM pouvant substituer le contourage manuel pour la délinéation tumorale prostatique, mais l'apport de la SUV est un paramètre additionnel qui améliore l'exactitude du contourage [GATIDIS2015].

Deux études en cours ont donné les résultats préliminaires d'essais prospectifs randomisés contrôlés. L'étude de Schreibmann *et al.* a montré sur un bras de 41 patients que l'intégration des données de la TEP-TDM à la FACBC dans la planification des champs de radiothérapie ganglionnaires pelviens et de la loge de prostatectomie modifiait les volumes initialement planifiés dans 83 % des cas [SCHREIBMANN2016]. Seules 16 % des anomalies découvertes à la TEP-TDM à la FACBC étaient contenues dans le contourage initialement réalisé [SCHREIBMANN2016]. L'étude de Akin-Akintayo *et al.* a montré un impact global sur la décision de RTE de 40,5 % [AKINAKINTAYO2017].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Les données de la littérature montrent des résultats concordants pour dire que le contourage des lésions prostatiques et ganglionnaires est mieux défini par la TEP à la choline avec modification de la planification, sans augmentation de la radio-toxicité et avec un meilleur contrôle local de la maladie (niveau de preuve B2).

Bien que la TEP à la choline ne permette pas de différencier exactement les lésions malignes des lésions non malignes, elle est suffisamment performante pour modifier le planning de radiothérapie au niveau des aires ganglionnaires (surdosage ou boost, escalade de dose, champ de radiothérapie guidée par TEP), en permettant un contrôle local à faible toxicité (niveau de preuve B2).

Il n'existe à l'heure actuelle pas suffisamment de données dans la littérature pour confirmer les performances de la TEP-TDM à la FACBC pour la décision ou la modification de la planification de la radiothérapie pelvienne en situation d'élévation des PSA après traitement radical (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP à la FCholine peut être proposée pour améliorer la planification avant radiothérapie.

4.9.6. Diagnostic de la récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Après un traitement initial curatif (prostatectomie, radiothérapie), la capacité de détection des foyers de rechutes par la TEP à la choline dépend du taux de PSA, avec un seuil de PSA > 1 ng/mL : le taux global de détection de la TEP à la choline est de 50-55 % quel que soit le traitement initial, avec une sensibilité de 77 % et une spécificité de 92,5 % selon l'analyse ROC [BERTAGNA2011, RODADOMARINA2015, PONCET2015]. Selon l'étude multicentrique rétrospective portant sur 1 031 patients, Evangelista *et al.* ont noté que les facteurs influençant la détection de la rechute intra-prostatique, ou dans la loge de la prostate, étaient un PSA > 2 ng/mL et score de gleason > 7 [EVANGELISTA2015]. La détection de la rechute locale et métastatique n'était que de 25 % lorsque le taux de PSA était < 1 ng/mL [KJOLHEDE2015]. La cinétique du PSA influe la capacité de détection de la TEP à la choline, lorsque le taux de PSA est bas (\leq 2 ng/mL) et donc plus particulièrement après prostatectomie [BREEUWSMA2012, CHONDROGIANNIS2014, KJOLHEDE2015, SCHILLACI2012]. La cinétique du PSA permet de sélectionner les patients à haute probabilité de TEP positive. Le taux de détection de la TEP à la choline est optimisé si le temps de doublement du PSA est \leq 6 mois, ou si la vitesse du PSA est élevée ($>$ 1 ng/mL/an) [FUCCIO2011, GACCI2014, GIOVACCHINI2012, MARZOLA2013, PICCHIO2011, RODADOMARINA2015]. Dans l'étude prospective de Simone *et al.*, sur 146 patients, lorsque le PSA était < 1 ng/mL, la TEP était positive chez 76 % des patients, si le temps de doublement était inférieur à 7 mois et/ou la vitesse supérieure à 0,5 ng/mL/an [SIMONE2015].

Dans la rechute biologique après traitement par radiothérapie curative initiale, le taux de détection de la TEP à la choline est plus élevé, supérieur à 80 %, augmentant avec le taux de PSA

Cancers de la prostate

[CHONDROGIANNIS2013] : dans ce cas, la majorité (environ 2/3) des rechutes observées sont locales dans la prostate. En revanche, après traitement par chirurgie initiale, le taux de détection de la TEP à la choline est d'environ 50 %, mais augmente avec le taux de PSA et surtout avec une cinétique du PSA rapide : les rechutes observées sont plus fréquemment ganglionnaires ou métastatiques osseuses [MARZOLA2013, RESKE2012, RYBALOV2013, SCHIAVINA2013, SCHIAVINA2013A]. Un autre facteur que le seuil de PSA influençant la capacité de la TEP à la choline à détecter la rechute, est le score de Gleason > 6 de la lésion tumorale initiale [CIMITAN2015, MARZOLA2013, RODADOMARINA2015, SCHIAVINA2013]. La TEP à la choline a un impact clinique sur la prise en charge de la rechute, et elle est proposée comme examen de première intention de la récidive [CHONDROGIANNIS2013, DETTI2013, MOUSSAID2013, PASSONI2014, PICCHIO2011, SCHIAVINA2013, BOUCHELOUCHE2015, BRENOTROSSI2015] avant un traitement de rattrapage. Le traitement approprié qui en résulte (radiothérapie de rattrapage ou chirurgie de rattrapage ou autre), permet une nouvelle mise en rémission complète chez plus de la moitié des patients [RESKE2012, [RIGATTI2011]. Une lymphadénectomie de rattrapage a été proposée comme option thérapeutique, avec une réponse biologique complète dans plus de 59 % des cas [SUARDI2015] : c'est le taux de PSA avant lymphadénectomie de rattrapage qui était le facteur prédictif de la réponse clinique. Les patients rechutent après curage de rattrapage mais jusqu'à 40 % ont une survie sans récidive prolongée [SUARDI2015]. Un traitement de rattrapage par radiothérapie est proposé selon un mode stéréotaxique sur un site de rechute isolée, ganglionnaire ou métastatique, guidé par la TEP à la choline, permettant un contrôle local de la rechute avec une faible toxicité, et l'obtention d'une nouvelle rémission complète chez environ la moitié des patients [JERECZEKFOSSA2012, RESKE2012]. Cependant, cette prise en charge selon un mode ciblé est controversée : la TEP identifie plus précocement les aires suspectes mais elle omet les ganglions micro-métastatiques et sous-estime l'étendue de l'atteinte ganglionnaire [PASSONI2014, TILKI2013]. En cas de ganglion positif en TEP à la choline, toute l'aire ganglionnaire doit être traité. De plus, la TEP réalisée pour guider la radiothérapie de rattrapage, a un impact pronostique : l'étendue du volume métabolique MTV60 % et l'étendue des ganglions fixants pelviens +/- lombo-aortiques sont des facteurs pronostiques sur la survie sans rechute [INCERTI2015]. Un traitement par radiothérapie adjuvante, en complément d'une lymphadénectomie de rattrapage, a également été proposé avec succès avec obtention de rémission complète chez plus de la moitié des patients [RISCHKE2015].

L'association TEP à la choline et IRM permet d'identifier le site de rechute chez les 3/4 des patients : l'IRM permettait de visualiser un site de rechute intra-prostatique non détecté en TEP [QUERO2015]. Néanmoins, le site de rechute locale (loge de prostatectomie ou prostate après radiothérapie) visualisé en TEP à la choline et IRM, devait être confirmé par biopsie avant une chirurgie [MARTINO2011] mais pas nécessairement avant radiothérapie de rattrapage [SCHIAVINA2013A]. Cependant, la concordance exacte entre le site de captation choline intra-prostatique et le résultat de la biopsie restait modérée [RYBALOV2012].

L'impact de la TEP à la choline sur la prise en charge du traitement de rattrapage est important puisqu'elle induit une modification de la prise en charge thérapeutique chez près de la moitié des patients. Le traitement était modifié chez 46 %-49 % des patients lorsque la TEP était positive et chez environ 20 % des patients lorsqu'elle était négative [CECI2014, MOUSSAID2013, RIGATTI2011,

Cancers de la prostate

SCHIAVINA2013A, SOUVATZOGLOU2011, TILKI2013, UMBEHR2013, COLOMBIE2015]. Le résultat de la TEP à la choline impacte de façon majeure la prise en charge thérapeutique de la rechute.

De plus, la TEP à la choline a un impact pronostique lors de la rechute biologique : lorsqu'elle était négative, la survie spécifique des patients était très nettement supérieure [GIOVACCHINI2014]. Cette survie diminuait progressivement, si la TEP à la choline révélait une rechute locale, ganglionnaire ou osseuse [COLOMBIE2015, GIOVACCHINI2015].

Lors de la rechute, la TEP à la choline est plus performante que la scintigraphie osseuse pour les faibles taux de PSA [FUCCIO2012, PICCHIO2012], y compris chez les patients devenus résistants à la castration [MCCARTHY2011].

Lors de la rechute, l'association des deux techniques TEP-IRM est également optimale et complémentaire pour déceler le site de récidive locale ou à distance [KITAJIMA2014, MARTINO2011, GARCIA2015]. Après prostatectomie, avec un faible taux de PSA, l'association des deux techniques était préférable, l'IRM paraissant plus performante pour la rechute locale [PANEBIANCO2012]. Après radiothérapie, la TEP était aussi performante localement que IRM, mais l'association des deux méthodes se potentialisait pour le diagnostic de rechute [PICCARDO2014, WETTER2014, PONCET2015, QUERO2015].

Chez un patient naïf de tout traitement hormonal, il convient de réaliser la TEP à la choline, si elle est indiquée, avant la prescription de l'hormonothérapie car celle-ci entraîne une diminution de la captation choline parallèlement à la chute du PSA, et un risque de sous-estimation des lésions [DOST2013, CHALLAPALLI2014]. En revanche, chez les patients résistants à la castration, la TEP à la choline sera réalisée sous blocage androgénique, sans modification de l'hormonothérapie : la TEP détecte la rechute pour un seuil de PSA bas avec un taux de détection élevé, probablement parce que les lésions sont plus agressives [HENNINGER2012, KWEE2012, BEHESHTI2013]. L'hormonothérapie n'altère pas les résultats de la TEP, à condition de ne pas être modifiée [CALABRIA2014, CASTELLUCCI2013].

La TEP à la choline présente une sensibilité et une spécificité supérieures à la scintigraphie osseuse et au TDM [MCCARTHY2011]. La place de la TEP à la choline dans l'évaluation de la réponse aux hormonothérapies de nouvelle génération, telles Enzalutamide, n'est pas clairement définie ; seul le PSA sérique reste l'indicateur précoce pour prédire la survie sans progression et la survie globale chez les patients résistants à la castration. La TEP à la choline semble avoir un rôle sur la survie sans progression, ainsi qu'un impact pronostique [DEGIORGIO2015, MAINES2016].

De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation, telles que la Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) marquée au Gallium 68 et plus récemment au Fluor 18, glycoprotéine transmembranaire surexprimée au niveau des cellules cancéreuses prostatiques. Les études en PSMA ont été réalisées lors de la rechute [AFSHAROROMIEH2014, MORIGI2015, EVANGELISTA2016, PFISTER2016]. Ce traceur est actuellement disponible en France en ATU nominative.

Les études réalisées avec le PSMA ont montré un meilleur taux de détection de la TEP, avec un contraste image élevé chez les patients ayant un faible taux de PSA < 2 ng/mL : ce traceur PSMA était plus sensible et plus spécifique que la choline et décelait des lésions pour un taux de PSA plus bas que pour la choline, dès la définition de la rechute biologique à 0,2 ng/mL, aussi bien pour la

Cancers de la prostate

visualisation du site de rechute locale que pour la détection des lésions ganglionnaires et métastatiques, montrant jusqu'à 60 % de lésions additionnelles. Il est probable que le PSMA supplante la choline pour les valeurs basses de PSA < 2 ng/mL lors de la rechute, alors que pour des valeurs > 2 ng/mL, les résultats TEP à la choline et TEP au PSMA semblent équivalents [AFSHAROROMIEH2014, MORIGI2015, EVANGELISTA2016, PFISTER2016].

Cinq articles, dont une méta-analyse, ont enfin étudié les performances de la TEP à la FACBC dans la détection du site de récidive en situation de rechute biochimique après traitement radical de cancer de prostate.

L'étude de Kairemo *et al.* [KAIREMO2014] a évalué la faisabilité de la TEP-TDM à la FACBC en situation de rechute et/ou progression biochimique après traitement radical de cancer de la prostate sur une petite population de 26 patients, rétrospective, sans gold standard de référence : le taux de détection des lésions était de 53 %. L'étude de Schuster *et al.* [SCHUSTER2014] a comparé les performances de la TEP-TDM à la FACBC à la tomoscintigraphie TEMP-TDM à l'111In-Capromab-pendetide (ProstaScint®) pour la récidive locale sur lit de prostatectomie (93 patients). La sensibilité était élevée à 90 % mais la spécificité était faible à 40 %. De plus, cette étude a pris comme référence un gold standard composite associant histologie et suivi. L'étude de Odewole *et al.* [ODEWOLE2016] a comparé les performances de la TEP-TDM à la FACBC à la TDM avec injection de produit de contraste en situation de rechute biochimique après traitement radical de cancer de la prostate sur une population de 53 patients ; elle n'avait aucune confirmation histologique. Enfin, l'étude de Nanni *et al.* [NANNI2016] sur 100 patients a montré une discrète supériorité de la TEP-TDM à la FACBC sur la 11C-Choline pour la détection du site de récidive (FACBC : Se = 37 % ; Sp = 97 % ; précision = 38 % ; VPP = 97 % ; VPN = 4 % vs 11C-choline : Se = 32 % ; Sp = 90 % ; précision = 32 % ; VPP = 90 % ; NPV = 3 %).

Il n'existe pas à l'heure actuelle d'étude comparant les performances de la TEP-TDM à la FACBC à celle de la FCholine en situation de rechute biochimique après traitement radical.

La méta-analyse de Ren *et al.* [REN2016] regroupant 6 études ($n = 251$) montrait des sensibilité et spécificités poolées de la TEP-TDM au FACBC en situation de récidive respectivement de 0,87 [IC95 % = 0,8-0,92] et 0,66 [IC95 % = 0,56-0,75].

❖ Conclusions et niveaux de preuve

Les données de la littérature démontrent que l'examen de TEP à la choline aide à la détection des foyers de récidive dans la rechute biologique, plus particulièrement si PSA ≥ 2 ng/mL (niveau de preuve A). Pour des taux de PSA bas (< 2 ng/mL), il faut tenir compte de la cinétique du PSA pour sélectionner les patients à haute probabilité de TEP contributive (niveau de preuve A).

Pour le diagnostic de rechute locale, l'association de l'examen TEP à la choline et de l'IRM pelvienne donne les meilleurs résultats pour la récidive locale et guide le traitement de rattrapage (niveau de preuve A).

L'hormonothérapie ne contre-indique pas la réalisation d'une TEP à la choline ; néanmoins l'examen TEP doit être réalisé avant hormonothérapie ou avant modification d'hormonothérapie s'il y en avait une (niveau de preuve B1).

Cancers de la prostate

La TEP aux analogues du PSMA semble plus performante que la choline pour des taux de PSA ≤ 2 ng/mL lors de la rechute biologique (niveau de preuve B2). Le diagnostic de la rechute est plus précoce avec visualisation des sites de récidive permettant un traitement de rattrapage plus optimal pour des taux de PSA ≤ 1 ng/mL (niveau de preuve B2).

Les performances de la TEP à la choline ne sont pas assez documentées dans l'évaluation des thérapeutiques systémiques des patients résistants à la castration (niveau de preuve B2).

La TEP aux analogues du PSMA présente des performances supérieures à la FCholine lors de la rechute biologique, notamment en situation de PSA inférieur à 2 ng/mL (niveau de preuve B2).

Les performances de la TEP à la fluciclovine sont peu documentées mais semblent montrer que la TEP à la FACBC pourrait avoir des performances équivalentes à la TEP à la choline (niveau de preuve C).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP à la FCholine est recommandée pour l'exploration des récidives biologiques plus particulièrement si le taux de PSA ≥ 2 ng/mL. Pour des taux de PSA ≤ 2 ng/mL, la cinétique rapide du PSA avec un temps de doublement ≤ 6 mois, permet de sélectionner les patients à haute probabilité de TEP à la FCholine contributive.

La TEP à la FACBC peut être proposée en alternative à la TEP à la FCholine.

La TEP aux analogues du PSMA peut être proposée pour l'exploration des récidives biologiques, lorsque le bilan d'imagerie est non contributif⁵.

La TEP à la FCholine n'est pas recommandée pour l'évaluation des traitements systémiques des patients résistants à la castration.

4.9.7. Références bibliographiques

[AFSHAROROMIEH2014] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadischik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)FCholine-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2014;41(1):11-20.

[AKINAKINTAYO2017] Akin-Akintayo OO, Jani AB, Odewole O, Tade FI, Nieh PT, Master VA, Bellamy LM, Halkar RK, Zhang C, Chen Z, Goodman MM, Schuster DM. Change in Salvage Radiotherapy Management Based on Guidance With FACBC (Fluciclovine) PET/CT in Postprostatectomy Recurrent Prostate Cancer. Clin Nucl Med. 2017;42(1):e22-e28.

[ALONGI2015] Alongi F, Fersino S, Giaj LN, Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Ruggieri R, Malfatti V, Cavalleri S, Salgarello M. Impact of 18FCholine PET/CT in the Decision-Making Strategy of Treatment Volumes in Definitive Prostate Cancer Volumetric Modulated Radiation Therapy. Clinical Nuclear Medicine 2015;40(11):e496-e500.

⁵ Au moment de la publication de ces recommandations, l'utilisation du PSMA n'est pas encadrée par une AMM.

Cancers de la prostate

[BEER2011] Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, Holzapfel K, Ganter C, Weirich G, Maurer T, Kubler H, Wester HJ, Gaa J, Krause BJ. Restricted water diffusibility as measured by diffusion-weighted MR imaging and choline uptake in (11)C-choline PET/CT are correlated in pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *Molecular Imaging & Biology* 2011;13(2):352-61.

[BEHESHTI2013] Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T, Nader M, Langsteger W, Loidl W. Impact of 18FCholine PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *Journal of Nuclear Medicine* 2013;54(6):833-40.

[BERTAGNA2011] Bertagna F, Abuhilal M, Bosio G, Simeone C, Rossini P, Pizzocaro C, Orlando E, Finamanti M, Biasiotto G, Rodella C, Cosciani CS, Giubbini R. Role of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients affected by prostate cancer with suspected relapse due to prostate-specific antigen elevation. *Japanese Journal of Radiology* 2011;29(6):394-404.

[BOUCHELOUCHE2015] Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. Advances in imaging modalities in prostate cancer. *Current Opinion in Oncology* 2015;27(3):224-31.

[BREEUWSMA2012] Breeuwsma AJ, Rybalov M, Leliveld AM, Pruim J, de Jong IJ. Correlation of [11C]choline PET-CT with time to treatment and disease-specific survival in men with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2012;56(5):440-6.

[BRENOTROSSI2015] Brenot-Rossi I. [Biochemical recurrence after curative treatment for localized prostate cancer: Performance of choline PET/CT in the assessment of local recurrence]. *Progres en Urologie* 2015;25(12):716-7.

[BROGSITTER2013] Brogsitter C, Zophel K, Kotzerke J. 18FCholine, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2013;40:Suppl-27.

[BUCHEGGER2014] Buchegger F, Garibotto V, Zilli T, Allainmat L, Jorcano S, Vees H, Rager O, Steiner C, Zaidi H, Seimbille Y, Ratib O, Miralbell R. First imaging results of an intraindividual comparison of (11)C-acetate and (18)F-fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer at early biochemical first or second relapse after prostatectomy or radiotherapy. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2014;41(1):68-78.

[BUNDSCHUH2013] Bundschuh RA, Wendl CM, Weirich G, Eiber M, Souvatzoglou M, Treiber U, Kubler H, Maurer T, Gschwend JE, Geinitz H, Grosu AL, Ziegler SI, Krause BJ. Tumour volume delineation in prostate cancer assessed by [11C]choline PET/CT: validation with surgical specimens. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2013;40(6):824-31.

[CALABRIA2014] Calabria F, Rubello D, Schillaci O. The optimal timing to perform 18F/11C-choline PET/CT in patients with suspicion of relapse of prostate cancer: trigger PSA vs PSA velocity and PSA doubling time. *International Journal of Biological Markers* 2014;29(4):e423-e430.

[CALABRIA2015] Calabria F, Gallo G, Schillaci O, Cascini GL. Bio-Distribution, Imaging Protocols and Diagnostic Accuracy of PET with Tracers of Lipogenesis in Imaging Prostate Cancer: a Comparison between 11C-Choline, 18FFluoroethylcholine and 18F-Methylcholine. *Current Pharmaceutical Design* 2015;21(32):4738-47.

[CASTELLUCCI2013] Castellucci P, Picchio M. 11C-choline PET/CT and PSA kinetics. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2013;40:Suppl-40.

[CECI2014] Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, Graiani T, Bluemel C, Schiavina R, Vollmer C, Droll S, Brunocilla E, Mazzarotto R, Buck AK, Fanti S. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2014;41(12):2222-31.

[CHALLAPALLI2014] Challapalli A, Barwick T, Tomasi G, O' Doherty M, Contractor K, Stewart S, Al-Nahhas A, Behan K, Coombes C, Aboagye EO, Mangar S. Exploring the potential of [11C]choline-PET/CT as a novel imaging biomarker for predicting early treatment response in prostate cancer. *Nuclear Medicine Communications* 2014;35(1):20-9.

Cancers de la prostate

[CHANG2011] Chang JH, Joon DL, Lee ST, Gong SJ, Scott AM, Davis ID, Clouston D, Bolton D, Hamilton CS, Khoo V. Histopathological correlation of ^{(11)C}-choline PET scans for target volume definition in radical prostate radiotherapy. Radiotherapy & Oncology 2011;99(2):187-92.

[CHANG2012] Chang JH, Lim JD, Lee ST, Gong SJ, Anderson NJ, Scott AM, Davis ID, Clouston D, Bolton D, Hamilton CS, Khoo V. Intensity modulated radiation therapy dose painting for localized prostate cancer using ¹¹C-choline positron emission tomography scans. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2012;83(5):e691-e696.

[CHANG2014] Chang JH, Lim JD, Lee ST, Hiew CY, Esler S, Gong SJ, Wada M, Clouston D, O'Sullivan R, Goh YP, Tochon-Danguy H, Chan JG, Bolton D, Scott AM, Khoo V, Davis ID. Diffusion-weighted MRI, ¹¹C-choline PET and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET for predicting the Gleason score in prostate carcinoma. European Radiology 2014;24(3):715-22.

[CHANG2015] Chang JH, Lim JD, Davis ID, Lee ST, Hiew CY, Esler S, Gong SJ, Wada M, Clouston D, O'Sullivan R, Goh YP, Bolton D, Scott AM, Khoo V. Comparison of [(¹¹C)]choline Positron Emission Tomography With T2- and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Delineating Malignant Intraprostatic Lesions. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2015;92(2):438-45.

[CHONDROGIANNIS2013] Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Maffione AM, Rampin L, Grassetto G, Nanni C, Colletti PM, Rubello D. Role of ¹⁸FCholine PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2013;40(9):1356-64.

[CHONDROGIANNIS2014] Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Grassetto G, Maffione AM, Rampin L, Fanti S, Giamarile F, Rubello D. Is the detection rate of ¹⁸FCholine PET/CT influenced by androgen-deprivation therapy? European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2014;41(7):1293-300.

[CIMITAN2015] Cimitan M, Evangelista L, Hodolic M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, Saladini G, Volterrani D, Cervino AR, Gregianin M, Puccini G, Guidoccio F, Fettich J, Borsatti E. Gleason score at diagnosis predicts the rate of detection of ¹⁸FCholine PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1,000 patients. Journal of Nuclear Medicine 2015;56(2):209-15.

[CLYNE2014] Clyne M. Prostate cancer: combined FEC-PET/MRI improves diagnostic accuracy. Nature Reviews Urology 2014;11(6):306.

[COLOMBIE2015] Colombie M, Campion L, Bailly C, Rusu D, Rousseau T, Mathieu C, Ferrer L, Rousseau N, Kraeber-Bodere F, Rousseau C. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2015;42(12):1784-93.

[CONTRACTOR2011] Contractor K, Challapalli A, Barwick T, Winkler M, Hellawell G, Hazell S, Tomasi G, Al-Nahhas A, Mapelli P, Kenny LM, Tadrous P, Coombes RC, Aboagye EO, Mangar S. Use of [¹¹C]choline PET-CT as a noninvasive method for detecting pelvic lymph node status from prostate cancer and relationship with choline kinase expression. Clinical Cancer Research 2011;17(24):7673-83.

[DEGIORGIO2015] De Giorgi U, Caroli P, Scarpi E, Conteduca V, Burgio SL, Menna C, Moretti A, Galassi R, Rossi L, Amadori D, Paganelli G, Matteucci F. (¹⁸F)-Fluorocholine PET/CT for early response assessment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2015;42(8):1276-83.

[DEPERROT2014] de Perrot T, Rager O, Scheffler M, Lord M, Pusztaszeri M, Iselin C, Ratib O, Vallee JP. Potential of hybrid ¹⁸F-fluorocholine PET/MRI for prostate cancer imaging. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2014;41(9):1744-55.

[DETTI2013] Detti B, Scoccianti S, Franceschini D, Cipressi S, Cassani S, Villari D, Gacci M, Pupi A, Vaggelli L, Saieva C, Pertici M, Livi L, Ceroti M, Nicita G, Carini M, Biti G. Predictive factors of [¹⁸F]-Choline PET/CT in 170 patients with increasing PSA after primary radical treatment. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 2013;139(3):521-8.

[DIRSCHERL2012] Dirscherl T, Rickhey M, Bogner L. Feasibility of TCP-based dose painting by numbers applied to a prostate case with (¹⁸F)Choline PET imaging. Zeitschrift fur Medizinische Physik 2012;22(1):48-57.

Cancers de la prostate

[DOST2013] Dost RJ, Glaudemans AW, Breeuwsma AJ, de Jong IJ. Influence of androgen deprivation therapy on choline PET/CT in recurrent prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2013;40:Suppl-7.

[ELSCHOT2016] Elschot M, Selnæs KM, Sandmark E, Krüger-Stokke B, Størkersen Ø, Tessem MB, Moestue SA, Bertilsson H, Bathen TF. A PET/MRI study towards finding the optimal [18F]Fluciclovine PET protocol for detection and characterisation of primary prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017 Apr;44(4):695-703.

[EVANGELISTA 2013] Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. European urology. 2013;63(6):1040-8.

[EVANGELISTA2015] Evangelista L, Cimitan M, Hodolic M, Baseric T, Fettich J, Borsatti E. The ability of 18FCholine PET/CT to identify local recurrence of prostate cancer. Abdominal Imaging 2015;40(8):3230-7.

[EVANGELISTA2015A] Evangelista L, Cimitan M, Zattoni F, Guttilla A, Zattoni F, Saladini G. Comparison between conventional imaging (abdominal-pelvic computed tomography and bone scan) and [(18)F]choline positron emission tomography/computed tomography imaging for the initial staging of patients with intermediate- to high-risk prostate cancer: A retrospective analysis. Scandinavian Journal of Urology 2015;49(5):345-53.

[EVANGELISTA2015B] Evangelista L, Cervino AR, Guttilla A, Zattoni F, Cuccurullo V, Mansi L. 18F-fluoromethylcholine or 18F-fluoroethylcholine pet for prostate cancer imaging: which is better? A literature revision. Nuclear Medicine & Biology 2015;42(4):340-8.

[EVANGELISTA2016] Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. European urology. 2016;70(1):161-75.

[FARSAD2012] FarsadM, Schwarzenbock S, Krause BJ PET/CT and choline: diagnosis and staging. QJNucl Med Imaging 2012; 56:343-353.

[FORTUIN2012] Fortuin AS, Deserno WM, Meijer HJ, Jager GJ, Takahashi S, Debats OA, Reske SN, Schick C, Krause BJ, van Oort I, Witjes AJ, Hoogeveen YL, van Lin EN, Barentsz JO. Value of PET/CT and MR lymphography in treatment of prostate cancer patients with lymph node metastases. International Journal of Radiation Oncology,Biology,Physics,2012;84(3):712-8.

[FOX2012] Fox JJ, Schoder H, Larson SM. Molecular imaging of prostate cancer. Current Opinion in Urology 2012;22(4):320-7.

[FUCCIO2011] Fuccio C, Rubello D, Castellucci P, Marzola MC, Fanti S. Choline PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. European Journal of Radiology 2011;80(2):e50-e56.

[FUCCIO2012] Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Guidalotti PL, Gavaruzzi G, Montini GC, Nanni C, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. European Journal of Radiology 2012;81(8):e893-e896.

[GACCI2014] Gacci M, Cai T, Siena G, Minervini A, Torshizi MF, Bartolini M, Gianni G, Saieva C, Ceroti M, Detti B, Livi L, Pupi A, Carini M. Prostate-specific antigen kinetics parameters are predictive of positron emission tomography features worsening in patients with biochemical relapse after prostate cancer treatment with radical intent: Results from a longitudinal cohort study. Scandinavian Journal of Urology 2014;48(3):259-67.

[GARCIA2015] Garcia JR, Romera N, Cozar M, Soler M, Moragas M, Escobar M. (11)C-choline PET/CT and multiparametric MRI in patients with biochemical relapse of prostate cancer. Actas Urologicas Espanolas 2015;39(4):259-63.

[GARCIA2015A] Garcia JR, Jorcano S, Soler M, Linero D, Moragas M, Riera E, Miralbell R, Lomena F. 11C-Choline PET/CT in the primary diagnosis of prostate cancer: impact on treatment planning. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine 2015;59(3):342-50.

[GATIDIS2015] Gatidis S, Scharpf M, Martirosian P, Bezrukov I, Kustner T, Hennenlotter J, Kruck S, Kaufmann S, Schraml C, la FC, Schwenzer NF, Schmidt H. Combined unsupervised-supervised classification of multiparametric PET/MRI data: application to prostate cancer. NMR in Biomedicine 2015;28(7):914-22.

Cancers de la prostate

[GIOVACCHINI2012] Giovacchini G, Picchio M, Parra RG, Briganti A, Gianolli L, Montorsi F, Messa C. Prostate-specific antigen velocity vs prostate-specific antigen doubling time for prediction of ¹¹C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Clinical Nuclear Medicine 2012;37(4):325-31.

[GIOVACCHINI2014] Giovacchini G, Picchio M, Garcia-Parra R, Briganti A, Abdollah F, Gianolli L, Schindler C, Montorsi F, Messa C, Fazio F. ¹¹C-choline PET/CT predicts prostate cancer-specific survival in patients with biochemical failure during androgen-deprivation therapy. Journal of Nuclear Medicine 2014;55(2):233-41.

[GIOVACCHINI2015] Giovacchini G, Incerti E, Mapelli P, Kirienko M, Briganti A, Gandaglia G, Montorsi F, Gianolli L, Picchio M. [¹¹C]Choline PET/CT predicts survival in hormone-naïve prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2015;42(6):877-84.

[GROSU2014] Grosu AL, Weirich G, Wendl C, Prokic V, Kirste S, Geinitz H, Souvatzoglou M, Gschwend JE, Schwaiger M, Molls M, Weber WA, Treiber U, Krause BJ. ¹¹C-Choline PET/pathology image coregistration in primary localized prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2014;41(12):2242-8.

[HARTENBACH2014] Hartenbach M, Hartenbach S, Bechtloff W, Danz B, Kraft K, Klemenz B, Sparwasser C, Hacker M. Combined PET/MRI improves diagnostic accuracy in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic trial. Clinical Cancer Research 2014;20(12):3244-53.

[HECK2014] Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, Nawroth R, Kubler H, Maurer T, Thalgott M, Gramer BM, Weirich G, Rondak IC, Rummeny EJ, Schwaiger M, Gschwend JE, Krause B, Eiber M. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [¹¹C]choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2014;41(4):694-701.

[HENNINGER2012] Henninger B, Vesco P, Putzer D, Kendler D, Loizides A, Bale RJ, Virgolini IJ. [¹⁸F]choline positron emission tomography in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: influence of antiandrogen therapy - a preliminary study. Nuclear Medicine Communications 2012;33(8):889-94.

[HERNANDEZARGUELLO2016] Hernandez-Arguello M, Quiceno H, Pascual I, Solorzano JL, Benito A, Collantes M, Rodriguez-Fraile M, Pardo J, Richter JA. Index lesion characterization by (¹¹C)-Choline PET/CT and Apparent Diffusion Coefficient parameters at 3 Tesla MRI in primary prostate carcinoma. Prostate 2016;76(1):3-12.

[INCERTI2015] Incerti E, Fodor A, Mapelli P, Fiorino C, Alongi P, Kirienko M, Giovacchini G, Busnardo E, Gianolli L, Di MN, Picchio M. Radiation Treatment of Lymph Node Recurrence from Prostate Cancer: Is ¹¹C-Choline PET/CT Predictive of Survival Outcomes? Journal of Nuclear Medicine 2015;56(12):1836-42.

[JERECKEFOSSA2012] Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, Fodor C, Santoro L, Vavassori A, Zerini D, Gherardi F, Ascione C, Bossi-Zanetti I, Mauro R, Bregantin A, Bianchi LC, De Cobelli O, Orecchia R. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2012;82(2):889-97.

[KAIREMO2014] Kairemo K, Rasulova N, Partanen K, Joensuu T. Preliminary clinical experience of trans-1-Amino-3-(¹⁸F)-fluorocyclobutanecarboxylic Acid (anti-(¹⁸F)-FACBC) PET/CT imaging in prostate cancer patients. Biomed Res Int. 2014;2014:305182.

[KAIREMO2015] Kairemo K, Rasulova N, Kiljunen T, Partanen K, Kangasmaki A, Joensuu T. PET/CT Dose Planning for Volumetric Modulated Arc Radiation Therapy (VMAT) -Comparison with Conventional Approach in Advanced Prostate Cancer Patients. Current Radiopharmaceuticals 2015;8(1):2-8.

[KIM2015] Kim YI, Cheon GJ, Paeng JC, Cho JY, Kwak C, Kang KW, Chung JK, Kim EE, Lee DS. Usefulness of MRI-assisted metabolic volumetric parameters provided by simultaneous (¹⁸F)-fluorocholine PET/MRI for primary prostate cancer characterization. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2015;42(8):1247-56.

[KITAJIMA2014] Kitajima K, Murphy RC, Nathan MA, Froemming AT, Hagen CE, Takahashi N, Kawashima A. Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of ¹¹C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil. Journal of Nuclear Medicine 2014;55(2):223-32.

Cancers de la prostate

[KJOLHEDE2012] Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, Bratt O. Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. *BJU Int.* 2012 Nov;110(10):1501-6.

[KJOLHEDE2015] Kjolhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, Bratt O. (18)FCholine PET/CT for early detection of metastases in biochemical recurrence following radical prostatectomy. *World Journal of Urology* 2015;33(11):1749-52.

[KWEET2012] Kwee S, Song MA, Cheng I, Loo L, Tiirikainen M. Measurement of circulating cell-free DNA in relation to 18F-fluorocholine PET/CT imaging in chemotherapy-treated advanced prostate cancer. *Clinical and translational science* 2012;5(1):65-70.

[LANGSTEGER2011] Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, Janetschek G, Loidl W, Nataf V, Kerrou K, Pascal O, Cussenot O, Talbot JN. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2011;55(4):448-57.

[LECOUVET2013] Lecouvet FE, Lhommel R, Pasoglou V, Larbi A, Jamar F, Tombal B. Novel imaging techniques reshape the landscape in high-risk prostate cancers. *Current Opinion in Urology* 2013;23(4):323-30.

[MAINES2016] Maines F, Caffo O, Donner D, Sperduti I, Bria E, Veccia A, Chierichetti F, Tortora G, Galligioni E. Serial 18FCholine-PET imaging in patients receiving enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer: response assessment and imaging biomarkers. *Future Oncology* 2016;12(3):333-42.

[MARTINO2011] Martino P, Scattoni V, Galosi AB, Consonni P, Trombetta C, Palazzo S, Maccagnano C, Liguori G, Valentino M, Battaglia M, Barozzi L. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World Journal of Urology* 2011;29(5):595-605.

[MARZOLA2013] Marzola MC, Chondrogiannis S, Ferretti A, Grassetto G, Rampin L, Massaro A, Castellucci P, Picchio M, Al-Nahhas A, Colletti PM, Marcolongo A, Rubello D. Role of 18FCholine PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution. *Clinical Nuclear Medicine* 2013;38(1):e26-e32.

[MCCARTHY2011] McCarthy M, Siew T, Campbell A, Lenz N, Spry N, Vivian J, Morandieu L. 18F-Fluoromethylcholine (FCH) PET imaging in patients with castration-resistant prostate cancer: prospective comparison with standard imaging. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2011;38(1):14-22.

[MORIGI2015] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Vs 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* 2015;56(8):1185-90.

[MOUSSAID2013] Moussaid Y, Bonardel G, Jacob J, Metivier D, Gontier E, Bauduceau O, Durand X, Fayolle M, Houlgate A, Foehrenbach H, Vedrine L, Chargari C. [Single center experience of (18F)-fluorocholine positron emission tomography: analysis of its impact on salvage local therapy in patients with prostate adenocarcinoma]. *Cancer Radiotherapie* 2013;17(4):259-64.

[NANNI2016] Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, Malizia C, Ferrari M, Rigatti P, Fonti C, Martorana G, Fanti S. (18)F-FACBC (anti1-amino-3-(18)F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) vs (11)C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Aug;43(9):1601-10.

[ODEWOLE2016] Odewole OA, Tade FI, Nieh PT, Savir-Baruch B, Jani AB, Master VA, Rossi PJ, Halkar RK, Osunkoya AO, Akin-Akintayo O, Zhang C, Chen Z, Goodman MM, Schuster DM. Recurrent prostate cancer detection with anti-3-[(18)F]FACBC PET/CT: comparison with CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Sep;43(10):1773-83.

[OPREALAGER2012] Oprea-Lager DE, Vincent AD, van Moorselaar RJ, Gerritsen WR, van den Eertwegh AJ, Eriksson J, Boellaard R, Hoekstra OS. Dual-phase PET-CT to differentiate [18F]Fluoromethylcholine uptake in reactive and malignant lymph nodes in patients with prostate cancer. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2012;7(10):e48430.

Cancers de la prostate

[OUYANG2016] Ouyang Q, Duan Z, Lei J, Jiao G. Comparison of meta-analyses among elastosonography (ES) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) imaging techniques in the application of prostate cancer diagnosis. *Tumour Biology* 2016;37(3):2999-3007.

[PANEBIANCO2012] Panebianco V, Sciarra A, Lisi D, Galati F, Buonocore V, Catalano C, Gentile V, Laghi A, Passariello R. Prostate cancer: 1HMR-DCEMR at 3T vs [(18)F]choline PET/CT in the detection of local prostate cancer recurrence in men with biochemical progression after radical retropubic prostatectomy (RRP). *European Journal of Radiology* 2012;81(4):700-8.

[PAPARO2015] Paparo F, Piccardo A, Bacigalupo L, Romagnoli A, Piccazzo R, Monticone M, Cevasco L, Campodonico F, Conzi GM, Carmignani G, Rollandi GA. Value of bimodal (18)FCholine-PET/MRI and trimodal (18)FCholine-PET/MRI/TRUS for the assessment of prostate cancer recurrence after radiation therapy and radical prostatectomy. *Abdominal Imaging* 2015;40(6):1772-87.

[PASSONI2014] Passoni NM, Suardi N, Abdollah F, Picchio M, Giovacchini G, Messa C, Freschi M, Montorsi F, Briganti A. Utility of [11C]choline PET/CT in guiding lesion-targeted salvage therapies in patients with prostate cancer recurrence localized to a single lymph node at imaging: results from a pathologically validated series. *Urologic Oncology* 2014;32(1):38-16.

[PFISTER 2016] Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(8):1410-7.

[PICCARDO2014] Piccardo A, Paparo F, Piccazzo R, Naseri M, Ricci P, Marziano A, Bacigalupo L, Biscaldi E, Rollandi GA, Grillo-Ruggieri F, Farsad M. Value of fused 18FCholine-PET/MRI to evaluate prostate cancer relapse in patients showing biochemical recurrence after EBRT: preliminary results. *BioMed Research International* 2014;2014:103718.

[PICCHIO2011] Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *European Urology* 2011;59(1):51-60.

[PICCHIO2012] Picchio M, Spinapolic EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2012;39(1):13-26.

[PINACQUY2015] Pinaquy JB, De Clermont-Galleran H, Pasticier G, Rigou G, Alberti N, Hindie E, Mokrane Y, Fernandez P. Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *Prostate* 2015;75(3):323-31.

[PONCET2015] Poncet D, Arnoux V, Descotes JL, Rambeaud JJ, Verry C, Terrier N, Boillot B, Dubreuil J, Lanchon C, Carnicelli D, Fiard G, Long JA. [Biochemical recurrence after curative treatment for localized prostate cancer: Performance of choline PET/CT in the assessment of local recurrence]. *Progres en Urologie* 2015;25(6):325-30.

[POULSEN2012] Poulsen MH, Bouchelouche K, Hoilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, Marcussen N, Svolgaard N, Vach W, Geertsen U, Walter S. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU International* 2012;110(11):1666-71.

[POULSEN2014] Poulsen MH, Petersen H, Hoilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, Steffansen SI, Walter S. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU International* 2014;114(6):818-23.

[QUERO2015] Quero L, Vercellino L, de KE, Mongiat-Artus P, Culine S, Merlet P, Ravery V, Meria P, Desgrandchamps F, Hennequin C. 18FCholine PET/CT and Prostate MRI for Staging Patients With Biochemical Relapse After Irradiation for Prostate Cancer. *Clinical Nuclear Medicine* 2015;40(11):e492-e495.

[REN2016] Ren J, Yuan L, Wen G, Yang J. The value of anti-1-amino-3-18F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT in the diagnosis of recurrent prostate carcinoma: a meta-analysis. *Acta Radiologica* 2016;57(4):487-93.

Cancers de la prostate

[RESKE2012] Reske SN, Moritz S, Kull T. [11C]Choline-PET/CT for outcome prediction of salvage radiotherapy of local relapsing prostate carcinoma. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2012;56(5):430-9.

[RIGATTI2011] Rigatti P, Suardi N, Briganti A, Da Pozzo LF, Tutolo M, Villa L, Gallina A, Capitanio U, Abdollah F, Scattoni V, Colombo R, Freschi M, Picchio M, Messa C, Guazzoni G, Montorsi F. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *European Urology* 2011;60(5):935-43.

[RISCHKE2015] Rischke HC, Schultze-Seemann W, Wieser G, Kronig M, Drendel V, Stegmaier P, Krauss T, Henne K, Volegová-Neher N, Schlager D, Kirste S, Grosu AL, Jilg CA. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer vs salvage lymph node dissection only. *Strahlentherapie und Onkologie* 2015;191(4):310-20.

[RODADOMARINA2015] Rodado-Marina S, Coronado-Poggio M, Garcia-Vicente AM, Garcia-Garzon JR, Alonso-Farto JC, de la Jara AC, Maldonado-Suarez A, Rodriguez-Fernandez A. Clinical utility of (18)F-fluorocholine positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in biochemical relapse of prostate cancer after radical treatment: results of a multicentre study. *BJU International* 2015;115(6):874-83.

[RYBALOV2012] Rybalov M, Breeuwsma AJ, Pruim J, Leliveld AM, Rosati S, Veltman NC, Dierckx RA, de Jong IJ. [11C]choline PET for the intraprostatic tumor characterization and localization in recurrent prostate cancer after EBRT. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2012;56(2):202-8.

[RYBALOV2013] Rybalov M, Breeuwsma AJ, Leliveld AM, Pruim J, Dierckx RA, de Jong IJ. Impact of total PSA, PSA doubling time and PSA velocity on detection rates of 11C-Choline positron emission tomography in recurrent prostate cancer. *World Journal of Urology* 2013;31(2):319-23.

[SALOMON2013] Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommandations 2013: Prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 2013;23 Suppl 2:S69-101.

[SCHIAVINA2013] Schiavina R, Brunocilla E, Borghesi M, Vagnoni V, Castellucci P, Nanni C, Ceci F, Gacci M, Martorana G, Fanti S. Diagnostic imaging work-up for disease relapse after radical treatment for prostate cancer: how to differentiate local from systemic disease? The urologist point of view. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2013;32(5):310-3.

[SCHIAVINA2013A] Schiavina R, Ceci F, Borghesi M, Brunocilla E, Vagnoni V, Gacci M, Castellucci P, Nanni C, Martorana G, Fanti S. The dilemma of localizing disease relapse after radical treatment for prostate cancer: which is the value of the actual imaging techniques?. *Current Radiopharmaceuticals* 2013;6(2):92-5.

[SCHILLACI2012] Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Caracciolo CR, Finazzi Agro E, Miano R, et al. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced 18FCholine PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(4):589-96.

[SCHREIBMANN2016] Schreibmann E, Schuster DM, Rossi PJ, Shelton J, Cooper S, Jani AB. Image Guided Planning for Prostate Carcinomas With Incorporation of Anti-3-[18F]FACBC(Fluciclovine) Positron Emission Tomography: Workflow and Initial Findings From a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Sep 1;96(1):206-13.

[SCHUSTER2013] Characterization of primary prostate carcinoma by anti-1-amino-2-[(18)F] -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (anti-3-[(18)F]FACBC) uptake. Schuster DM, Taleghani PA, Nieh PT, Master VA, Amzat R, Savir-Baruch B, Halkar RK, Fox T, Osunkoya AO, Moreno CS, Nye JA, Yu W, Fei B, Wang Z, Chen Z, Goodman MM. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;3(1):85-96.

[SCHUSTER2014] Schuster DM, Nieh PT, Jani AB, Amzat R, Bowman FD, Halkar RK, Master VA, Nye JA, Odewole OA, Osunkoya AO, Savir-Baruch B, Alaei-Taleghani P, Goodman MM. Anti-3-[(18)F]FACBC positron emission tomography-computerized tomography and (111)In-capromab pendetide single photon emission computerized tomography-computerized tomography for recurrent prostate carcinoma: results of a prospective clinical trial. *J Urol*. 2014 May;191(5):1446-53.

[SHEN2014] Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiology* 2014;43(11):1503-13.

Cancers de la prostate

[SIMONE2015] Simone G, Di Pierro GB, Papalia R, Sciuto R, Rea S, Ferriero M, Guaglianone S, Maini CL, Gallucci M. Significant increase in detection of prostate cancer recurrence following radical prostatectomy with an early imaging acquisition protocol with ¹⁸F-fluorocholine positron emission tomography/computed tomography. *World Journal of Urology* 2015;33(10):1511-8.

[SOUVATZOGLOU2011] Souvatzoglou M, Krause BJ, Purschel A, Thamm R, Schuster T, Buck AK, Zimmermann F, Molls M, Schwaiger M, Geinitz H. Influence of ^{(11)C}-choline PET/CT on the treatment planning for salvage radiation therapy in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Radiotherapy & Oncology* 2011;99(2):193-200.

[SOUVATZOGLOU2011A] Souvatzoglou M, Weirich G, Schwarzenboeck S, Maurer T, Schuster T, Bundschuh RA, Eiber M, Herrmann K, Kuebler H, Wester HJ, Hoefer H, Gschwend J, Schwaiger M, Treiber U, Krause BJ. The sensitivity of ^{[11C]choline} PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clinical Cancer Research* 2011;17(11):3751-9.

[SOUVATZOGLOU2013] Souvatzoglou M, Eiber M, Takei T, Furst S, Maurer T, Gaertner F, Geinitz H, Drzezga A, Ziegler S, Nekolla SG, Rummeny EJ, Schwaiger M, Beer AJ. Comparison of integrated whole-body ^{[11C]choline} PET/MR with PET/CT in patients with prostate cancer. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2013;40(10):1486-99.

[SUARDI2015] Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di TE, Scattoni V, Vizziello D, Cucchiara V, Bertini R, Colombo R, Picchio M, Giovacchini G, Montorsi F, Briganti A. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *European Urology* 2015;67(2):299-309.

[TILKI2013] Tilki D, Reich O, Graser A, Hacker M, Silchinger J, Becker AJ, Khoder W, Bartenstein P, Stief CG, Loidl W, Seitz M. ¹⁸F-Fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent. *European Urology* 2013;63(5):792-6.

[TONG2016] Tong AK, Zhang ZX, Zaheer S, Yan XS. Dual-phase ^{(18)F}-fluorocholine PET/CT to detect locoregional recurrence of prostate cancer: comparison between each time point of imaging and a summation scan. *Clinical Imaging* 2016;40(3):486-91.

[TURKBHEY2014] Localized prostate cancer detection with ¹⁸F FACBC PET/CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis. Turkbey B, Mena E, Shih J, Pinto PA, Merino MJ, Lindenberg ML, Bernardo M, McKinney YL, Adler S, Owenius R, Choyke PL, Kurdziel KA. *Radiology*. 2014 Mar;270(3):849-56.

[UMBEHR2013] Umbehr MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of ^{11C}-choline and ¹⁸F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2013;64(1):106-17.

[VAG2014] Vag T, Heck MM, Beer AJ, Souvatzoglou M, Weirich G, Holzapfel K, Rummeny EJ, Schwaiger M, Krause BJ, Eiber M. Preoperative lymph node staging in patients with primary prostate cancer: comparison and correlation of quantitative imaging parameters in diffusion-weighted imaging and ^{11C}-choline PET/CT. *European Radiology* 2014;24(8):1821-6.

[VANDENBERGH2012] Van den Bergh L, Koole M, Isebaert S, Joniau S, Deroose CM, Oyen R, Lerut E, Budiharto T, Mottaghy F, Bormans G, Van Poppel H, Haustermans K. Is there an additional value of ^{11C}-choline PET-CT to T2-weighted MRI images in the localization of intraprostatic tumor nodules? *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2012;83(5):1486-92.

[VANDENBERGH2013] Van den Bergh L, Isebaert S, Koole M, Oyen R, Joniau S, Lerut E, Deroose CM, De Keyzer F, Van Poppel H, Haustermans K. Does ^{11C}-choline PET-CT contribute to multiparametric MRI for prostate cancer localisation? *Strahlentherapie und Onkologie* 2013;189(9):789-95.

[VANDENBERGH2015] Van den Bergh L, Lerut E, Haustermans K, Deroose CM, Oyen R, Isebaert S, Budiharto T, Ameye F, Mottaghy FM, Bogaerts K, Van PH, Joniau S. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urologic Oncology* 2015;33(3):109-31.

[WETTER2013] Wetter A, Lipponer C, Nensa F, Beiderwellen K, Olbricht T, Rubben H, Bockisch A, Schlosser T, Heusner TA, Lauenstein TC. Simultaneous ¹⁸F choline positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the prostate: initial results. *Investigative Radiology* 2013;48(5):256-62.

Cancers de la prostate

[WETTER2014] Wetter A, Lippner C, Nensa F, Heusch P, Rubben H, Altenbernd JC, Schlosser T, Bockisch A, Poppel T, Lauenstein T, Nagarajah J. Evaluation of the PET component of simultaneous [(18)F]choline PET/MRI in prostate cancer: comparison with [(18)F]choline PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2014;41(1):79-88.

[YONEYAMA2014] Yoneyama T, Tateishi U, Terauchi T, Inoue T. Correlation of metabolic tumor volume and ¹¹C-choline uptake with the pathology of prostate cancer: evaluation by use of simultaneously recorded MR and PET images. Japanese Journal of Radiology 2014;32(3):155-63.

4.10. Cancers du sein

4.10.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction initiale de l'argumentaire ont été réalisées par le Docteur David Groheux (médecin nucléaire, AP-HP, Paris) et la relecture a été réalisée par le Professeur Elif Hindié (médecin nucléaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux).

Les recommandations ont été réalisées conjointement par le Docteur David Groheux et le Professeur Elif Hindié.

4.10.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2011-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte

Pathologie concernée : cancer du sein

Technique concernée : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques

Étapes du parcours de soins concernées : diagnostic positif et caractérisation tumorale, évaluation de la multifocalité et du score T, évaluation du statut axillaire, bilan d'extension initial, valeur pronostique, recherche de récidive et bilan de récidive, surveillance systématique, évaluation de la réponse aux traitements

Types d'études retenus : méta-analyses et études prospectives ou rétrospectives bien conduites, analyses de la littérature, recommandation de sociétés savantes (notamment du NCCN et de l'INCa) ; exclusion des rapports de cas

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative)

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

La recherche bibliographique a permis d'identifier 269 articles, sur la période 2011-2017. À la lecture de ces articles, la base de données a été complétée et 81 articles antérieurs à 2011 ont enrichi la base de données ; 193 articles ont été exclus sur la base des critères décrits plus hauts.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 157 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.10.3. Généralités concernant la fixation du FDG par le cancer du sein

Pour interpréter au mieux un examen TEP-TDM, il faut connaître les éléments pouvant entraîner un examen faussement négatif, soit en raison de la petite taille tumorale (effet de volume partiel) ou par fixation faible du FDG. Les principaux éléments tumoraux pouvant avoir une influence sur la fixation du FDG par le cancer du sein sont :

- le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR), les tumeurs de grade 1 et 2 étant moins fixantes que les tumeurs de grade 3 [GROHEUX2011] ;
- le type histologique, les carcinomes lobulaires infiltrants étant moins fixants que les carcinomes canalaires infiltrants [GROHEUX2011] ; les carcinomes *in situ* (intracanalaires) sont pas ou peu fixant comparativement aux carcinomes infiltrants ;
- la prolifération, les tumeurs ayant un Ki67 faible étant moins fixantes que les tumeurs ayant un Ki67 élevé [BUCK2002, BOS2002] ;
- le statut de p53, les tumeurs pour lesquelles la protéine p53 est fonctionnelle étant moins fixantes que les tumeurs ayant une mutation p53 [GROHEUX2011] ;
- l'expression des récepteurs hormonaux, les tumeurs bien différenciées exprimant les récepteurs oestrogéniques (RO+) étant moins fixantes que les tumeurs RO- [GROHEUX2011] ; les tumeurs exprimant les récepteurs de la progestérone (RP+) sont également moins fixantes que les tumeurs RP- [GROHEUX2011] ;
- le phénotype tumoral, les tumeurs de phénotype triple négatif (récepteurs de l'oestrogène et de la progestérone négatifs et absence de surexpression c-erbB2) présentant une SUV significativement plus élevée que les autres ; pour les cancers luminaux, les tumeurs luminales-A sont significativement moins fixantes que les luminales-B [HUMBERT2014].

4.10.4. Caractérisation d'une tumeur mammaire

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Plus d'une vingtaine d'étude ont évalué la place de l'imagerie TEP au FDG (systèmes TEP ou TEP-TDM) pour la caractérisation (différenciation bénin/malin) d'une tumeur mammaire. Les publications les plus anciennes ont montré des résultats encourageants dans la détection de la tumeur maligne primitive [CROWE1994, SCHEIDHAUER1996, SCHIRRMEISTER2001]. Ces premières études portaient sur des effectifs de petite taille et chez des patientes présentant une volumineuse lésion mammaire. La méta-analyse de Sanson *et al.* publiée en 2002 reprenait les données de 13 études (606 patientes) et permettait d'estimer la sensibilité de la TEP à 89 % et sa spécificité à 80 % [SAMSON2002]. Toutefois, les travaux plus récents, incluant des tumeurs infra-centimétriques ont montré des performances moindres [WALTER2003, KUMAR2006, UEMATSU2009]. Dans l'étude de Kumar *et al.* [KUMAR2006], parmi 111 femmes, la TEP au FDG ne permettait de détecter que 41 des 85 tumeurs malignes, soit une sensibilité de 48 %. Dans cette étude, les principales causes d'exams faussement négatifs étaient la petite taille (≤ 10 mm) et le faible grade tumoral [KUMAR2006].

Cancers du sein

La sensibilité limitée s'explique par la résolution spatiale limitée de la TEP, qui détecte mal les tumeurs infra-centimétriques, et par les caractéristiques de la tumeur, par exemple une fixation faible ou absente en cas de carcinome lobulaire, de tumeur de bas grade, ou de tumeur luminal-A [KUMAR2006, AVRIL2000].

La spécificité est également limitée. Certaines tumeurs bénignes, comme les fibroadénomes peuvent discrètement fixer le FDG [GROHEUX2009]. La fixation est habituellement intense en cas de processus infectieux ou inflammatoire du sein [ALBERINI2009]. Afin d'améliorer la spécificité, certains auteurs ont préconisé d'enregistrer des images tardives, la fixation ayant plutôt tendance à s'accentuer sur le second enregistrement en cas de malignité, et à rester stable voire diminuer en cas de lésion inflammatoire [KUMAR2005]. Cependant, cette méthode est consommatrice de temps, et son utilité n'a pas été validée sur de grandes séries.

Les systèmes TEP dédiés à l'imagerie du sein (mammoTEP ou PEM pour "positron emission mammography") ont montré des performances de détection plus élevées que l'imagerie TEP « corps entier », notamment en ce qui concerne la sensibilité [BERG2011, KALINYAK2014, CALDARELLA2014]. La méta-analyse de Caldarella *et al.* a évalué 8 études comprenant 873 femmes atteintes de lésions mammaires. Les valeurs de sensibilité et de spécificité de la PEM en cas de cancer du sein suspecté, étaient de 85% (IC95 % = 83-88) et 79 % (IC95 % = 74-83), respectivement [CALDARELLA2014]. Les études incluses étaient hétérogènes dans leur estimation de la sensibilité et de la spécificité. Ces systèmes n'ont pas été évalués à grande échelle et ils ne sont pas disponibles en pratique courante en France.

L'imagerie hybride TEP-IRM a également montré des performances intéressantes, dans le cadre d'une étude pilote [TANEJA2014]. Dans un groupe de 36 patientes, les 37 cancers index connus étaient détectés par la TEP et l'IRM [TANEJA2014]. Par manque de machine, actuellement, cette technique n'est pas utilisable en routine clinique en France.

Cas particulier d'un foyer mammaire identifié fortuitement lors d'un examen TEP au FDG « incidentalome » : Parmi 4 038 patientes ayant effectué une TEP-TDM au FDG (pour une autre raison qu'un cancer du sein), un foyer hypermétabolique mammaire a fortuitement été découvert chez 33 patientes (0,82 %) ; 17 de ces 33 foyers se sont avérés malins [LITMANOVIC2009].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP a une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour le diagnostic positif du cancer du sein (niveau de preuve C).

La TEP-TDM au FDG ne présente pas de performances suffisantes pour être substituée à la biopsie pour le diagnostic positif de cancer du sein (niveau de preuve C).

Les systèmes TEP dédiés à l'imagerie du sein (mammoTEP ou PEM pour "positron emission mammography") ont des performances de détection plus élevées que l'imagerie TEP « corps entier », notamment en ce qui concerne la sensibilité (niveau de preuve B2).

Devant la découverte fortuite d'un foyer hypermétabolique intra-mammaire lors d'un examen TEP-TDM (effectué pour une autre raison qu'un cancer du sein), le risque d'une origine néoplasique n'est pas négligeable (niveau de preuve B2).

Cancers du sein

Les données concernant les performances de la mammoTEP et de la TEP-IRM sont à ce jour insuffisantes pour évaluer leurs performances pour le diagnostic de malignité d'une lésion mammaire (niveau de preuve D).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée pour le diagnostic de malignité des tumeurs mammaires.

Il est recommandé de poursuivre les investigations malgré le risque de faux positifs comme les adénofibromes devant la découverte fortuite d'un foyer hypermétabolique intra-mammaire lors d'un examen TEP au FDG.

4.10.5. Évaluation de la multifocalité et du score T du cancer du sein (de la classification TNM)

❖ Synthèse des données de la littérature

Peu d'études ont analysé le rôle de la TEP-TDM pour déterminer le score T de la classification TNM [EDGA2010]. En raison de sa résolution spatiale limitée, la TEP est moins sensible et moins précise que l'IRM pour délimiter le volume de la tumeur primitive et pour rechercher la multifocalité [UEMATSU2009, HEUSNER2008]. Dans un groupe de 40 femmes bénéficiant d'une TEP-TDM et d'une IRM [HEUSNER2008], l'IRM a évalué la classification T correctement dans 77 % des cas et la TEP-TDM dans seulement 54 % des cas ($p = 0,001$).

Les performances de l'imagerie par émission de positons sont meilleures avec les systèmes TEP haute résolution, dédiés à l'imagerie du sein (mammoTEP) [BERG2011, KALINYAK2014, CALDARELLA2014]. Dans une méta-analyse reprenant 8 études (873 femmes), la mammoTEP permettait de détecter les lésions mammaires avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 79 % [CALDARELLA2014]. Le nombre d'études ayant évalué la mammoTEP reste actuellement limité. L'imagerie hybride TEP-IRM a par ailleurs montré des performances intéressantes, dans le cadre d'une étude pilote [TANEJA2014]. Dans un groupe de 36 patientes, les 37 cancers index connus étaient détectés par la TEP et l'IRM [TANEJA2014] ; 47 lésions satellites ont été détectées en IRM, parmi lesquelles, 23 étaient avides de FDG, avec un caractère multifocal et multicentrique chez 21 patientes (58 %) [TANEJA2014].

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP a des performances insuffisantes pour délimiter le volume de la tumeur primitive et pour rechercher le caractère multifocal de la tumeur (niveau de preuve B1) ; sa sensibilité est inférieure à celle de l'IRM (niveau de preuve B1).

Les données concernant les performances de la mammoTEP et de la TEP-IRM sont, à ce jour, insuffisantes pour évaluer leurs performances pour rechercher la multifocalité d'un cancer du sein connu et pour préciser le score T de la classification TNM (niveau de preuve D).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP-TDM au FDG n'est actuellement pas recommandée pour rechercher la multifocalité d'un cancer du sein connu et pour préciser le score T de la classification TNM.

4.10.6. Évaluation du statut axillaire comparativement à la technique du ganglion sentinelle

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La résolution spatiale de la TEP pour détecter les petites métastases ganglionnaires et les micrométastases est faible [WAHL2004, VERONESI2007, PRITCHARD2012, HINDIE2011, COOPER2011]. Dans l'étude prospective multicentrique américaine publiée en 2004, une TEP (sans composante TDM) a été réalisée chez 360 femmes atteintes d'un cancer du sein infiltrant nouvellement diagnostiquée [WAHL2004]. Pour la détection des métastases ganglionnaires axillaires, la sensibilité et la spécificité moyenne de la TEP étaient respectivement de 61 % (avec des variations selon les centres de 54 % à 67 %) et 80 % (de 79 % à 81 %) [WAHL2004]. Dans l'étude prospective de Veronesi *et al.*, 236 patientes sans adénopathie palpable ont bénéficié d'une TEP au FDG et de la technique du ganglion sentinelle ; seulement 37 % des ganglions sentinelles positifs étaient détectés par la TEP [VERONESI2007]. Une méta-analyse a évalué les performances de la TEP (avec ou sans TDM) pour rechercher une atteinte du creux axillaire [COOPER2011]. Parmi 19 études basées sur un examen TEP sans TDM (1 729 patientes), la sensibilité était de 66 % (de 50 % à 79 %) et la spécificité de 93 % (de 89 % à 96 %). Parmi 7 études basées sur un examen TEP-TDM (862 femmes), la sensibilité était de 56 % (de 44 % à 67 %) et la spécificité de 96 % (de 90 % à 99 %) [COOPER2011]. Les performances de la TEP-TDM ne semblent pas être supérieures à celle de l'échographie [UEDA2008] ou de l'IRM [COOPER2011A].

Néanmoins, un hypermétabolisme des ganglions axillaires est très évocateur de malignité avec une valeur prédictive positive de plus de 80 % dans la plupart des études [VERONSEI2007, HEUSNER2009].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La résolution spatiale de la TEP est insuffisante pour détecter les petites métastases ganglionnaires axillaires (niveau de preuve A).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas recommandée pour remplacer la technique du ganglion sentinelle.

4.10.7. Bilan d'extension initial

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La TEP-TDM au FDG a montré des performances élevées pour le bilan d'extension du cancer du sein inflammatoire et localement avancé [ALBERINI2009, YANG2008, VANDERHOEVEN2004, CARKACI2009, WALKER2012, GROHEUX2013]. La définition du cancer du sein localement avancé n'est pas consensuelle. Selon le National Comprehensive Cancer Network (NCCN), elle correspond aux stades III de l'American joint committee on cancer (AJCC), à l'exception des tumeurs T3N1 (c'est-à-dire, avec au moins l'une de ces caractéristiques : T4 ou N2 ou N3) [EDGE2010, NCCN2017, GIULIANO2017] (Tableau 31). De nombreuses études ont également souligné le rôle de la TEP pour certains stades moins avancés [GROHEUX2008, FUSTER2008, SEGAERT2010, AUKEEMA2010, KOOLEN2012, GROHEUX2011A, GROHEUX2012, COCHET2014, JEONG2014, RIEDL2014, KRAMMER2015]. Le Tableau 32 montre les résultats des principales études ayant évalué la TEP-TDM au FDG pour effectuer le bilan pré-thérapeutique chez des patientes ayant un cancer du sein.

Tableau 31 : Regroupements de la classification TNM selon les stades de l'AJCC (édition 8).

AJCC	TNM			NCCN
Stade I	T1	N0	M0	
	T0	N1	M0	
Stade IIA	T1	N1	M0	
	T2	N0	M0	Cancer opérable
Stade IIB	T2	N1	M0	
	T3	N0	M0	
Stade IIIA	T3	N1	M0	
	T0	N2	M0	
Stade IIIB	T1	N2	M0	
	T2	N2	M0	Cancer
Stade IIIC	T3	N2	M0	localement avancé et
	T4	N0	M0	non opérable
Stade IIIB	T4	N1	M0	
	T4	N2	M0	
Stade IIIC	tout T	N3	M0	
Stade IV	tout T	tout N	M1	Cancer métastatique

Apport de la TEP-TDM dans le bilan d'extension du cancer du sein

Par son champ d'exploration large, la TEP-TDM au FDG permet en un seul examen de rechercher un envahissement ganglionnaire et des métastases à distance [GROHEUX2008, FUSTER2008, KOOLEN2012, GROHEUX2012].

La topographie des atteintes ganglionnaires peut être précisée. Avec la TDM de l'imagerie hybride TEP-TDM, il est possible de distinguer une adénopathie du niveau III de Berg (région infra-claviculaire, supéro-médiale par rapport au muscle petit pectoral), d'une adénopathie plus bas située (niveaux I et II) [GROHEUX2012, GROHEUX2013A]. C'est une information utile car habituellement le curage en cas d'atteinte ganglionnaire est limité aux niveaux I et II, un curage extensif étant source d'une morbidité élevée. La TEP permet aussi de rechercher un envahissement des aires de drainage

Cancers du sein

extra-axillaires (région sus claviculaire et chaîne mammaire interne) [GROHEUX2012, GROHEUX2013A].

En dehors du cerveau, cet examen est très performant pour détecter des métastases occultes, avec des performances supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle (Tableau 32).

La TEP-TDM est plus sensible et plus spécifique que la TDM ou la scintigraphie osseuse pour rechercher des métastases osseuses lytiques ou mixtes, ou un envahissement ostéo-médullaire [GROHEUX2008, GROHEUX2012, MORRIS2010] ; la fixation est plus inconstante en ce qui concerne les métastases ostéocondensantes, et les données TDM de l'imagerie TEP-TDM peuvent aider à les détecter [GROHEUX2013A]. Habituellement, les lésions condensantes ne fixant pas le FDG sont de meilleur pronostic [COOK1998]. Dans un groupe de 23 patientes ayant un cancer du sein associé à des métastases osseuses, la TEP-TDM a permis de détecter plus de lésions que la scintigraphie osseuse (en moyenne, 14,1 vs 7,8 lésions respectivement, $p < 0,01$) [COOK1998]. Cependant, dans le sous-groupe de patientes atteintes de lésions ostéoblastiques, la TEP-TDM au FDG a montré moins de métastases que la scintigraphie osseuse ($p < 0,05$). Des valeurs de SUV plus élevées étaient observées pour des lésions ostéolytiques comparativement à des lésions ostéoblastiques (en moyenne, 6,77 vs 0,95 respectivement, $p < 0,01$). La survie était plus faible chez les patientes atteintes d'une maladie ostéolytique par rapport aux autres ($p = 0,01$) [COOK1998].

Plusieurs autres études ont montré que la scintigraphie osseuse est peu utile lorsqu'une TEP est réalisée [GROHEUX2013, GROHEUX2012, MORRIS2010]. Dans un groupe de 163 femmes avec un cancer du sein, le résultat de la TEP-TDM et de la scintigraphie osseuse était concordant pour 132 femmes (81 %) : 32 femmes (20 %) avaient des examens positifs et 100 (61 %) avaient des examens négatifs [MORRIS2010]. Pour 31 femmes (19 %), les résultats de la scintigraphie osseuse et de la TEP-TDM étaient discordants, parmi lesquelles 12 (39 %) avaient des métastases osseuses confirmées par une biopsie : 9 cas étaient TEP-TDM positif et scintigraphie osseuse négative, 1 était TEP-TDM positive et scintigraphie osseuse équivoque et 2 étaient TEP-TDM équivoque et scintigraphie osseuse négative [MORRIS2010].

Par ailleurs, la TEP-TDM est également performante pour détecter les adénopathies à distance, les métastases pleurales, hépatiques, spléniques, surréaliennes, et pelviennes [GROHEUX2008, FUSTER2008, SEGAERT2010, AUKEMA2010, KOOLEN2012, GROHEUX2011A, GROHEUX2012, COCHET2014, JEONG2014, RIEDL2014, KRAMMER2015]. Dans un groupe de 117 patientes avec un cancer du sein localement avancé, la TEP-TDM a permis la détection de métastases à distance chez 43 patientes (37 %) [GROHEUX2013] (Tableau 32) ; les sites métastatiques étaient : l'os ($n = 30$), les ganglions lymphatiques à distance ($n = 19$), le foie ($n = 10$), les poumons ($n = 6$) et la plèvre ($n = 2$). La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et l'exactitude pour le diagnostic des lésions osseuses étaient respectivement de 76,7 %, 94,2 %, 82,1 %, 92,1 % et 89,7 % pour la scintigraphie osseuse planaire et 100 %, 97,7 %, 93,7 %, 100 % et 98,3 % pour la TEP-TDM au FDG [GROHEUX2013].

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la précision pour le diagnostic des métastases pulmonaires étaient respectivement de 100 %, 98,2 %, 77,8 %, 100 % et 98,3 % pour la TDM thoracique dédiée et 85,7 %, 98,2 %, 75 %, 99,1 % et 97,4 % pour la

Cancers du sein

TEP-TDM. Dans cette étude, la TEP était donc moins sensible que la TDM thoracique pour détecter les petits nodules pulmonaires, ce qui pouvait s'expliquer par l'effet de volume partiel et le mouvement respiratoire [GROHEUX2013]. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et l'exactitude pour le diagnostic des métastases pleurales étaient respectivement de 50 %, 100 %, 100 %, 99,1 % et 99,1 % pour la TDM dédiée et 100 %, 99,1 %, 66,7 %, 100 % et 99,1 % pour la TEP-TDM au FDG. Concernant l'atteinte ganglionnaire à distance, 18 patientes avaient une atteinte ganglionnaire supra-diaphragmatique (cervicale, médiastinale, hilaire ou axillaire controlatérale) visibles en TEP-TDM ; la TDM thoracique était faussement négative pour 3 patientes et la radiographie thoracique ne permettait de détecter une atteinte ganglionnaire pour aucune patiente [GROHEUX2013]. Quatre patientes avaient une TEP-TDM positive au niveau des ganglions abdominaux et/ou pelviens (3 étaient également N+ au niveau supra-diaphragmatique). Une femme a eu un suivi limité et aucune biopsie n'a pu être effectuée. Parmi les 3 autres, 2 examens TEP étaient vrais positifs et 1 était faux positif. Parmi ces 3 patientes, l'imagerie conventionnelle était vrai positive pour la première, faux négative pour la seconde et vrai négative pour la troisième [GROHEUX2013]. Concernant l'analyse du foie, 9 patientes (parmi les 117) avaient des métastases hépatiques visibles sur la TDM abdominale et/ou l'échographie hépatique [GROHEUX2013]. La TEP-TDM permettait de retrouver les métastases du foie pour les 9 patientes et montrait une métastase chez une patiente supplémentaire. De plus, dans 3 cas, la TEP-TDM permettait de préciser les résultats douteux de l'imagerie conventionnelle [GROHEUX2013]. Chez une patiente, l'échographie hépatique suggérait une métastase (faux positif). Un deuxième patient avait un kyste biliaire et le dernier patient avait un angiome hépatique ; ces lésions ne fixaient pas le FDG [GROHEUX2013].

Dans une autre étude incluant 60 patientes, la sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM pour détecter des métastases à distance étaient de 100 % et 98 % respectivement (vs 60 % et 83 % pour l'imagerie conventionnelle) [FUSTER2008] (Tableau 32). La TEP-TDM permettait de diagnostiquer les deux patientes atteintes de métastases hépatiques, alors que l'échographie du foie ne permettait de détecter une atteinte hépatique chez une seule patiente [FUSTER2008]. Par ailleurs, l'échographie hépatique montrait des lésions suspectes chez 5 autres femmes, qui étaient finalement de nature bénigne (3 angiomes et 2 kystes) [FUSTER2008].

Cancers du sein

Tableau 32 : Principales études évaluant la place de la TEP-TDM au FDG pour le bilan d'extension initial cancer du sein

Référence	Type d'étude	Critères d'inclusion	Nb de patientes	Imagerie conventionnelle effectuée	Résultats de la TEP-TDM
[GROHEUX2008]	P	Cancer du sein de stade II-III	39	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie ou TDM du thorax, échographie abdominale (\pm TDM), scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 8 % des patientes. - Découverte de métastases à distance chez 10 % des patientes. - Modification du stade clinique pour 18 % des patientes. - Modification de la prise en charge thérapeutique pour 13 % des patientes.
[HEUSNER2008]	R	Cancer du sein non inflammatoire classé T1, T2 ou T3	40	IRM du sein, échographie axillaire, radiographie thoracique, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 7,5 % des patientes. - Découverte de métastases à distance chez 7,5 % des patientes. - Modification de la prise en charge thérapeutique pour 12,5 % des patientes.
[FUSTER2008]	P	cancer du sein large (≥ 3 cm), non inflammatoire	60	IRM du sein, TDM thoracique, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité et spécificité pour détecter l'envahissement axillaire = 70 % et 100 % respectivement - Sensibilité et spécificité pour détecter des métastases à distance = 100 % et 98 % (vs 60 % et 83 % pour l'imagerie conventionnelle). - Modification du stade pour 42 % des patientes.
[YANG2008]	R	Cancer du sein inflammatoire	24	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 25 % des patientes. - Découverte de métastases à distance chez 38 % des patientes.
[CARKACI2009]	R	Cancer du sein inflammatoire	41	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie de thorax, TDM thoracique et abdominal, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de métastases ganglionnaires sus claviculaire chez 15 % des patientes. - Découverte de métastases ganglionnaires de la chaîne mammaire interne chez 22 % des patientes. - Découverte de métastases à distance chez 17 % des patientes.
[ALBERINI2009]	P	Cancer du sein inflammatoire	59	Radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse et imagerie conventionnelle guidée par l'examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 56 % des patientes. - Découverte de métastases à distance chez 31 % des patientes.
[SEGAERT2010]	R	Cancer du sein de stade IIB-III	70	Radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité et spécificité pour détecter l'envahissement axillaire = 62,5 % et 100 % (vs 87,5 % et 100 % pour l'imagerie conventionnelle). - Sensibilité pour détecter l'envahissement de la chaîne mammaire interne = 100 %. - Découverte de métastases à distance chez 7 patientes, malgré un bilan d'imagerie conventionnelle normal.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Cancers du sein

Référence	Type d'étude	Critères d'inclusion	Nb de patientes	Imagerie conventionnelle effectuée	Résultats de la TEP-TDM
[AUKEMA2010]	P	Cancer du sein de stade II-III	60	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de métastases ganglionnaires extra-axillaires chez 17 % des patientes. - Modification du stade clinique pour 17 % des patientes. - Modification de la prise en charge thérapeutique pour 12 % des patientes.
[KOOLEN2012]	P	Cancer du sein de stade II-III	154	Radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de métastases à distance chez 13 % des patientes. - Modification de la prise en charge thérapeutique pour 8 % des patientes.
[GROHEUX2012]	P	Cancer du sein de stade II-III	254	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein et imagerie conventionnelle guidée par l'examen clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Modification du stade clinique pour 30 % des patientes. - Découverte de métastases à distance pour 2 % des stades IIA, 11 % des stades IIB, 17 % des stades IIIA, 36 % des stades IIIB, et 47 % des stades IIIC. - La présence de métastases à distance est un facteur indépendant de survie.
[COCHET2014]	P	Cancer du sein de taille ≥ 2 cm	142	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse \pm TDM thoracique et/ou abdominal	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du stade (up-staged) pour 30 % des patientes (8 % en stade IV). - Diminution du stade (down-staged) pour 16 % des patientes. - Modification de la prise en charge thérapeutique pour 13 % des patientes. - Valeur pronostique supérieure à l'imagerie conventionnelle ($p < 0,0001$).
[GROHEUX2013]	P	Cancer du sein localement avancé et inflammatoire	117	Radiographie de thorax \pm TDM thoracique, échographie abdominale \pm TDM abdomino-pelvien, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> - A l'exception des métastases parenchymateuses pulmonaires, la TEP-TDM est plus performante que l'imagerie conventionnelle pour la détection des métastases osseuses, des métastases pleurales, des ganglions à distances et des lésions hépatiques.
[JEONG2014]	R	Cancer du sein sans envahissement des ganglions axillaires à l'examen clinique	178	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie de thorax, échographie abdominale	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de ganglions extra-axillaires chez 1 % des patientes. - Modification de la prise en charge thérapeutique chez 4 % des patientes.
[RIEDL2014]	R	Patientes de moins de 40 ans et présentant un cancer du sein de stade I-IIIC	134	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de ganglions extra-axillaires chez 11 % des patientes. - Découverte de métastases à distance chez 15% des patientes. - Découverte de métastases à distance pour 5 % des stades I + IIA, 17 % du stade IIB, 31 % du stade IIIA, 50 % des stades IIIB + IIIC.
[KRAMMER2015]	P	Cancer du sein avec $T \geq T2$ ou envahissement ganglionnaire axillaire	101	Mammographie, échographie du sein et du creux axillaire, IRM du sein, radiographie de thorax, échographie abdominale, scintigraphie osseuse	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du stade N ou M chez 19 % des patientes. - Modification de la prise en charge thérapeutique chez 11 % des patientes.

Cancers du sein

Référence	Type d'étude	Critères d'inclusion	Nb de patientes	Imagerie conventionnelle effectuée	Résultats de la TEP-TDM
[ULANER2016]	R	Patientes présentant un cancer du sein de stade I-IIIC et de phénotype triple négatif	232	L'objectif de cette étude n'est pas de comparer les performances de la TEP à l'imagerie conventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Découverte de métastases à distance pour 30 patientes (13 %): 0/23 stade I, 4/82 (5 %) stade IIA, 13/87 (15 %) stade IIB, 4/23 (17 %) stade IIIA, 8/14 (57 %) stade IIIB, et 1/3 (33 %) stade IIIC. - En cas de stade IIB, la découverte de métastases entraînait une survie significativement plus courte par rapport aux patientes sans métastases (survie à 3 ans de 0,33 vs 0,97, p < 0,0001).
[LEBON2017]	R	Patientes ayant un cancer du sein de stade I-III (107 patientes de moins de 40 ans et 107 patientes de plus de 40 ans)	214	L'objectif de cette étude n'est pas de comparer les performances de la TEP à l'imagerie conventionnelle mais d'évaluer les performances de la TEP en fonction de l'âge des patientes	<ul style="list-style-type: none"> - Le taux de découverte de métastases à distance n'était pas différent entre les femmes de moins de 40 ans et celles de plus de 40 ans (21 % et 22 % respectivement ; p = 1). - Dans l'effectif global, le taux de découverte de métastases à distance était de 8 % en cas de stade I, 11 % en cas de stade IIA, 15 % en cas de stade IIB, et 44 % en cas de stade III.
[ULANER2017]	R	Patientes présentant un cancer du sein de stade I-IIIC et de phénotype RO+ et HER2+	483 (238 RO+/HER2- et 245 HER2+)	L'objectif de cette étude n'est pas de comparer les performances de la TEP à l'imagerie conventionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Concernant les 238 patientes RO+/HER2-, découverte de métastases à distance pour 3/71 (4 %) stade IIA, 13/95 (14 %) stade IIB, et 15/57 (26 %) stade III. - Concernant les 245 patientes HER2+, découverte de métastases à distance pour 3/72 (4 %) stade IIA, 13/93 (14 %) stade IIB, et 13/59 (22 %) stade III. - Le taux global de découverte de métastases à distance en cas de stade IIB est 14 %, ce qui est comparable au taux préalablement observé en cas de cancer triple négatif.

R: rétrospective ; P: prospective ; IRM: imagerie par résonance magnétique

Impact des caractéristiques biologiques de la tumeur sur le bilan d'extension effectué par la TEP-TDM au FDG

Comme discuté précédemment, outre la petite taille tumorale, les principaux facteurs limitant l'imagerie du cancer du sein sont le bas grade, la faible prolifération, la forte expression des récepteurs hormonaux (notamment le phénotype luminal-A) et le type histologique lobulaire [GROHEUX2011].

Dans un groupe de 254 patientes, Groheux *et al.* ont cherché à déterminer si le nombre de métastases détectées à l'aide de la TEP-TDM différait selon le grade et le phénotype de la tumeur primitive [GROHEUX2012]. Les métastases ganglionnaires extra-axillaires étaient plus nombreuses en cas de tumeur de grade 3 qu'en cas de tumeur de bas grade ($p = 0,004$) et pour les tumeurs triple-négatives ou HER2+ comparativement aux tumeurs RO+/HER2- ($p = 0,01$). Le nombre de métastases à distance n'était pas lié au grade ou au phénotype tumoral, ce résultat ayant également été observé par d'autres travaux [RIEDL2014, ULANER2017]. Dans l'étude de Groheux *et al.*, la topographie des lésions différait selon le phénotype ; les tumeurs triple négatives et HER2+ présentaient plus de métastases extra-squelettiques que les tumeurs RO+/HER2-. Par ailleurs, deux études de l'équipe du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) ont montré des performances limitées de la TEP au FDG pour le bilan des cancers de forme histologique lobulaire, l'analyse des images TDM de l'examen TEP-TDM pouvant aider à détecter des lésions fixant peu ou pas le FDG [DASHEVSKY2015, HOGAN2015]. Parmi 146 patientes atteintes d'un carcinome lobulaire infiltrant (CLI), la TEP-TDM a révélé des métastases à distance (confirmées par biopsie) pour 12 femmes (8 %) : 0 sur 8 en cas de stade I initialement, 2 sur 50 (4 %) en cas de stade II et 10 sur 88 (11 %) en cas de stade III [HOGAN2015]. Pour 3 des 12 patientes, les métastases ne fixaient pas le FDG et elles étaient mises en évidence uniquement par la composante TDM de l'imagerie hybride TEP-TDM [HOGAN2015]. Dans une cohorte comparative de 89 femmes présentant un carcinome canalaire infiltrant (CCI) de stade III, la TEP-TDM permettait la détection de métastases chez 22 % (20/89) des patientes. Toutes les métastases étaient avides de FDG. Chez les patientes de stade III, le risque relatif de détection de métastases par la TEP-TDM, était 1,98 fois plus élevé en cas de CCI qu'en cas de CLI (IC95 % = 0,98-3,98 ; $p = 0,049$) [HOGAN2015]. En comptabilisant uniquement les lésions fixant le FDG, le risque relatif de détection de métastases avides de FDG par la TEP-TDM, était 2,82 fois plus élevé en cas de CCI qu'en cas de CLI (IC95 % = 1,26-6,34 ; $p = 0,007$) [HOGAN2015].

Place de la TEP-TDM au FDG dans le bilan d'extension selon le stade clinique du cancer du sein

Les patientes présentant une petite tumeur ≤ 2 cm (T1 de la classification TNM) sont traitées par une chirurgie première associée à l'étude du ganglion sentinelle. La TEP a une résolution spatiale limitée (aux alentours de 5-6 mm) et ses performances sont inférieures à la technique du ganglion sentinelle [COOPER2011]. Par ailleurs, les métastases à distance identifiables en imagerie sont quasiment inexistantes en cas de maladie T1N0 (stade I de l'AJCC). Pour les patientes traitées pour un cancer de stade I, le bilan d'extension risquerait de retarder la prise en charge thérapeutique et/ou d'engendrer une angoisse inutile. Dans une étude multicentrique de 325 femmes atteintes d'un cancer du sein opérable, la TEP au FDG (sans composante TDM) faisait suspecter des métastases à

Cancers du sein

distance chez 13 patientes ; seulement 3 (0,9 %) étaient confirmées comme une maladie métastatique et 10 (3,0 %) correspondaient à des faux positifs [PRITCHARD2012].

Entre le cancer du sein localement avancé et la maladie T1N0, on retrouve différents stades de risque intermédiaire (stades IIA, IIB et atteinte T3N1 du stade IIIA). Pour la plupart de ces patientes, le traitement commence par une chimiothérapie néoadjuvante afin d'augmenter les chances de chirurgie mammaire conservatrice.

Chez 254 patientes atteintes d'un cancer du sein > 2 cm, Groheux *et al.* ont évalué la place de la TEP-TDM dans chacun des sous-groupes suivants : stade IIA, IIB, IIIA, IIIB, et IIIC (le stade clinique initial ayant été déterminé par l'examen clinique, la mammographie, l'IRM du sein, et l'échographie loco-régionale) [GROHEUX2012]. La TEP-TDM a entraîné une modification de la stadification chez 77 des 254 patientes (30,3 %). Elle a montré des adénopathies N3 insoupçonnées (sous ou sus-claviculaires ou mammaires internes) chez 40 femmes et des métastases à distance chez 53 [GROHEUX2012]. Des métastases à distance ont été détectées chez 2,3 % (1/44) des patientes avec un cancer de stade clinique IIA, chez 10,7 % (6/56) en cas de stade IIB, 17,5 % (11/63) en cas de stade IIIA, 36,5 % (27/74) en cas de stade IIIB et chez 47,1 % (8/17) des patientes avec un cancer de stade IIIC. Le stade IIIA est hétérogène. Le taux de métastases occultes en cas de cancer T3N1 (patientes opérables d'emblée du groupe IIIA) était similaire au stade IIB (T2N1/T3N0). Le nombre de patientes métastatiques était beaucoup plus élevé en cas de maladie N2, proche de celui constaté pour le stade IIIB [GROHEUX2012]. Plusieurs autres études (dont une incluant uniquement des femmes de moins de 40 ans) ont également montré que la TEP-TDM apporte un gain diagnostique significatif chez des patientes traitées pour un cancer du sein de stade clinique IIB [SEGAERT2010, RIEDL2014, ULANER1017, ULANER2016]. C'est le cas aussi de l'étude rétrospective de Lebon *et al.*, avec 15 % de métastases détectées par TEP AU FDG chez les patientes de stade IIB, mais qui trouve cependant un pourcentage non négligeable de métastases chez les patientes de stade IIA (11 %) [LEBON2017].

Dans l'étude de Groheux *et al.*, le stade IIA était essentiellement représenté par des tumeurs classées T2N0. La TEP a montré des foyers pathologiques chez 4,5 % des femmes (2,3 % de métastases à distance et 2,3 % d'adénopathies extra-axillaires). Des études plus larges dans lesquelles les performances de la TEP seraient examinées dans des sous-catégories de patientes atteintes de maladie T2N0, telles que celles avec des grandes tumeurs (> 3 cm) seraient utiles. Par ailleurs, les patientes atteintes d'une maladie T2N0 sont souvent traitées par une chimiothérapie néoadjuvante, et dans ce cas la TEP pré-thérapeutique pourrait être utilisée pour réaliser l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique.

❖ Conclusions et niveaux de preuve

À l'exception du cerveau, la TEP-TDM au FDG permet d'analyser l'ensemble des organes en une seule exploration, avec des performances supérieures à l'imagerie conventionnelle (TDM thoracique et abdomino-pelvienne, échographie hépatique, scintigraphie osseuse) (niveau de preuve B1).

La TEP-TDM au FDG est utile pour le bilan d'extension initial du cancer du sein, quelle que soit la nature phénotypique de la tumeur primitive (triple négative, lumineuse ou HER2+) et quel que soit son grade (niveau de preuve B2). La TEP-TDM semble plus performante pour effectuer le bilan d'extension d'une tumeur d'histologie de type canalaire infiltrant (à présent dénommé carcinome

infiltrant de type non spécifique) que pour effectuer le bilan d'extension d'une tumeur d'histologie de type lobulaire infiltrant (niveau de preuve B2).

A l'heure actuelle, il semble utile de réaliser un bilan d'extension chez toute patiente à partir du stade clinique IIB (niveau de preuve B1). La TEP-TDM est potentiellement utile pour le bilan d'extension initial chez les femmes ayant un cancer du sein de stade clinique IIA (T1N1 ou T2N0) mais les données sont, à ce jour, insuffisantes pour la recommander systématiquement pour ce sous-groupe (niveau de preuve C). Dans le cadre des tumeurs mammaires cliniquement de stade I (T1N0), la TEP-TDM au FDG ne présente pas de valeur ajoutée suffisante pour le bilan d'extension pré-thérapeutique de la maladie (niveau de preuve A).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension des tumeurs mammaires cliniquement de stade \geq IIB de préférence avant chirurgie.

La TEP au FDG peut être proposée pour le bilan d'extension des tumeurs mammaires cliniquement de stade IIA (T1N1 ou T2N0) de préférence avant chirurgie.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour le bilan d'extension des tumeurs mammaires cliniquement de stade I (T1N0).

4.10.8. Valeur pronostique

❖ Synthèse des données de la littérature

Dans l'étude de Groheux *et al.*, parmi 189 patientes ayant un cancer du sein de stade clinique initial IIB ou supérieur, la survie spécifique était significativement plus courte pour les 47 patientes classées M1 par la TEP comparativement aux patientes initialement non métastatiques (survie spécifique à 3 ans de 57 % vs 88 % ($p < 0,001$) [GROHEUX2012]. De même, pour les patientes initialement de stade IIB ou supérieur, dans les études d'Ulaner *et al.* [ULANER2017, ULANER2016], la survie des patientes était plus courte en cas de découverte de métastases à distance en TEP-TDM, quel que soit le phénotype de la tumeur primitive (Tableau 32). Les publications de Cochet *et al.* [COCHET2014] et de Garcia-Vicente *et al.* [GARCIAVICENTE2015] ont également souligné la valeur pronostique de la TEP au FDG pré-thérapeutique, avec une meilleure survie chez les patientes classées M. Ces études corroborent la valeur de la TEP-TDM dans le bilan d'extension.

Par ailleurs, plusieurs études ont suggéré que la valeur de la SUV_{max} de la tumeur primitive pourrait être prédictive de la survie [UEMATSU2009, ALBERINI2009, GARCIAVICENTE2015, INOUE2004, OSHIDA1998, GROHEUX2015, NAKAJO2010]. Dans l'étude d'Inoue *et al.*, parmi 81 femmes ayant un cancer du sein de phénotype variable, la survie était plus courte en cas de SUV tumorale supérieure à 4 (taux de survie sans récidive à 5 ans : 75,0 % vs 95,1 %, en cas de $SUV_{max} < 4$; $p = 0,011$) [INOUE2004]. D'autres études, incluant des tumeurs avec des phénotypes variés, ont montré des résultats similaires, avec des valeurs seuils de SUV_{max} différentes. Plusieurs études récentes ont évalué la valeur pronostique de la SUV_{max} initiale dans des sous-groupes spécifiques de cancer du

Cancers du sein

sein. Garcia Vicente *et al.* ont observé que la valeur de la SUV_{max} initiale était prédictive de la survie en cas de tumeur RO+/HER2- ou HER2+ mais pas en cas de tumeur triple négative [GARCIAVICENTE2015]. Trois autres études ont montré que les patientes avec une tumeur de phénotype RO+/HER2- avaient un moins bon pronostic en cas de SUV initiale élevée [HUMBERT2014, GROHEUX2015, AOGI2015].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La découverte de métastases à distance en TEP-TDM est associée à une survie écourtée, (niveau de preuve B1).

Une fixation intense du FDG par la tumeur primitive (valeur élevée de la SUV) est associée à une survie plus courte (niveau de preuve B2). Cependant, les données actuelles concernant la valeur pronostique de la captation tumorale du FDG par la tumeur primitive restent insuffisantes et ne permettent pas d'utiliser cette information pour modifier la prise en charge thérapeutique (par exemple administration ou non d'une chimiothérapie adjuvante) (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

L'utilisation de paramètres quantitatifs de fixation du FDG par la tumeur n'est pas actuellement recommandée pour une évaluation pronostique dans le but d'orienter les traitements ultérieurs.

4.10.9. Diagnostic de la récidive et bilan d'une récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Une récidive de cancer du sein peut être suspectée en raison de symptômes cliniques et/ou lors d'un examen radiologique et/ou devant l'augmentation de marqueurs tumoraux (le CA15.3 et/ou l'ACE). Dans de nombreuses études, la TEP-TDM a montré des performances élevées pour détecter la récidive [FUEGER2005, RADAN2006, HAUG2007, VEITHAIBACH2007, SCHMIDT2008, DIRISAMER2010, AUKEEMA2010A, GRASSETTO2011, EVANGELISTA2011, CHAMPION2011, MANOHAR2012, CHANG2014, COCHET2014A, DIGIOIA2015]. L'examen TEP-TDM au FDG semble être plus performant que l'imagerie conventionnelle [FUEGER2005, RADAN2006, HAUG2007, VEITHAIBACH2007, SCHMIDT2008, DIRISAMER2010, AUKEEMA2010A, GRASSETTO2011, EVANGELISTA2011, CHAMPION2011]. Le Tableau 33 montre les résultats des principales études. Ces études ont certaines limites :

- elles sont presque toutes rétrospectives ;
- la TEP-TDM a parfois été comparée à sa propre composante TDM, la TDM étant alors le plus souvent réalisée à faible dose, en respiration libre et sans injection de produit de contraste.

Globalement, la sensibilité de la TEP-TDM au FDG variait entre 81 % et 97 %, la spécificité entre 52 % et 100 %, et l'exactitude diagnostique entre 60 % et 96 %. L'exactitude était particulièrement élevée (96 %) dans l'étude de Dirisamer *et al.* [DIRISAMER2010]. Dans cette étude, la composante TDM de la

Cancers du sein

TEP-TDM était réalisée avec un TDM multi-détecteur à dose diagnostique (140 kV et 120 mA) et après l'injection de 100 mL de produit de contraste iodé.

Deux méta-analyses sur la détection des récidives du cancer du sein ont été publiées en 2010 [PAN2010, PENNANT2010]. Ces méta-analyses regroupaient des études effectuées à l'aide de la TEP seule et d'autres à l'aide d'instruments hybrides TEP-TDM. Dans la première méta-analyse, l'IRM et la TEP (et/ou la TEP-TDM) étaient plus efficaces que l'échographie et la TDM [PAN2010]. Aucune différence n'a été observée entre l'IRM et la TEP, mais la TEP et la TEP-TDM n'ont pas été séparées dans cette analyse [PAN2010]. Dans la seconde méta-analyse, les modalités TEP et TEP-TDM ont été évaluées séparément [PENNANT2010]. L'imagerie hybride TEP-TDM avait une sensibilité significativement plus élevée que la TDM mais la différence en termes de spécificité n'était pas significative. La TEP-TDM avait également une sensibilité plus élevée que la TEP seule, sans différence significative en ce qui concerne la spécificité [PENNANT2010]. Aucune différence significative n'a été notée entre la TEP-TDM et l'IRM (pour la sensibilité et pour la spécificité) mais seule l'étude de Schmidt *et al.* était prise en compte pour cette analyse [SCHMIDT2008].

La TEP-TDM est efficace pour détecter les métastases à distance et également pour montrer les rechutes loco-régionales, en particulier au niveau de la paroi thoracique, du creux axillaire et au sein des aires ganglionnaires extra-axillaires. L'imagerie TEP peut aider à différencier une plexite radique d'une récidive loco-régionale [ROSEN2007, EUBANK2004]. Plusieurs études ont montré que la TEP-TDM était plus efficace que la TDM ou l'IRM pour détecter les récidives ganglionnaires [AUKEMA2010, SCHMIDT2008, DIRISAMER2010]. Dans l'étude de Schmidt *et al.*, la TEP-TDM était plus sensible que l'IRM corps entier pour détecter une atteinte des ganglions lymphatiques ; cependant, l'IRM corps entier était un peu plus sensible pour la détection des métastases à distance [SCHMIDT2008].

Dans le cas des patientes asymptomatiques ayant des marqueurs tumoraux en augmentation et avec une imagerie conventionnelle négative, la TEP-TDM a permis, dans plusieurs études, de mettre en évidence la récurrence plus précocement que les méthodes d'imagerie traditionnelles [GRASSETTO2011, EVANGELISTA2011, CHAMPION2011, DIGIOIA2015, EVANGELISTA2012]. Dans l'étude de Grassetto *et al.*, 89 patientes traitées pour un cancer du sein avaient un marqueur tumoral qui augmentait alors que l'imagerie conventionnelle (la mammographie, la TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste, l'échographie abdominale, et la scintigraphie osseuse) était négative. La TEP-TDM a montré une récidive chez 40 patientes (45 %), 23 femmes présentant une lésion isolée. Pour 7 de ces 23 patientes (30 %), une rémission de la maladie d'une durée supérieure à 1 an a pu être obtenue [GRASSETTO2011]. Dans une méta-analyse reprenant 13 études évaluant les performances de la TEP pour rechercher une récidive en cas d'augmentation des marqueurs tumoraux, la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique de la TEP étaient respectivement de 87,8 %, 69,3 % et 82,8 % [EVANGELISTA2012]. Notons, qu'en cas de suspicion clinique, la TEP-TDM peut également montrer une récidive même en cas de marqueurs tumoraux négatifs [GROHEUX2015A].

Lorsque la récidive du cancer du sein est documentée ou soupçonnée par un examen d'imagerie conventionnelle, la TEP-TDM conserve un rôle important, en précisant le caractère isolé ou non de la récurrence. Réaliser une TEP-TDM au FDG pour effectuer le bilan d'une récidive connue a une

Cancers du sein

influence majeure sur la prise en charge de la patiente, avec une modification du schéma thérapeutique dans près de la moitié des cas [RADAN2006, AUKEMA2010A, GRASSETTO2011, CHAMPION2011, CHANG2014, COCHET2014A]. Parmi 56 patientes qui étaient admissibles à une chirurgie curative pour une récidive locale, la TEP-TDM a montré des lésions à distance, non détectées par l'imagerie conventionnelle, chez 25 femmes (45 %) [AUKEMA2010A]. Par rapport aux méthodes d'imagerie conventionnelle, la TEP-TDM a fourni une meilleure stratification pronostique en identifiant les patientes avec une récidive locorégionale isolée et celles ayant des métastases à distance [EVANGELISTA2011, COCHET2014ADIDIOIA2015].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG est plus performante que l'imagerie conventionnelle pour la recherche de récidive loco-régionale ou à distance d'un cancer du sein, que celle-ci soit suspectée par l'examen clinique, par le bilan d'imagerie conventionnelle ou par l'élévation d'un marqueur tumoral (CA15.3 ou ACE) (niveau de preuve A).

La TEP au FDG est performante pour rechercher une récidive suspectée d'un cancer du sein, même en cas de normalité des marqueurs tumoraux (CA15.3 ou ACE) (niveau de preuve B2).

La TEP au FDG est performante pour effectuer le bilan global d'une récidive connue d'un cancer du sein (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récidive et pour le bilan de stadiation d'une récidive avérée d'un cancer du sein.

4.10.10. Surveillance

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Les études ayant évalué la TEP-TDM pour la surveillance systématique du cancer du sein sont très limitées en nombre (Tableau 33). Chang *et al.* ont observé une modification thérapeutique pour 10 % des patientes bénéficiant d'une TEP-TDM dans le cadre de la surveillance systématique, sans signe clinique de rechute [CHANG2014]. Dans une étude de Groheux *et al.* regroupant 51 patientes traitées pour un cancer du sein triple négatif et n'ayant pas obtenu de réponse pathologique complète après une chimiothérapie néoadjuvante, la TEP-TDM a montré une récidive précoce chez 21 femmes [GROHEUX2015A]. Pour 19 femmes (90 %), la récidive survenait durant les trois premières années de suivi. Des études multicentriques et randomisées seraient utiles pour mieux évaluer le rôle potentiel de la TEP-TDM dans cette indication, notamment pour des sous-groupes de patientes présentant un risque élevé de rechute précoce. En raison de l'anxiété suscitée par un examen faussement positif et du coût de l'examen au FDG, la TEP-TDM systématique dans le cadre de la surveillance du cancer du sein n'a actuellement pas sa place. De plus, il n'a pas été démontré que la mise en évidence fortuite de métastases asymptomatiques avait une influence sur la survie.

Cancers du sein

Tableau 33 : Principales études évaluant la TEP-TDM au FDG pour rechercher ou confirmer une récidive d'un cancer du sein

Référence	Type	Nb	Indication de la TEP-TDM	Autres modalités diagnostiques	Performances diagnostiques (%)	Modification thérapeutique (%)
[FUEGER2005]	R	58	Examen clinique suspect, imagerie suspecte ou élévation des marqueurs tumoraux	TEP seule	- TEP-TDM : Se = 94 ,Sp = 84, Ex = 90	-
[RADAN2006]	R	46	Élévation des marqueurs tumoraux	TDM inj (n = 37)	- TEP-TDM: Se = 90, Sp = 71, Ex = 83 - TDM inj: Se = 70, Sp = 47, Ex = 59	51
[HAUG2007]	np	34	Élévation des marqueurs tumoraux	La TEP-TDM a été comparée à sa composante TEP seule et à sa composante TDM seule	- TEP-TDM : Se = 96, Sp = 89	-
[VEITHAIBACH2007]	R	44	Élévation des marqueurs tumoraux (n = 15) ; examen clinique et/ou imagerie suspects (n = 29)	La TEP-TDM a été comparée à sa composante TEP seule et à sa composante TDM seule	- TEP-TDM : Se = np, Sp = np, Ex = 91	-
[SCHMIDT2008]	R	33	Examen clinique suspect (n = 9), imagerie suspecte (n = 14) ou élévation des marqueurs tumoraux (n = 10)	IRM 1,5 Tesla (n = 23) ou 3 Tesla (n = 10)	- TEP-TDM : Se = 91, Sp = 90, Ex = 91 - IRM CE : Se = 93, Sp = 86, Ex = 91	-
[DIRISAMER2010]	R	42	Élévation des marqueurs tumoraux (n = 32), examen clinique suspect (n = 16) et/ou imagerie suspecte (n = 48)	La TEP-TDM avec injection d'iode a été comparée à sa composante TEP seule et à sa composante TDM seule	- TEP-TDM inj : Se = 93, Sp = 100, Ex = 96 - TEP : Se = 84, Sp = 100, Ex = 85 - TDM inj : Se = 66, Sp = 92, Ex = 73	-
[AUKEEMA2010A]	R	56	Confirmation d'une récidive loco-régionale	IRM, TDM ou radiographie, échographie hépatique, scintigraphie osseuse	- TEP-TDM : Se = 97, Sp = 92, Ex = 95	48
[GRASSETTO2011]	R	89	Élévation des marqueurs tumoraux	Mammographie, TDM inj thoracique et abdominal, échographie abdominale et scintigraphie osseuse	- TEP-TDM : Se = np, Sp = np, Ex = np	45
[EVANGELISTA2011]	R	111	Examen clinique suspect (n = 26) ou imagerie suspecte (n = 85)	TDM, CA15.3	- TEP-TDM : Se = 81, Sp = 52, Ex = 60 - Imagerie conventionnelle : Se = 72, Sp = 37, Ex = 47 - CA15.3 : Se = 50, Sp = 69, Ex = 64	56
[CHAMPION2011]	R	228	Élévation des marqueurs tumoraux	Radiographie thoracique, échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse (n = 67)	- TEP-TDM : Se = 94, Sp = 85, Ex = 92 - Imagerie conventionnelle : Se = 33, Sp = 100, Ex = 48	54
[CHANG2014]	R	140	Suspicion de récidive (n = 71) ou surveillance (n = 69)	-	- Suspicion de récidive : Se = 88, Sp = 87, Ex = 87 - Surveillance : Se = 78, Sp = 92, Ex = 90	49 (suspicion de récidive) 10 (surveillance)
[COCHET2014A]	R	63	Suspicion de récidive (n = 58) ou surveillance (n = 5)	TDM ou radiographie thoracique, ou IRM ou TDM ou échographie abdomino-pelvienne, scintigraphie osseuse	- TEP-TDM : VPP = 95, VPN = 86 - Imagerie conventionnelle : VPP = 70, VPN = 54	57
[DIGIOIA2015]	P	44	Élévation des marqueurs tumoraux	IRM CE 1.5 Tesla (n = 43)	L'IRM CE et/ou la TEP-TDM détectent des métastases chez 28 patientes (64 %)	-

Cancers du sein

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; Ex : exactitude ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; R : rétrospective ; P : prospective ; TDM inj : TDM avec injection d'iode ; IRM CE : imagerie par résonnance magnétique du corps entier ; np : non précisé

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Les performances de la TEP-TDM au FDG sont insuffisantes dans le cadre de la surveillance systématique du cancer du sein (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandation*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour la surveillance systématique des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein.

4.10.11. Évaluation de la réponse thérapeutique

❖ *Chimiothérapie néoadjuvante*

Synthèse des données de la littérature

La chimiothérapie néoadjuvante (CNA) augmente les chances d'effectuer un traitement chirurgical en cas de maladie initialement inopérable et elle permet d'accroître le taux de chirurgie mammaire conservatrice [FISHER1998, RASTOGI2008]. Elle fournit des informations précieuses sur la chimiosensibilité de la tumeur et sur le pronostic des patientes [CORTAZAR2014]. La réponse pathologique complète (pCR) en fin de CNA est associée à une meilleure survie, notamment en cas de cancer du sein agressif [CORTAZAR2014].

Plusieurs études ont montré que la TEP est peu sensible en fin de traitement pour mettre en évidence le tissu tumoral résiduel [BURCOMBE2002, DOSESCHWARZ2010]. L'IRM est plus performante que la TEP [DOSESCHWARZ2010]. Par contre, de nombreuses études ont mis en évidence une corrélation entre les modifications précoces (après une ou deux cures de chimiothérapie) de la captation du FDG par la tumeur et la réponse pathologique finale sur pièce opératoire [SMITH2000, SCHELLING2000, ROUSSEAU2006, BERRIORIEDINGER2007, MCDERMOTT2007, DUNNWALD2008, SCHWARZDOSE2009, KUMAR2009, DUCH2009, MARTONI2010, SCHNEIDERKOLSKY2010, KEAM2011, KOLESNIKOVGAUTHIER2012, TATEISHI2012, ANDRADE2013]. La TEP pourrait donc théoriquement être utilisée pour modifier précocement le traitement néoadjuvant en cas d'inefficacité, notamment au sein d'essais thérapeutiques [GROHEUX2014, HINDIE2015].

Le Tableau 34 montre les principales études ayant évalué la place de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique, sans tenir compte du phénotype tumoral. Quatre méta-analyses, regroupant 920 [WANG2012], 781 [CHENG2012], 745 [MGHANGA2013] et 1 119 patientes [TIAN2017] ont été publiées. La sensibilité et la spécificité de la TEP étaient respectivement de 84 % et 66 % dans la première [WANG2012], 84 % et 71 % dans la seconde [CHENG2012], 80,5 % et 79 % dans la troisième [MGHANGA2013] et 81,9 % et 79,3 % dans la dernière méta-analyse [TIAN2017]. La sensibilité était donc globalement de l'ordre de 80-84 % et la spécificité un peu moins élevée. Une cinquième méta-analyse, comparant la TEP à l'IRM pour prédire la réponse histologique complète chez des patientes traitées par chimiothérapie néoadjuvante, a montré que la TEP était plus sensible

et l'IRM plus spécifique [LIU2016]. Globalement, ces méta-analyses ont par ailleurs souligné qu'il existait de grandes disparités entre les différentes études : différences de populations étudiées, différences méthodologiques dans la date de la TEP d'évaluation (à 1, 2, ou 3 cycles), dans le choix du paramètre de quantification (SUV_{max} , SUV_{moyen} , flux sanguin [DUNNWALD2008, MANKOFF2003, COCHET212], paramètres TEP basés sur le volume métabolique [TATEISHI2012, HATT2013]...), dans le site de mesure de la SUV (tumeur primitive uniquement ou prenant en compte les ganglions axillaires) et dans la définition des critères de réponse pathologique.

Dans la plupart des études, une valeur seuil de diminution de la SUV_{max} (ΔSUV_{max}) de la tumeur primitive a été proposée pour discriminer les répondeuses métaboliques (diminution de la SUV supérieure au seuil) des non-répondeuses. Le seuil permettant de prédire au mieux la réponse pathologique finale a le plus souvent été déterminé à partir des courbes ROC. Il varie selon les études (Tableau 34). Par exemple, Rousseau *et al.* ont observé comme seuil optimal, pour différencier les répondeuses des non-répondeuses, une diminution de la SUV_{max} d'au moins 40 % après deux cures [ROUSSEAU2006]. Deux autres équipes ont observé une valeur optimale de 55 % après deux cures [SCHELLING2000, SCHWARZDOSE2009]. Berriolo-Riedinger *et al.* ont proposé un seuil de 60 % après une cure de CNA [BERRIOLORIEDINGER2007].

Plusieurs facteurs pourraient expliquer la disparité des seuils proposés dans les études. Tout d'abord, la définition pathologique des répondeuses différait. Dans l'étude de Rousseau *et al.*, les répondeuses étaient définies comme les patientes ayant une régression tumorale d'au moins 50 % (Sataloff TA et TB) [ROUSSEAU2006]. Schwarz-Dose *et al.* [SCHWARZDOSE2009] ont cherché à prédire une réponse pathologique plus importante (l'absence totale de tumeur invasive ou seulement quelques petits résidus tumoraux microscopiques). Cela pourrait expliquer que la valeur du seuil optimal de baisse de la SUV_{max} après deux cycles était plus élevée dans l'étude allemande que dans l'étude française (55 % pour Schwarz-Dose *et al.*, vs 40 % pour Rousseau *et al.*).

Un autre facteur ayant une influence sur le seuil du ΔSUV_{max} est la date de la TEP d'évaluation. Pour permettre l'adaptation thérapeutique, l'évaluation doit se faire précocement mais la date optimale n'a pas été clairement définie. Dans l'étude de Rousseau *et al.* [ROUSSEAU2006], la meilleure prédiction était mesurée après deux cycles de chimiothérapie alors que dans l'étude de Schwarz-Dose *et al.* [SCHWARZDOSE2009], les résultats étaient comparables, que la TEP soit réalisée après le premier cycle ou après le deuxième cycle.

Le phénotype tumoral et le traitement utilisé sont également des éléments fondamentaux à prendre en considération. Les tumeurs triple-négatives sont plus fixantes que les autres [WALTER2003]. Par ailleurs, Groheux *et al.* ont observé que la fixation initiale n'avait pas la même signification selon les phénotypes [GROHEUX2015B]. Le taux de réponse pathologique complète semblait plus important en cas de SUV tumorale initiale élevée pour les tumeurs triple-négatives et en cas de SUV initiale basse pour les tumeurs HER2+ [GROHEUX2015B]. Le type de traitement a aussi son importance. Pour les tumeurs triple-négatives, Groheux *et al.* ont observé que la SUV diminuait nettement plus en cas de traitement dose-dense et dose-intense qu'en cas de chimiothérapie à dose conventionnelle [GROHEUX2016]. Une étude ancillaire à l'essai NeoALTTO a montré que la SUV diminuait davantage en cas d'association lapatinib + trastuzumab qu'en cas de trastuzumab seul [GEBHART2013]. Les critères de réponse devraient donc idéalement tenir compte des caractéristiques tumorales et du

Cancers du sein

traitement utilisé. En pratique clinique, l'immunohistochimie permet de définir 3 sous-groupes de cancer du sein qui répondent à des traitements spécifiques et qui ont des taux de survie propres [GROHEUX2011B] : **(1)** les tumeurs surexprimant HER2 (qui peuvent être positives ou négatives pour les récepteurs hormonaux); **(2)** les tumeurs triple-négatives lorsque RO, RP sont négatifs, et que HER2 n'est pas surexprimé; et **(3)** les tumeurs positives aux récepteurs hormonaux (RH+) et sans surexpression de HER2.

Tableau 34 : Principales études évaluant la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante du cancer du sein, sans tenir compte du phénotype tumoral

Référence	Nb	Nb de cycles	Date de la (des) TEP(s) d'évaluation	Date optimale pour la TEP d'évaluation	Définition des répondeuses pathologiques	Le statut axillaire est-il pris en compte pour définir la réponse pathologique?	Proportion de réponses pathologiques selon la définition retenue	Proportion de réponses pathologiques complètes	Seuil optimal de diminution de la SUV pour différencier répondeuses et non répondeuses
[SMITH2000]	30	8	après 1 et 4 cycles, et avant la chirurgie	-	pCR et RP	Oui	58 %	26%	non connu
[SCHELLING2000]	22	2 à 4	après 1 et 2 cycles	après 2 cycles	pCR et pMRD	Non	17 %	12 %	55 %
[ROUSSEAU2006]	64	4 à 6	après 1, 2 et 3 cycles, et avant la chirurgie	après 2 cycles	T-A/B de Sataloff	Non	56 %	16 %	40 %
[BERRIORIEDINGER2007]	47	4 à 6	après 1 cycle	-	T-A N-A/B de Sataloff	Oui	23 %	23 %	60 %
[MCDERMOTT2007]	96	6 à 8	après 1 cycle, à mi-parcours, et avant la chirurgie	entre la fin du 1 ^{er} cycle et à mi-parcours	Grades 4 et 5 de Miller-Payne	Non	-	-	24 % après 1 cycle ; 58 % à mi-parcours
[SCHWARZDOSE2009]*	104	4 à 6	après 1 et 2 cycles	après 1 et après 2 cycles	pCR et pMRD	Non	16 %	12 %	45 % après 1 cycle et 55 % après 2 cycles
[KUMAR2009]	23	6	après 2 cycles	-	pCR ou cellules malignes < 25%	Non	65 %	-	50 % est le seul seuil testé
[DUCH2009]	50	4	après 2 cycles	-	Grades 4 et 5 de Miller-Payne	Non	22 %	16 %	40 %
[MARTONI2010]	34	6 à 8	après 2 et 4 cycles et en fin de TTT	après 2 cycles	Grades 4 et 5 de Miller-Payne	Oui	21 %	9 %	50 %

*Dans cette étude, les 24 patientes qui avaient une SUV_{max} initiale inférieure à 3 ont été exclues. TTT : traitement ; pCR : Réponse pathologique complète ; RP : Réponse Partielle ; pMRD : maladie résiduelle minimale.

Évaluation précoce de la CNA en cas de tumeur surexprimant HER2

La réponse pathologique complète étant associée à une meilleure survie, il s'agit de l'objectif à atteindre en cas de cancer HER2+. Le traitement par trastuzumab ciblant le récepteur HER2 a révolutionné le pronostic de ces patientes [BUZDAR2005, GIANNI2010]. Le Tableau 35 présente les principales études ayant évalué la valeur de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique complète chez des patientes traitées pour un cancer du sein HER2+. Humbert *et al.* ont montré que la variation de la captation du FDG (ΔSUV_{\max}) par la tumeur primitive après une première cure de docétaxel + trastuzumab était un index performant pour prédire précocement la pCR [HUMBERT2012]. Au contraire, Koolen *et al.* et Cheng *et al.* ont rapporté que la valeur prédictive de l'examen au FDG était décevante pour le sous-type HER2+ [KOOLEN2013, KOOLEN2014, CHENG2015]. En se basant sur la mesure de la SUV_{\max} résiduelle au niveau de la tumeur primitive et des ganglions axillaires, les travaux de Groheux *et al.* ont suggéré que la TEP est utile pour évaluer la réponse précoce à la CNA du cancer HER2+ [GROHEUX2013B]. Dans cette étude, la valeur brute de la SUV_{\max} mesurée après deux cycles de chimiothérapie offrait une meilleure prédition que le ΔSUV_{\max} . Dans une publication récente, Humbert *et al.* ont également observé que la valeur absolue de la SUV_{\max} (après un cycle) était plus performante pour prédire la pCR que la variation de la SUV_{\max} [HUMBERT2014A].

L'étude multicentrique française randomisée de phase 2 AVATAHER a évalué le rôle de la TEP au FDG pour moduler le traitement néoadjuvant en fonction de la réponse métabolique à une cure [COUDERT2014]. Dans cette étude, 142 patientes recevaient initialement un traitement standard associant le docétaxel au trastuzumab. Si la SUV diminuait peu ou pas, une randomisation était réalisée, le bras A recevant du bevacizumab en complément du traitement initial, alors que le bras B continuait le traitement initial. À la fin du traitement, les taux de pCR étaient respectivement de 37/69 (53,6 %) pour les patients répondeurs sur l'évaluation TEP, 21/48 (43,8 %) pour le bras A et 6/25 (24,0 %) pour le bras B. Les résultats de cette étude prospective confirment la capacité prédictive de la TEP dans le cadre des essais cliniques.

Tableau 35 : Principales études évaluant les performances de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes traitées pour un cancer du sein surexprimant HER2

Référence	Nb de patientes	Nb de cycles	Date de la TEP d'évaluation	TTT	Taux de pCR (%)	Paramètre TEP optimal	Exa (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valeur prédictive de la TEP en utilisant les ganglions lymphatiques
[GROHEUX2013B]	30	8	après 2 cycles	EC-DT	53	Valeur de la SUV résiduelle après 2 cycles ($SUV_{max} < 3$), quel que soit le site fixant le FDG (le sein ou le creux axillaire)	90	94	86	88	92	$SUV_{max} < 3$, à 2 cycles, est hautement prédictive de la pCR que la SUV soit mesurée dans la tumeur seule ou dans la tumeur + les ganglions ($p = 0,0001$ dans les 2 cas)
[GEBHART2013]*	77	18 semaines	après 2 semaines (68 patientes)	L (34 %) T (34 %) L + T (32 %)	35	ΔSUV_{max} est le seul paramètre testé (diminution de la SUV de 15 % après 2 semaines et de 25 % après 6 semaines)	NC	NC	NC	NC	NC	Un haut taux de pCR a été observé chez les répondeuses métaboliques indépendamment de la cible choisie (la tumeur primitive ou les ganglions)
			après 6 semaines (66 patientes)									
[ZUCCHINI2013]	14	4	après 2 cycles	-	29	ΔSUV_{max} (seuil de 50 %) est le seul paramètre testé	43	100	20	33	100	NC
[KOOLEN2014]	26	3	après 3 semaines (21 patientes)	PTC	67	Modification de la SUV_{max} de la cible la plus fixante initialement (soit la tumeur, soit les ganglions axillaires)	72	NC	NC	NC	NC	La prédiction est améliorée en utilisant la cible la plus fixante à chaque examen (la tumeur primitive ou les ganglions axillaires) et sa variation sous CNA
			après 8 semaines (25 patientes)		68		64	NC	NC	NC	NC	
[HUMBERT2014A]	54	6	après 1 cycle	DT	44	SUV_{max} résiduelle après 1 cycle ($SUV_{max} < 2,1$)	76	NC	NC	76	76	Absence de corrélation entre la fixation du FDG par les ganglions axillaires et la pCR
[COUDERT2014]**	94	6	après 1 cycle	DT	46	ΔSUV_{max} (le seuil optimal est - 76 % mais les résultats sont donnés pour - 70 %)	NC	NC	NC	53	75	NC

* Les patientes ont reçu 6 semaines de lapatinib (L) ou trastuzumab (T) ou la combinaison (L+T), puis 12 semaines du même traitement ciblé et associé au paclitaxel.

** 142 patientes ont été incluses ; 48 non-répondeuses métaboliques après 1 cycle ont reçu du bevacizumab en complément de la chimiothérapie. Les performances de la TEP ont été déterminées pour les 94 patientes traitées par la chimiothérapie seule.

TTT = traitement ; Exa = exactitude ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative ; NC = non connu

Traitement : EC-DT = 4 cycles d'épirubicine + cyclophosphamide suivi par 4 cycles de docétaxel + trastuzumab ; PTC = paclitaxel + trastuzumab + carboplatine ; DT = docétaxel + trastuzumab.

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES

SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Évaluation précoce de la CNA en cas de tumeur triple-négative

Le Tableau 36 présente les principales études ayant évalué la valeur de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique complète chez des patientes traitées pour un cancer du sein triple-négatif [GROHEUX2016, GROHEUX2012A, GROHEUX2014A, ZUCCHINI2013, HUMBERT2015]. Dans la publication de Groheux *et al.*, parmi 78 patientes avec un cancer triple-négatif, 23 recevaient une chimiothérapie séquentielle à dose conventionnelle (EC-D) et 55 une chimiothérapie basée sur des fortes doses de cyclophosphamide (SIM) [GROHEUX2016]. La variation de la SUV_{\max} après deux cycles de chimiothérapie néoadjuvante était fortement corrélée à la pCR. Ces patientes ont été suivies et le risque de récidive était plus important lorsque la SUV_{\max} de la tumeur primitive ne diminuait pas ou peu avec les deux premiers cycles de CNA. Les seuils optimaux de ΔSUV_{\max} après deux cycles pour prédire la réponse pathologique et la survie dépendaient du traitement. Le seuil était plus élevé en cas de chimiothérapie dose-dense et dose-intense (de l'ordre de 65 %) qu'en cas de chimiothérapie à dose conventionnelle (de l'ordre de 50 %) [GROHEUX2016].

Tableau 36 : Principales études évaluant les performances de la TEP au FDG pour prédire précocement la réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante chez des patientes traitées pour un cancer du sein triple-négatif

Etude*	Nb de patientes	Nb de cycles	Date de la TEP d'évaluation	Traitement	Taux de pCR (%)	Seuil de ΔSUV_{\max} (%)**	Exa (%)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Valeur prédictive de la TEP en utilisant les ganglions lymphatiques
[KOOLEN2014]	31	≥ 6	après 1 cycle (25 patientes)	AC (71 %); AC-CD (16 %); AC-CTC (13 %)	52	NR	76	NR	NR	NR	NR	La prédiction est améliorée en combinant la variation de la SUV_{\max} dans la tumeur primitive et dans les ganglions axillaires, en utilisant un modèle de régression logistique
			après 3 cycles (28 patientes)		50	NR	87	NR	NR	NR	NR	
[ZUCCHINI2013]	15	4	après 2 cycles	-	27	50	27	100	0	27	0	NC
[HUMBERT2015]	44	6	après 1 cycle	FEC (18 %); FEC-D (82 %)	42	50	75	74	76	70	79	NC
[GROHEUX2016]	77	8	après 2 cycles	EC-D (23 patientes)	22	50	83	100	78	56	100	La prédiction n'est pas améliorée en utilisant la cible la plus fixante à l'examen initial (soit la tumeur primitive, soit un ganglion axillaire) et sa modification sous traitement
		6	après 2 cycles	SIM (55 patientes)	44	65	78	92	68	69	91	

* En cas d'études multiples par la même équipe, nous avons présenté l'étude la plus récente.

** Seuil du ΔSUV_{\max} mesuré dans la tumeur primitive et utilisé pour différencier les répondeuses métaboliques, des non-répondeuses.

Exa = exactitude ; Se = sensibilité ; Sp = spécificité ; VPP = valeur prédictive positive ; VPN = valeur prédictive négative ; NC = Non Connus

Traitement : AC = régime dose-dense associant la doxorubicine au cyclophosphamide ; CD = capécitabine + docétaxel ; CTC = cyclophosphamide + thiotepa + carboplatine ; FEC = fluorouracile + épirubicine + cyclophosphamide ; D = docétaxel ; EC-D = épirubicine + cyclophosphamide puis docétaxel ; SIM = régime dose-dense et dose-intense associant l'épirubicine au cyclophosphamide.

Évaluation précoce de la CNA en cas de tumeur RH+ sans surexpression de HER2

La plupart des tumeurs RH+ fixent modérément le FDG [1,94]. La chimiosensibilité de ces tumeurs est variable et le plus souvent limitée ; la pCR est rarement obtenue [SEMIGLAZOV2007, VONMINCKWITZ2008]. Dans l'étude de Dijon évaluant la valeur prédictive de la TEP au FDG par sous-groupes spécifiques, la réponse histologique complète n'a été obtenue que chez une seule des 53 patientes avec tumeur de phénotype RH+/HER2- [HUMBERT2012]. Dans un groupe de 98 femmes avec un cancer de phénotype RH+/HER2-, Groheux *et al.* ont étudié la capacité de la SUV_{max} et du volume glycolytique total (VGT, correspondant au produit du volume métabolique actif « VMA » par la SUV_{moy}) à prédire la réponse pathologique partielle ou complète, et la survie des patientes [GROHEUX2015]. Une valeur initiale élevée de la SUV_{max} ou une faible diminution de la SUV_{max} après deux cycles étaient associées à une survie sans événement écourtée ($p < 0,001$ et $p = 0,033$, respectivement). De même une faible diminution du VGT était associée à une survie sans événement plus courte ($p < 0,001$) [GROHEUX2015]. Deux autres équipes ont évalué la capacité de la TEP à prédire la survie des patientes traitées pour une tumeur de phénotype RH+/HER2- et suivies pendant plusieurs années. Dans l'étude de l'équipe de Dijon, la variation de la SUV_{max} mesurée après un cycle permettait de prédire la survie globale [HUMBERT2014] ; et dans l'étude de l'équipe de Bologne, la TEP réalisée après deux cycles permettait de prédire la survie sans maladie [ZUCCHINI2013].

Conclusions et niveaux de preuve

La TEP-TDM au FDG permet d'évaluer précocement la réponse à la chimiothérapie du cancer du sein (avec une sensibilité meilleure que la spécificité) mais les méthodes d'évaluation diffèrent entre les études (niveau de preuve A). Tenir compte du phénotype de la tumeur primitive et du type de traitement utilisé peut permettre de mieux homogénéiser les critères d'évaluation (niveau de preuve B1).

La TEP-TDM au FDG ne permet pas de rechercher une maladie résiduelle en fin de traitement néoadjuvant chez des patientes présentant un cancer du sein (niveau de preuve B2).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation précoce de la réponse au traitement néoadjuvant, en particulier en cas de tumeur triple-négative ou HER2+, mais elle n'est pas actuellement recommandée pour modifier le traitement.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour rechercher une maladie résiduelle intramammaire en fin de traitement néoadjuvant d'un cancer du sein.

❖ *Chimiothérapie et hormonothérapie en phase métastatique*

Synthèse des données de la littérature

Évaluation de la réponse aux agents de chimiothérapie et/ou aux thérapies ciblées

L'imagerie anatomique, principalement la TDM, est couramment utilisée pour évaluer la réponse thérapeutique chez les patientes métastatiques. En imagerie TDM, les critères d'évaluation sont basés essentiellement sur la mesure des dimensions de cibles tumorales (critères RECIST) [THERASSE2000, EISENHAUER2009]. Cependant, plusieurs cycles de traitement sont nécessaires avant qu'une modification de taille puisse être mise en évidence par l'imagerie anatomique. En outre, l'évaluation de la réponse thérapeutique au niveau d'une métastase osseuse, d'un épanchement pleural ou d'une lymphangite, qui sont des sites habituels de diffusion du cancer du sein, est difficile à évaluer selon les critères RECIST. Plusieurs études ont évalué le rôle de la TEP-TDM ou de la TEP seule pour mesurer la réponse thérapeutique chez des patientes ayant un cancer du sein métastatique [GENNARI2000, STAFFORD2002, DOSESCHWARZ2005, COUTURIER2006, SPECHT2007, DU2007, TATEISHI2008, HUYGE2010, MORTAZAVIJEHANNO2012, MAYER2014, LIN2015, ALMUQBEL2016, PINKER2016] (Tableau 37). Les informations métaboliques et anatomiques de l'examen hybride TEP-TDM fournissent des informations complémentaires (Tableau 37). L'imagerie au FDG apporte une information pronostique chez les patientes métastatiques [CACHIN2006, SPECHT2007, MORTAZAVIJEHANNO2012, RIEDL2017], avec des performances supérieures à la TDM réalisée avec injection de produit de contraste [RIEDL2017]. Dans un groupe de 47 patientes, Cachin *et al.* ont observé que la survie globale était meilleure pour les patientes ayant une TEP négative après la chimiothérapie, comparativement aux patientes ayant un ou des foyers hypermétaboliques persistants (24 mois vs 10 mois, p < 0,001) [CACHIN2006].

Par ailleurs, la TEP-TDM est un examen global, permettant d'évaluer la réponse de l'ensemble des métastases, ce qui permet de mettre en évidence une réponse thérapeutique dissociée [HUYGE2010].

Différents critères pour évaluer la réponse thérapeutique en TEP ont été définis, les principaux étant les critères européens de l'EORTC publiés en 1999 [YOUNG1999] et les critères américains publiés en 2009 par Wahl *et al.* [WAHL2009]. Actuellement aucune méthode d'évaluation thérapeutique n'a montré sa supériorité.

Tableau 37 : Principales études ayant évalué la réponse à la chimiothérapie pour un cancer du sein métastatique par la TEP ou la TEP-TDM au FDG

Référence	Type	TEP ou TEP-TDM	Nb de patientes	Site des métastases	Date de la TEP d'évaluation	Objectif principal	Résultats principaux
[GENNARI2000]	P	TEP	13	Pas de site spécifique	Après le 1 ^{er} cycle et à la fin du TTT	Évaluer la TEP au FDG pour déterminer précocement la réponse à la CTT pour un CSM	Chez les patientes répondeuses, la SUV des sites métastatiques diminue précocement sous TTT
[STAFFORD2002]	R	TEP	24	Os prédominant	Examens répétés pendant le TTT	Déterminer la valeur de la variation de la SUV _{max} sous TTT, pour mesurer la réponse à la CTT en cas de CSM avec des MOs prédominantes	La variation de la SUV sous TTT est corrélée à la réponse clinique et biologique
[DOSESCHWARZ2005]	P	TEP	11	Pas de site spécifique	Après le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} cycle	Évaluer l'utilité de la TEP pour prédire la réponse après le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} cycle de CTT pour un CSM	Après le 1 ^{er} cycle, la TEP permet de prédire la réponse à la CTT en cas de CSM
[CACHIN2006]	P	TEP	47	Pas de site spécifique	Après le TTT	Évaluer la valeur pronostique de la TEP en cas de TTT par une chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches	La TEP effectuée après une chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches permet de prédire la survie des patientes
[COUTURIER2006]	P	TEP	20	Os, poumon, plèvre, GGs, foie	Après le 1 ^{er} et le 3 ^{ème} cycle	Évaluer la valeur de la TEP pour déterminer la réponse à la CTT pour un CSM	La variation de la SUV après 3 cycles permet d'évaluer la réponse à la CTT en cas de CSM
[SPECHT2007]	R	TEP	28	Os prédominant	Au moins 2 TEP durant le TTT	Évaluer la valeur pronostique de la TEP en cas de CSM avec des MOs prédominantes	Les TEP itératives prédisent la progression en cas de CSM avec des MOs prédominantes
[DU2007]	R	TEP-TDM	25	Os	TEP-TDM séquentielles	Évaluer la modification de la SUV et de l'aspect morphologique des MOs sous TTT	La fixation du FDG reflète l'activité tumorale immédiate des MOs, alors que les modifications morphologiques varient avec le temps
[TATEICHI2008]	R	TEP-TDM	102	Os	Après le TTT	Évaluer la modification de la SUV et de l'aspect morphologique des MOs après TTT	La diminution de la SUV à la fin du TTT est un facteur prédictif indépendant de la durée de la réponse au TTT en cas de CSC avec des MOs
[HUYGE2010]	R	TEP-TDM	25	Os prédominant	Moins de 12 mois après le début du TTT	Déterminer l'hétérogénéité de la réponse au TTT en cas de CSM avec des MOs prédominantes	La TEP-TDM "corps entier" permet d'évaluer l'hétérogénéité de la réponse des différentes métastases chez une même patiente
[MORTAZAVIJEHANNO2012]	P	TEP-TDM	22	Os, GGs, CT, poumon, foie, TM	10 ± 4 semaines après le début du TTT	Évaluer si le pronostic des patientes TTT par HT pour un CSM est corrélé à la réponse métabolique	En cas de CSM TTT par HT la réponse métabolique prédit la SSP
[MAYER2014]	P	TEP-TDM	51	Os, GGs, foie, poumon, plèvre	2 semaines après le début du TTT	Évaluer l'association buparlisib + letrozole en cas de CSM RO+ résistant à l'HT	L'absence de réponse métabolique après 2 semaines est associée à une progression rapide
[LIN2015]	P	TEP-TDM	87	Os, poumon, CT, foie, plèvre, GGs	Semaines 1 et 8	Évaluer l'association lapatinib + trastuzumab en cas de CSM HER2+	Une semaine après le début de la thérapie ciblée, la TEP-TDM permet une bonne évaluation
[ALMUQBEL2016]	R	TEP-TDM	32 (Gr-2)	Os	Pas de date prédefinie	Examiner la place de la SO (Gr-1) et de la TEP-TDM (Gr-2) pour évaluer la réponse au TTT en cas de CSM avec des MOs	En montrant l'activité tumorale, la TEP-TDM évalue bien la réponse des MOs. En montrant la réaction ostéoblastique, la SO est limitée.
[PINKER2016]	R	TEP-TDM	60	Pas de site spécifique	Pas de date prédefinie	En cas de CSM, comparer la valeur pronostique de la TEP-TDM en analysant une lésion selon PERCIST vs 5 lésions	Le nombre de lésions analysées n'a pas d'influence majeure sur la valeur pronostique de la TEP-TDM au FDG
[RIEDL2017]	R	TEP-TDM	65	Pas de site spécifique	Dans les 90 jours après le début du TTT	Comparer la valeur pronostique de la TEP-TDM au TDM avec injection de PDC chez des patientes traitées pour un CSM	La TEP-TDM au FDG prédit mieux la SS et la SSP que le TDM avec injection de PDC

Cancers du sein

SO : scintigraphie osseuse ; CT : cage thoracique ; CSM : cancer du sein métastatique ; CTT : chimiothérapie ; HT : hormonothérapie ; Gr : groupe ; HER2 : human epidermal growth factor receptor 2 ; GGs : ganglions lymphatiques ; MO : métastases osseuses ; PDC : produit de contraste ; RO : récepteur aux œstrogènes ; SS : survie spécifique ; SSP : survie sans progression ; TTT : traitement ; TM: tissus mous

Spécificité des métastases osseuses et modification des métastases osseuses sous traitement

En cas de cancer du sein, l'atteinte osseuse est le site métastatique le plus fréquent et à l'origine de la plus grande morbidité [COLEMAN2006]. Déetecter une atteinte osseuse et évaluer son évolution sous traitement est donc un objectif majeur chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à haut risque métastatique. La grande majorité des travaux ont montré que la TEP est plus efficace que la tomodensitométrie pour la détection des métastases osseuses lytiques ou mixtes et pour la recherche de lésions de la moelle osseuse ; comme nous l'avons vu dans le paragraphe concernant le bilan pré-thérapeutique, plusieurs équipes ont toutefois observé que la TEP pouvait avoir une sensibilité plus faible pour détecter les métastases osseuses purement sclérotiques [NAKAI2005, SCHIRRMEISTER2007].

De nombreuses études ont montré que l'imagerie TEP est efficace pour évaluer la réponse des métastases osseuses chez les patientes sous chimiothérapie (Tableau 37). Les premiers travaux, basés sur la TEP au FDG sans couplage au TDM, ont montré l'intérêt de la mesure de la SUV pour évaluer la réponse des métastases osseuses [STAFFORD2002, SPECHT2007]. Une SUV initiale élevée et une faible diminution de la SUV sous traitement ont été associées à une moins bonne réponse thérapeutique et à une progression plus rapide de la maladie métastatique [SPECHT2007]. Plus récemment, les études réalisées avec l'imagerie hybride TEP-TDM ont montré la complémentarité des informations métaboliques et anatomiques pour caractériser les métastases osseuses et pour évaluer leur modification sous traitement. Ainsi, Du *et al.* ont évalué les métastases osseuses chez 67 patientes présentant une récidive d'un cancer du sein [DU2007]. Vingt-cinq patientes (146 lésions osseuses) ont fait l'objet d'un suivi par TEP-TDM (86 examens au total) pendant une période moyenne de 23 mois. Initialement, parmi les 146 métastases, 77 étaient ostéolytiques, 41 ostéoblastiques, 11 mixtes, et 17 sans anomalies en TDM. La plupart des lésions ostéolytiques ou mixtes et quelques lésions ostéoblastiques fixaient nettement le FDG. Après traitement, 58 lésions ostéolytiques (80,5 %) devenaient FDG-négatives et ostéoblastiques sur le TDM et seulement 14 lésions (19,5 %) restaient hypermétaboliques. Parmi les 25 lésions ostéoblastiques fixant le FDG, 13 (52 %) devenaient non fixantes sous traitement, alors que 12 (48 %) restaient hypermétaboliques et augmentaient de taille en TDM. La totalité des 17 lésions non visibles en TDM initialement devenaient non hypermétaboliques ; 9 d'entre elles prenaient un aspect ostéoblastique [DU2007]. Une autre étude a montré le rôle complémentaire des deux modalités de la TEP-TDM pour évaluer l'évolutivité des métastases osseuses sous chimiothérapie [TATEISHI2008]. Tateishi *et al.* ont observé les modifications morphologiques et fonctionnelles des métastases osseuses chez 102 patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein métastatique [TATEISHI2008]. Une augmentation de l'atténuation des métastases osseuses (mesurée en unité Hounsfield) et une diminution de la SUV étaient visibles en cas de réponse favorable [TATEISHI2008]. Les études de Du *et al.* [DU2007] et de Tateishi *et al.* [TATEISHI2008] ont donc montré que la TEP-TDM au FDG était plus efficace que la TDM seule pour analyser la réponse des métastases osseuses au traitement. Une étude rétrospective récente a montré que la TEP-TDM était plus performante que la scintigraphie osseuse dans cette indication thérapeutique [ALMUQBEL2016]. Alors que la TEP-TDM au FDG permettait d'analyser directement l'activité tumorale, la scintigraphie osseuse montrait uniquement le remodelage ostéoblastique post-thérapeutique [ALMUQBEL2016].

Évaluation de la réponse à l'hormonothérapie

Une augmentation paradoxale de la fixation du FDG dans les jours qui suivent le début de l'hormonothérapie a été observée chez les patientes ayant une bonne réponse thérapeutique. Ce phénomène a été décrit sous le terme de « metabolic flare » [QUON2005]. Cet effet se produit généralement pendant les 10 premiers jours suivant le début du traitement hormonal [QUON2005]. Par conséquent, une augmentation de la valeur de la SUV par le tissu tumoral lors d'une TEP effectuée précocement après l'initiation du traitement hormonal peut être prédictive d'une bonne réponse thérapeutique [DEHDASHTI1999, DEHDASHTI2009, MORTIMER2001]. Cet effet a été observé non seulement avec le tamoxifène [MORTIMER2001], mais aussi avec le fulvestrant et les anti-aromatases [DEHDASHTI2009]. Cependant, ces résultats ont été rapportés sur de petits effectifs et d'autres travaux sont donc nécessaires pour mieux analyser ce phénomène.

Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG est performante pour l'évaluation des traitements systémiques en phase métastatique (niveau de preuve B2). En apportant à la fois une information fonctionnelle et morphologique, la TEP-TDM au FDG est plus utile que la TDM seule et que la scintigraphie osseuse pour analyser la réponse thérapeutique au niveau des métastases osseuses (niveau de preuve A).

Concernant l'évaluation de la réponse à l'hormonothérapie, une augmentation paradoxale de la fixation du FDG dans les jours qui suivent le début du traitement hormonal « metabolic flare » semble prédire une bonne réponse thérapeutique (niveau de preuve B2).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation des traitements systémiques en phase métastatique (en particulier au niveau des métastases osseuses).

4.10.12. Références bibliographiques

[ALBERINI2009] Alberini J-L, Lerebours F, Wartski M, Fourme E, Le Stanc E, Gontier E, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) imaging in the staging and prognosis of inflammatory breast cancer. *Cancer*. 2009;115:5038–47.

[ALMUQBEL2016] Al-Muqbel KM, Yaghan RJ. Effectiveness of 18F-FDG-PET/CT vs Bone Scintigraphy in Treatment Response Assessment of Bone Metastases in Breast Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3753.

[AOGI2015] Aogi K, Kadoya T, Sugawara Y, Kiyoto S, Shigematsu H, Masumoto N, et al. Utility of (18)F FDG-PET/CT for predicting prognosis of luminal-type breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2015;150:209–17.

[ANDRADE2013] Andrade WP, Lima ENP, Osório CABT, do Socorro Maciel M, Baiocchi G, Bitencourt AGV, et al. Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013;39:1358–63.

[AUKEEMA2010] Aukema TS, Straver ME, Peeters M-JTFDV, Russell NS, Gilhuijs KGA, Vogel WV, et al. Detection of extra-axillary lymph node involvement with FDG PET/CT in patients with stage II-III breast cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990. 2010;46:3205–10.

Cancers du sein

[AUKEMA2010A] Aukema TS, Rutgers EJT, Vogel WV, Teertstra HJ, Oldenburg HS, Vrancken Peeters MTFD, *et al.* The role of FDG PET/CT in patients with locoregional breast cancer recurrence: a comparison to conventional imaging techniques. Eur. J. Surg. Oncol. 2010;36:387–92.

[AVRIL2000] Avril N, Rosé CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, *et al.* Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. J. Clin. Oncol. 2000;18:3495–502.

[BERG2011] Berg WA, Madsen KS, Schilling K, Tartar M, Pisano ED, Larsen LH, *et al.* Breast cancer: comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. Radiology. 2011;258:59–72.

[BERRIOLORIEDINGER2007] Berriolo-Riedinger A, Touzery C, Riedinger J-M, Toubeau M, Coudert B, Arnould L, *et al.* [18F]FDG-PET predicts complete pathological response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007;34:1915–24.

[BOS2002] Bos R, van Der Hoeven JJM, van Der Wall E, van Der Groep P, van Diest PJ, Comans EFI, *et al.* Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. J. Clin. Oncol. 2002;20:379–87.

[BUCK2002] Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, *et al.* FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2002;29:1317–23.

[BURCOMBE2002] Burcombe RJ, Makris A, Pittam M, Lowe J, Emmott J, Wong WL. Evaluation of good clinical response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer using [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Eur. J. Cancer. 2002;38:375–9.

[BUZDAR2005] Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, Booser DJ, Thomas ES, Theriault RL, *et al.* Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. J. Clin. Oncol. 2005;23:3676–85.

[CACHIN2006] Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. J. Clin. Oncol. 2006;24:3026–31.

[CALDARELLA2014] Caldarella C, Treglia G, Giordano A. Diagnostic performance of dedicated positron emission mammography using fluorine-18-fluorodeoxyglucose in women with suspicious breast lesions: a meta-analysis. Clin. Breast Cancer. 2014;14:241–8.

[CARKACI2009] Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, Mawlawi O, Rohren E, Gonzalez Angulo AM, *et al.* Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. J. Nucl. Med. 2009;50:231–8.

[CHAMPION2011] Champion L, Brain E, Giraudeau A-L, Le Stanc E, Wartski M, Edeline V, *et al.* Breast cancer recurrence diagnosis suspected on tumor marker rising: value of whole-body 18FDG-PET/CT imaging and impact on patient management. Cancer. 2011;117:1621–9.

[CHANG2014] Chang H-T, Hu C, Chiu Y-L, Peng N-J, Liu R-S. Role of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in the post-therapy surveillance of breast cancer. PloS One. 2014;9:e115127.

[CHENG2012] Cheng X, Li Y, Liu B, Xu Z, Bao L, Wang J. 18F-FDG PET/CT and PET for evaluation of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. Acta Radiol. 2012;53:615–27.

[CHENG2015] Cheng J, Wang Y, Mo M, Bao X, Zhang Y, Liu G, *et al.* 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT after two cycles of neoadjuvant therapy may predict response in HER2-negative, but not in HER2-positive breast cancer. Oncotarget. 2015 Oct 6;6(30):29388–95.

[COCHET2012] Cochet A, Pigeonnat S, Khoury B, Vrigneaud J-M, Touzery C, Berriolo-Riedinger A, *et al.* Evaluation of breast tumor blood flow with dynamic first-pass 18F-FDG PET/CT: comparison with angiogenesis markers and prognostic factors. J. Nucl. Med. 2012;53:512–20.

Cancers du sein

- [COCHET2014]** Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger J-M, Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Toubeau M, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary staging of large breast cancer when compared with conventional explorations. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014;41:428–37.
- [COCHET2014A]** Cochet A, David S, Moodie K, Drummond E, Dutu G, MacManus M, et al. The utility of ¹⁸F-FDG PET/CT for suspected recurrent breast cancer: impact and prognostic stratification. Cancer Imaging. 2014;14:13.
- [COLEMAN2006]** Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin. Cancer Res. 2006;12:6243s–6249s.
- [COOK1998]** Cook GJ, Houston S, Rubens R, Maisey MN, Fogelman I. Detection of bone metastases in breast cancer by ¹⁸F-FDG PET: differing metabolic activity in osteoblastic and osteolytic lesions. J. Clin. Oncol. 1998;16:3375–9.
- [COOPER2011]** Cooper KL, Harnan S, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, et al. Positron emission tomography (PET) for assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Surg. Oncol. 2011;37:187–98.
- [COOPER2011A]** Cooper KL, Meng Y, Harnan S, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol. Assess. Winch. Engl. 2011;15:iii–iv, 1-134.
- [CORTAZAR2014]** Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet. 2014;384:164–72.
- [COUDERT2014]** Coudert B, Pierga J-Y, Mouret-Reynier M-A, Kerrou K, Ferrero J-M, Petit T, et al. Use of [(18)F]-FDG PET to predict response to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in patients with HER2-positive breast cancer, and addition of bevacizumab to neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in [(18)F]-FDG PET-predicted non-responders (AVATAHER): an open-label, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2014;15:1493–502.
- [COUTURIER2006]** Couturier O, Jerusalem G, N'Guyen J-M, Hustinx R. Sequential positron emission tomography using [¹⁸F]fluorodeoxyglucose for monitoring response to chemotherapy in metastatic breast cancer. Clin. Cancer Res. 2006;12:6437–43.
- [CROWE1994]** Crowe JP, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J. Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic, and pathological findings. Ann. Surg. Oncol. 1994;1:132–40.
- [DASHESKY2015]** Dashevsky BZ, Goldman DA, Parsons M, Gönen M, Corben AD, Jochelson MS, et al. Appearance of untreated bone metastases from breast cancer on FDG PET/CT: importance of histologic subtype. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015;42:1666–73.
- [DEHDASHTI1999]** Dehdashti F, Flanagan FL, Mortimer JE, Katzenellenbogen JA, Welch MJ, Siegel BA. Positron emission tomographic assessment of “metabolic flare” to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. Eur. J. Nucl. Med. 1999;26:51–6.
- [DEHDASHTI2009]** Dehdashti F, Mortimer JE, Trinkaus K, Naughton MJ, Ellis M, Katzenellenbogen JA, et al. PET-based estradiol challenge as a predictive biomarker of response to endocrine therapy in women with estrogen-receptor-positive breast cancer. Breast Cancer Res. Treat. 2009;113:509–17.
- [DIGIOIA2015]** Di Gioia D, Stieber P, Schmidt GP, Nagel D, Heinemann V, Baur-Melnyk A. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. Br. J. Cancer. 2015;112:809–18.
- [DIRISAMER2010]** Dirisamer A, Halpern BS, Flöry D, Wolf F, Beheshti M, Mayerhoefer ME, et al. Integrated contrast-enhanced diagnostic whole-body PET/CT as a first-line restaging modality in patients with suspected metastatic recurrence of breast cancer. Eur. J. Radiol. 2010;73:294–9.
- [DOSESCHWARZ2005]** Dose Schwarz J, Bader M, Jenicke L, Hemminger G, Jänicke F, Avril N. Early prediction of response to chemotherapy in metastatic breast cancer using sequential ¹⁸F-FDG PET. J. Nucl. Med. 2005;46:1144–50.

Cancers du sein

[DOSESCHWARZ2010] Dose-Schwarz J, Tiling R, Avril-Sassen S, Mahner S, Lebeau A, Weber C, et al. Assessment of residual tumour by FDG-PET: conventional imaging and clinical examination following primary chemotherapy of large and locally advanced breast cancer. *Br. J. Cancer.* 2010;102:35–41.

[DU2007] Du Y, Cullum I, Illidge TM, Ell PJ. Fusion of metabolic function and morphology: sequential [18F]fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography studies yield new insights into the natural history of bone metastases in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25:3440–7.

[DUCH2009] Duch J, Fuster D, Muñoz M, Fernández PL, Paredes P, Fontanillas M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009;36:1551–7.

[DUNNWALD2008] Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Livingston RB, Linden HM, Specht JM, et al. Tumor metabolism and blood flow changes by positron emission tomography: relation to survival in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:4449–57.

[EDGE2010] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* 2010;17:1471–4.

[EISENHAUER1990] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 1990. 2009;45:228–47.

[EUBANK2004] Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, Gralow J, Linden H, Ellis G, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2004;183:479–86.

[EVANGELISTA2011] Evangelista L, Baretta Z, Vinante L, Cervino AR, Gregianin M, Ghiotto C, et al. Tumour markers and FDG PET/CT for prediction of disease relapse in patients with breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011;38:293–301.

[EVANGELISTA2012] Evangelista L, Cervino AR, Ghiotto C, Al-Nahhas A, Rubello D, Muzzio PC. Tumor marker-guided PET in breast cancer patients-a recipe for a perfect wedding: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin. Nucl. Med.* 2012;37:467–74.

[FISHER1998] Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 1998;16:2672–85.

[FUEGER2005] Fueger BJ, Weber WA, Quon A, Crawford TL, Allen-Auerbach MS, Halpern BS, et al. Performance of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography and integrated PET/CT in restaged breast cancer patients. *Mol. Imaging Biol.* 2005;7:369–76.

[FUSTER2008] Fuster D, Duch J, Paredes P, Velasco M, Muñoz M, Santamaría G, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography compared with conventional imaging procedures. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:4746–51.

[GARCIAVICENTE2015] García Vicente AM, Soriano Castrejón Á, López-Fidalgo JF, Amo-Salas M, Muñoz Sanchez MDM, Álvarez Cabellos R, et al. Basal (18) F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography as a prognostic biomarker in patients with locally advanced breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2015;42:1804–13.

[GEBHART2013] Gebhart G, Gámez C, Holmes E, Robles J, Garcia C, Cortés M, et al. 18F-FDG PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab, and their combination in HER2-positive breast cancer: results from Neo-ALTTO. *J. Nucl. Med.* 2013;54:1862–8.

[GENNARI2000] Gennari A, Donati S, Salvadori B, Giorgetti A, Salvadori PA, Sorace O, et al. Role of 2-[18F]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the early assessment of response to chemotherapy in metastatic breast cancer patients. *Clin. Breast Cancer.* 2000;1:156–161; discussion 162–163.

[GIANNI2010] Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab vs neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet.* 2010;375:377–84.

Cancers du sein

[GIULIANO2017] Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, *et al.* Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA. Cancer J. Clin. 2017;67:290–303.

[GRASSETTO2011] Grassetto G, Fornasiero A, Otello D, Bonciarelli G, Rossi E, Nashimben O, *et al.* 18F-FDG-PET/CT in patients with breast cancer and rising Ca 15-3 with negative conventional imaging: a multicentre study. Eur. J. Radiol. 2011;80:828–33.

[GROHEUX2008] Groheux D, Moretti J-L, Baillet G, Espie M, Giacchetti S, Hindie E, *et al.* Effect of (18)F-FDG PET/CT imaging in patients with clinical Stage II and III breast cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008;71:695–704.

[GROHEUX2009] Groheux D, Moretti J-L, Giacchetti S, Hindié E, Teyton P, Cuvier C, *et al.* [PET/CT in breast cancer: an update]. Bull. Cancer (Paris). 2009;96:1053–70.

[GROHEUX2011] Groheux D, Giacchetti S, Moretti J-L, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, *et al.* Correlation of high (18)F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011;38:426–35.

[GROHEUX2011A] Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy A-S, Delord M, *et al.* The Yield of 18F-FDG PET/CT in Patients with Clinical Stage IIA, IIB, or IIIA Breast Cancer: A Prospective Study. J. Nucl. Med. 2011;52:1526–34.

[GROHEUX2011B] Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Rubello D, Moretti J-L, Hindié E. Early monitoring of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with (18)F-FDG PET/CT: defining a clinical aim. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011;38:419–25.

[GROHEUX2012] Groheux D, Hindié E, Delord M, Giacchetti S, Hamy A-S, de Bazelaire C, *et al.* Prognostic Impact of 18FDG-PET-CT Findings in Clinical Stage III and IIB Breast Cancer. J. Natl. Cancer Inst. 2012;104:1879–87.

[GROHEUX2012A] Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, Delord M, Hamy A-S, de Roquancourt A, *et al.* Triple-Negative Breast Cancer: Early Assessment with 18F-FDG PET/CT During Neoadjuvant Chemotherapy Identifies Patients Who Are Unlikely to Achieve a Pathologic Complete Response and Are at a High Risk of Early Relapse. J. Nucl. Med. 2012;53:249–54.

[GROHEUX2013] Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindié E, Vercellino L, Cuvier C, *et al.* 18F-FDG PET/CT in Staging Patients with Locally Advanced or Inflammatory Breast Cancer: Comparison to Conventional Staging. J. Nucl. Med. 2013;54:5–11.

[GROHEUX2013A] Groheux D, Espié M, Giacchetti S, Hindié E. Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. Radiology. 2013;266:388–405.

[GROHEUX2013B] Groheux D, Giacchetti S, Hatt M, Marty M, Vercellino L, de Roquancourt A, *et al.* HER2-overexpressing breast cancer: FDG uptake after two cycles of chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment. Br. J. Cancer. 2013;109:1157–64.

[GROHEUX2014] Groheux D. Predicting pathological complete response in breast cancer early. Lancet Oncol. 2014;15:1415–6.

[GROHEUX2014A] Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, Hamy A-S, Berger F, Merlet P, *et al.* Early assessment with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can help predict the outcome of neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer. Eur. J. Cancer. 1990. 2014;50:1864–71.

[GROHEUX2015] Groheux D, Sanna A, Majdoub M, de Cremoux P, Giacchetti S, Teixeira L, *et al.* Baseline Tumor 18F-FDG Uptake and Modifications After 2 Cycles of Neoadjuvant Chemotherapy Are Prognostic of Outcome in ER+/HER2- Breast Cancer. J. Nucl. Med. 2015;56:824–31.

[GROHEUX2015A] Groheux D, Giacchetti S, Delord M, de Roquancourt A, Merlet P, Hamy AS, *et al.* Prognostic impact of 18F-FDG PET/CT staging and of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2015;42:377–85.

[GROHEUX2015B] Groheux D, Majdoub M, Sanna A, de Cremoux P, Hindié E, Giacchetti S, *et al.* Early Metabolic Response to Neoadjuvant Treatment: FDG PET/CT Criteria according to Breast Cancer Subtype. Radiology. 2015;277:358–71.

Cancers du sein

[GROHEUX2016] Groheux D, Biard L, Giacchetti S, Teixeira L, Hindié E, Cuvier C, et al. *18F-FDG PET/CT for the Early Evaluation of Response to Neoadjuvant Treatment in Triple-Negative Breast Cancer: Influence of the Chemotherapy Regimen.* J. Nucl. Med. 2016;57:536–43.

[HATT2013] Hatt M, Groheux D, Martineau A, Espié M, Hindié E, Giacchetti S, et al. *Comparison between 18F-FDG PET image-derived indices for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer.* J. Nucl. Med. 2013;54:341–9.

[HAUG2007] Haug AR, Schmidt GP, Klingenstein A, Heinemann V, Stieber P, Priebe M, et al. *F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the follow-up of breast cancer with elevated levels of tumor markers.* J. Comput. Assist. Tomogr. 2007;31:629–34.

[HEUSNER2008] Heusner TA, Kuemmel S, Umutlu L, Koeninger A, Freudenberg LS, Hauth EAM, et al. *Breast cancer staging in a single session: whole-body PET/CT mammography.* J. Nucl. Med. 2008;49:1215–22.

[HEUSNER2009] Heusner TA, Kuemmel S, Hahn S, Koeninger A, Otterbach F, Hamami ME, et al. *Diagnostic value of full-dose FDG PET/CT for axillary lymph node staging in breast cancer patients.* Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009;36:1543–50.

[HINDIE2011] Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti J-L, Espié M. *The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point.* J. Nucl. Med. 2011;52:405–14.

[HINDIE2015] Hindié E, Groheux D. *Pathological complete response in breast cancer.* Lancet. 2015;385:114.

[HOGAN2015] Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, Riedl CC, Gönen M, Osborne JR, et al. *Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Invasive Lobular Carcinoma Vs Invasive Ductal Carcinoma.* J. Nucl. Med. 2015;56:1674–80.

[HUMBERT2012] Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM, Coudert B, Arnould L, Cochet A, et al. *Changes in 18F-FDG tumor metabolism after a first course of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: influence of tumor subtypes.* Ann. Oncol. 2012;23:2572–7.

[HUMBERT2014] Humbert O, Berriolo-Riedinger A, Cochet A, Gauthier M, Charon-Barra C, Guiu S, et al. *Prognostic relevance at 5 years of the early monitoring of neoadjuvant chemotherapy using (18)F-FDG PET in luminal HER2-negative breast cancer.* Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014;41:416–27.

[HUMBERT2014A] Humbert O, Cochet A, Riedinger J-M, Berriolo-Riedinger A, Arnould L, Coudert B, et al. *HER2-positive breast cancer: ¹⁸F-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy.* Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014;41:1525–33.

[HUMBERT2015] Humbert O, Riedinger J-M, Charon-Barra C, Berriolo-Riedinger A, Desmoulins I, Lorgis V, et al. *Identification of biomarkers including 18FDG-PET/CT for early prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer.* Clin Cancer Res. 2015 Dec 15;21(24):5460-8.

[HUYGE2010] Huyge V, Garcia C, Alexiou J, Ameye L, Vanderlinden B, Lemort M, et al. *Heterogeneity of metabolic response to systemic therapy in metastatic breast cancer patients.* Clin. Oncol. R. Coll. Radiol. G. B. 2010;22:818–27.

[INOUE2004] Inoue T, Yutani K, Taguchi T, Tamaki Y, Shiba E, Noguchi S. *Preoperative evaluation of prognosis in breast cancer patients by [(18)F]2-Deoxy-2-fluoro-D-glucose-positron emission tomography.* J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2004;130:273–8.

[JEONG2014] Jeong YJ, Kang D-Y, Yoon HJ, Son HJ. *Additional value of F-18 FDG PET/CT for initial staging in breast cancer with clinically negative axillary nodes.* Breast Cancer Res. Treat. 2014;145:137–42.

[KALINYAK2014] Kalinyak JE, Berg WA, Schilling K, Madsen KS, Narayanan D, Tartar M. *Breast cancer detection using high-resolution breast PET compared to whole-body PET or PET/CT.* Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2014 Feb;41(2):260-75.

[KEAM2011] Keam B, Im S-A, Koh Y, Han S-W, Oh D-Y, Cho N, et al. *Early metabolic response using FDG PET/CT and molecular phenotypes of breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy.* BMC Cancer. 2011;11:452.

Cancers du sein

[KOLESNIKOVGAUTHIER2012] Kolesnikov-Gauthier H, Vanleemans L, Baranzelli M-C, Vennin P, Servent V, Fournier C, et al. Predictive value of neoadjuvant chemotherapy failure in breast cancer using FDG-PET after the first course. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;131:517–25.

[KOOLEN2012] Koolen BB, Vrancken Peeters M-JTFD, Aukema TS, Vogel WV, Oldenburg HSA, van der Hage JA, et al. 18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II and III breast cancer: comparison with conventional imaging techniques. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;131:117–26.

[KOOLEN2013] Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters M-JTFD, Vincent AD, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* 2013;22:691–7.

[KOOLEN2014] Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, Vogel WV, Vrancken Peeters M-JTFD, Vincent AD, et al. Sequential (18)F-FDG PET/CT for early prediction of complete pathological response in breast and axilla during neoadjuvant chemotherapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;41:32–40.

[KRAMMER2015] Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, Buesing KA, Sperk E, Brade J, et al. (18)F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients - Is there a relevant impact on treatment planning compared to conventional staging modalities? *Eur. Radiol.* 2015;25(8):2460–9.

[KUMAR2005] Kumar R, Loving VA, Chauhan A, Zhuang H, Mitchell S, Alavi A. Potential of dual-time-point imaging to improve breast cancer diagnosis with (18)F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2005;46:1819–24.

[KUMAR2006] Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006;98:267–74.

[KUMAR2009] Kumar A, Kumar R, Seenu V, Gupta SD, Chawla M, Malhotra A, et al. The role of 18F-FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur. Radiol.* 2009;19:1347–57.

[LEBON2017] Lebon V, Alberini J-L, Pierga J-Y, Diéras V, Jehanno N, Wartski M. Rate of Distant Metastases on 18F-FDG PET/CT at Initial Staging of Breast Cancer: Comparison of Women Younger and Older Than 40 Years. *J. Nucl. Med.* 2017;58:252–7.

[LIN2015] Lin NU, Guo H, Yap JT, Mayer IA, Falkson CI, Hobday TJ, et al. Phase II Study of Lapatinib in Combination With Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Clinical Outcomes and Predictive Value of Early [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging (TBCRC 003). *J. Clin. Oncol.* 2015;33:2623–31.

[LITMANOVICH2009] Litmanovich D, Gourevich K, Israel O, Gallimidi Z. Unexpected foci of 18F-FDG uptake in the breast detected by PET/CT: incidence and clinical significance. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009;36:1558–64.

[LIU2016] Liu Q, Wang C, Li P, Liu J, Huang G, Song S. The Role of (18)F-FDG PET/CT and MRI in Assessing Pathological Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:3746232.

[MANKOFF2003] Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, Ellis GK, Schubert EK, Tseng J, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 2003;44:1806–14.

[MANOHAR2012] Manohar K, Mittal BR, Senthil R, Kashyap R, Bhattacharya A, Singh G. Clinical utility of F-18 FDG PET/CT in recurrent breast carcinoma. *Nucl. Med. Commun.* 2012;33:591–6.

[MARTONI2010] Martoni AA, Zamagni C, Quercia S, Rosati M, Cacciari N, Bernardi A, et al. Early (18)F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography may identify a subset of patients with estrogen receptor-positive breast cancer who will not respond optimally to preoperative chemotherapy. *Cancer.* 2010;116:805–13.

[MAYER2014] Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ, Forero A, Balko JM, Kuba MG, et al. Stand up to cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014;32:1202–9.

Cancers du sein

[MCDERMOTT2007] McDermott GM, Welch A, Staff RT, Gilbert FJ, Schweiger L, Semple SIK, *et al.* Monitoring primary breast cancer throughout chemotherapy using FDG-PET. *Breast Cancer Res. Treat.* 2007;102:75–84.

[MGHANGA2013] Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, Li C, Zhang Y. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Clin. Breast Cancer.* 2013;13:271–9.

[MORRIS2010] Morris PG, Lynch C, Feeney JN, Patil S, Howard J, Larson SM, *et al.* Integrated positron emission tomography/computed tomography may render bone scintigraphy unnecessary to investigate suspected metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010;28:3154–9.

[MORTAZAVIJEHANNO2012] Mortazavi-Jehanno N, Giraudet A-L, Champion L, Lerebours F, Le Stanc E, Edeline V, *et al.* Assessment of response to endocrine therapy using FDG PET/CT in metastatic breast cancer: a pilot study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012;39:450–60.

[MORTIMER2001] Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001;19:2797–803.

[NAKAI2005] Nakai T, Okuyama C, Kubota T, Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, *et al.* Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005;32:1253–8.

[NAKAO2010] Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, *et al.* FDG PET/CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010;37:2011–20.

[NCCN2017] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2. 2017. Available at:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

[OSHIDA1998] Oshida M, Uno K, Suzuki M, Nagashima T, Hashimoto H, Yagata H, *et al.* Predicting the prognoses of breast carcinoma patients with positron emission tomography using 2-deoxy-2-fluoro[18F]-D-glucose. *Cancer.* 1998;82:2227–34.

[PAN2010] Pan L, Han Y, Sun X, Liu J, Gang H. FDG-PET and other imaging modalities for the evaluation of breast cancer recurrence and metastases: a meta-analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010;136:1007–22.

[PENNANT2010] Pennant M, Takwoingi Y, Pennant L, Davenport C, Fry-Smith A, Eisinga A, *et al.* A systematic review of positron emission tomography (PET) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for the diagnosis of breast cancer recurrence. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 2010;14:1–103.

[PINKER2016] Pinker K, Riedl CC, Ong L, Jochelson M, Ulaner GA, McArthur H, *et al.* The Impact That Number of Analyzed Metastatic Breast Cancer Lesions Has on Response Assessment by 18F-FDG PET/CT Using PERCIST. *J. Nucl. Med.* 2016;57:1102–4.

[PRITCHARD2012] Pritchard KI, Julian JA, Holloway CMB, McCready D, Gulenchyn KY, George R, *et al.* Prospective study of 2-[¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the assessment of regional nodal spread of disease in patients with breast cancer: an Ontario clinical oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 2012;30:1274–9.

[QUON2005] Quon A, Gambhir SS. FDG-PET and beyond: molecular breast cancer imaging. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:1664–73.

[RADAN2006] Radan L, Ben-Haim S, Bar-Shalom R, Guralnik L, Israel O. The role of FDG-PET/CT in suspected recurrence of breast cancer. *Cancer.* 2006;107:2545–51.

[RASTOGI2008] Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, *et al.* Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:778–85.

[RIEDL2014] Riedl CC, Slobod E, Jochelson M, Morrow M, Goldman DA, Gonon M, *et al.* Retrospective analysis of 18F-FDG PET/CT for staging asymptomatic breast cancer patients younger than 40 years. *J. Nucl. Med.* 2014;55:1578–83.

[RIEDL2017] Riedl CC, Pinker K, Ulaner GA, Ong LT, Baltzer P, Jochelson MS, *et al.* Comparison of FDG-PET/CT and contrast-enhanced CT for monitoring therapy response in patients with metastatic breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017 Aug;44(9):1428–1437.

Cancers du sein

[ROSEN2007] Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. Radiographics. 2007;27 Suppl 1:S215-229.

[ROUSSEAU2006] Rousseau C, Devillers A, Sagan C, Ferrer L, Bridji B, Campion L, et al. Monitoring of early response to neoadjuvant chemotherapy in stage II and III breast cancer by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. J. Clin. Oncol. 2006;24:5366-72.

[SAMSON2002] Samson DJ, Flamm CR, Pisano ED, Aronson N. Should FDG PET be used to decide whether a patient with an abnormal mammogram or breast finding at physical examination should undergo biopsy? Acad. Radiol. 2002;9:773-83.

[SCHEIDHAUER1996] Scheidhauer K, Scharl A, Pietrzyk U, Wagner R, Göhring UJ, Schomäcker K, et al. Qualitative [18F]FDG positron emission tomography in primary breast cancer: clinical relevance and practicability. Eur. J. Nucl. Med. 1996;23:618-23.

[SCHELLING2000] Schelling M, Avril N, Nährig J, Kuhn W, Römer W, Sattler D, et al. Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. J. Clin. Oncol. 2000;18:1689-95.

[SCHIRRMEISTER2001] Schirrmeister H, Kühn T, Guhlmann A, Santjohanser C, Hörster T, Nüssle K, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. Eur. J. Nucl. Med. 2001;28:351-8.

[SCHIRRMEISTER2007] Schirrmeister H. Detection of bone metastases in breast cancer by positron emission tomography. Radiol. Clin. North Am. 2007;45:669-676, vi.

[SCHMIDT2008] Schmidt GP, Baur-Melnyk A, Haug A, Heinemann V, Bauerfeind I, Reiser MF, et al. Comprehensive imaging of tumor recurrence in breast cancer patients using whole-body MRI at 1.5 and 3 T compared to FDG-PET-CT. Eur. J. Radiol. 2008;65:47-58.

[SCHNEIDERKOLSKY2010] Schneider-Kolsky ME, Hart S, Fox J, Midolo P, Stuckey J, Hofman M, et al. The role of chemotherapeutic drugs in the evaluation of breast tumour response to chemotherapy using serial FDG-PET. Breast Cancer Res. BCR. 2010;12:R37.

[SCHWARZDOSE2009] Schwarz-Dose J, Untch M, Tiling R, Sassen S, Mahner S, Kahlert S, et al. Monitoring primary systemic therapy of large and locally advanced breast cancer by using sequential positron emission tomography imaging with [18F]fluorodeoxyglucose. J. Clin. Oncol. 2009;27:535-41.

[SEGAERT2010] Segaert I, Mottaghy F, Ceyssens S, De Wever W, Stroobants S, Van Ongeval C, et al. Additional value of PET-CT in staging of clinical stage IIB and III breast cancer. Breast J. 2010;16:617-24.

[SEMIGLAZOV2007] Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy vs chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. Cancer. 2007;110:244-54.

[SMITH2000] Smith IC, Welch AE, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Chilcott F, et al. Positron emission tomography using [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose to predict the pathologic response of breast cancer to primary chemotherapy. J. Clin. Oncol. 2000;18:1676-88.

[SPECHT2007] Specht JM, Tam SL, Kurland BF, Gralow JR, Livingston RB, Linden HM, et al. Serial 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) to monitor treatment of bone-dominant metastatic breast cancer predicts time to progression (TTP). Breast Cancer Res. Treat. 2007;105:87-94.

[STAFFORD2002] Stafford SE, Gralow JR, Schubert EK, Rinn KJ, Dunnwald LK, Livingston RB, et al. Use of serial FDG PET to measure the response of bone-dominant breast cancer to therapy. Acad. Radiol. 2002;9:913-21.

[TANEJA2014] Taneja S, Jena A, Goel R, Sarin R, Kaul S. Simultaneous whole-body (18)F-FDG PET-MRI in primary staging of breast cancer: A pilot study. Eur. J. Radiol. 2014;83(12):2231-2239.

[TATEISHI2008] Tateishi U, Gamez C, Dawood S, Yeung HWD, Cristofanilli M, Macapinlac HA. Bone metastases in patients with metastatic breast cancer: morphologic and metabolic monitoring of response to systemic therapy with integrated PET/CT. Radiology. 2008;247:189-96.

Cancers du sein

[TATEISHI2012] Tateishi U, Miyake M, Nagaoka T, Terauchi T, Kubota K, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Prediction of Pathologic Response with PET/CT and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging--Prospective Assessment. *Radiology*. 2012;263:53–63.

[THERASSE2000] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000;92:205–16.

[TIAN2017] Tian F, Shen G, Deng Y, Diao W, Jia Z. The accuracy of (18)F-FDG PET/CT in predicting the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *Eur Radiol*. 2017;27(11):4786–96.

[UEDA2008] Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET/CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:165.

[UEMATSU2009] Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Comparison of FDG PET and MRI for evaluating the tumor extent of breast cancer and the impact of FDG PET on the systemic staging and prognosis of patients who are candidates for breast-conserving therapy. *Breast Cancer*. 2009;16:97–104.

[ULANER2016] Ulaner GA, Castillo R, Goldman DA, Wills J, Riedl CC, Pinker-Domenig K, et al. (18)F-FDG-PET/CT for systemic staging of newly diagnosed triple-negative breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2016;43:1937–44.

[ULANER2017] Ulaner GA, Castillo R, Wills J, Gönen M, Goldman DA. (18)F-FDG-PET/CT for systemic staging of patients with newly diagnosed ER-positive and HER2-positive breast cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2017;44(9):1420–1427.

[VANDERHOEVEN2004] van der Hoeven JJM, Krak NC, Hoekstra OS, Comans EFI, Boom RPA, van Geldere D, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:1253–9.

[VEITHEIBACH2007] Veit-Haibach P, Antoch G, Beyer T, Stergar H, Schleucher R, Hauth EAM, et al. FDG-PET/CT in restaging of patients with recurrent breast cancer: possible impact on staging and therapy. *Br. J. Radiol.* 2007;80:508–15.

[VERONESI2007] Veronesi U, De Cicco C, Galimberti VE, Fernandez JR, Rotmensz N, Viale G, et al. A comparative study on the value of FDG-PET and sentinel node biopsy to identify occult axillary metastases. *Ann. Oncol.* 2007;18:473–8.

[VONMINCKWITZ2008] von Minckwitz G, Kümmel S, Vogel P, Hanusch C, Eidtmann H, Hilfrich J, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2008;100:552–62.

[WAHL2004] Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2004;22:277–85.

[WAHL2009] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 2009;50 Suppl 1:122S–50S.

[WALKER2012] Walker GV, Niikura N, Yang W, Rohren E, Valero V, Woodward WA, et al. Pretreatment staging positron emission tomography/computed tomography in patients with inflammatory breast cancer influences radiation treatment field designs. *Int. J. Radiat. Biol. Phys.* 2012;83:1381–6.

[WALTER2003] Walter C, Scheidhauer K, Scharl A, Goering U-J, Theissen P, Kugel H, et al. Clinical and diagnostic value of preoperative MR mammography and FDG-PET in suspicious breast lesions. *Eur. Radiol.* 2003;13:1651–6.

[WANG2012] Wang Y, Zhang C, Liu J, Huang G. Is 18F-FDG PET accurate to predict neoadjuvant therapy response in breast cancer? A meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2012;131:357–69.

[YANG2008] Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, Carkaci S, Gonzalez-Angulo AM, Dawood S, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008;109:417–26.

Cancers du sein

[YOUNG1999] Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, *et al.* Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. Eur. J. Cancer. 1999;35:1773–82.

[ZUCCHINI2013] Zucchini G, Quercia S, Zamagni C, Santini D, Taffurelli M, Fanti S, *et al.* Potential utility of early metabolic response by 18F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in a selected group of breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy. Eur. J. Cancer 2013;49:1539–45.

4.11. Cancers de l'ovaire, du col utérin et de l'endomètre

4.11.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Caroline Rousseau (médecin nucléaire, Institut de cancérologie de l'Ouest, Nantes).

4.11.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2011-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire a été effectuée sur la base du Guide du bon usage des examens d'imagerie médicale (<http://gbu.radiologie.fr/>).

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte (n > 30)

Pathologies concernées : cancers de l'ovaire, du col utérin et de l'endomètre

Techniques concernées : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques ; corrélation des données de l'imagerie à l'histologie ou à un suivi clinique suffisant

Étapes du parcours de soins concernées : bilan initial (évaluation du volume ou de l'extension tumorale locale, de l'atteinte ganglionnaire ou recherche de métastase) ou suivi post-thérapeutique (recherche d'un reliquat ou d'une récidive tumorale)

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature, études et restrospectives prospectives bien conduites, recommandation de sociétés savantes ; exclusion des cas cliniques et cohortes de faible effectif

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), pourcentage de détection tumorale, pertinence diagnostique ou comparaison de courbes ROC

Plus spécifiquement pour les méta-analyses et revues de la littérature, une attention particulière a été portée sur la présence de la définition d'une thématique précise et de l'expression des conclusions de la revue, de la description de la méthodologie de recherche bibliographique, des critères de sélection des articles et des résultats de la recherche et de l'évaluation des biais et des limites de la recherche.

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 162 références issues de l'équation de recherche bibliographique, une première exclusion s'est faite sur la base des critères présentés ci-dessus à la lecture du titre. Dans le doute, si le titre n'était pas suffisamment explicite, le résumé a été lu. Une deuxième sélection a été réalisée sur la base des mêmes critères après lecture des résumés, en privilégiant les études prospectives et longitudinales et les cohortes les plus importantes.

Parmi ces 162 références initiales, 48 études ont été exclues sur la base des critères décrits ci-dessus.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 114 références (38 sur le cancer de l'ovaire, 27 sur le cancer de l'endomètre et 49 sur le cancer du col utérin). L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.11.3. Cancers de l'ovaire

❖ *Synthèse des données de la littérature*

De nombreux articles concernant la TEP-TDM au FDG dans la prise en charge des cancers de l'ovaire ont été publiés au cours des dernières années, principalement lors du bilan initial ou en post-thérapeutique mais aussi dans une moindre mesure lors de la récidive de la maladie.

TEP au FDG lors du bilan pré et post-thérapeutique du cancer de l'ovaire (Tableau 38)

Comme pour de nombreux autres cancers, les cancers de l'ovaire fixent en général intensément le traceur et il n'est pas retrouvé de différence en fonction des différents sous-types histopathologiques [KARANTANIS2012]. Plusieurs études se sont intéressées à la capacité de la TEP-TDM au FDG à discriminer les tumeurs bénignes et malignes de l'ovaire. Zytoon *et al.* ont montré une sensibilité de la TEP-TDM au FDG dans cette indication de 92,6 % avec une exactitude de 92,9 % [ZYTOON2013]. Deux études se sont intéressées à la SUVmax des différentes lésions et ont montré des différences significatives entre les lésions bénignes, malignes et borderlines. Avec un seuil de SUVmax à 2,55, la sensibilité de la TEP-TDM au FDG était de l'ordre de 80 % avec une spécificité de 76,9 % à 94,6 % [KITAJIMA2011, TANIZAKI2014]. Récemment, Tsuboyama *et al.* ont montré des valeurs de SUVmax significativement croissantes selon que les lésions étaient bénignes, borderlines ou correspondaient à une néoplasie, tout en différenciant l'intensité de fixation selon que la néoplasie était mucineuse ou non ou à cellules claires [TSUBOYAMA2014]. Selon le type de néoplasie ovarienne, le métabolisme est donc différent. Par ailleurs, Konishi *et al.* ont proposé un seuil de SUVmax pour les lésions d'adénocarcinome à cellules claires avec un impact significatif sur la survie globale [KONISHI2014]. Kitajima *et al.* ont montré qu'un stade FIGO croissant était associé à des valeurs significativement croissantes de SUVmax des lésions [KITAJIMA2011]. Kuyumcuoglu *et al.* ont montré que la meilleure combinaison pour la discrimination du caractère bénin/malin des lésions était l'association des données du CA125, de l'échographie abdomino-pelvienne et de la TEP-TDM au FDG [KUYUMCUOGLU2011].

Cancers de l'ovaire

Les études abordant le bilan d'extension pré-thérapeutique peuvent être regroupées en 4 catégories : la détectabilité des métastases ganglionnaires par la TEP-TDM au FDG, les facteurs pronostiques de la TEP-TDM au FDG tant pour la survie sans récidive que pour la survie globale, l'intérêt de la TEP-TDM au FDG par rapport à la stadification cœlioscopique et l'intérêt de l'injection de produit de contraste iodé lors de la TEP-TDM au FDG.

L'analyse de la littérature a montré, dans une méta-analyse regroupant 18 études, de bonnes performances pour la détectabilité des métastases ganglionnaires par la TEP-TDM, meilleures que celles obtenues avec la TDM seule et l'IRM, mais les auteurs soulignent de nombreux biais dans les études [YUAN2012].

Deux études rétrospectives, dont une multicentrique, ont montré que la positivité ou non de la TEP au FDG en pré-opératoire était pronostique de la survie globale à stade FIGO identique [CAOBELLI2016, HAN2016]. Une étude en pré-thérapeutique a montré une valeur pronostique de la TEP-TDM au FDG grâce à l'analyse de paramètres semi-quantitatifs combinés comme le MTV ou le TLG [CHUNG2012]. Récemment, une étude rétrospective a montré un impact significatif sur la survie sans récidive des paramètres semi-quantitatifs MTV et TLG, à confirmer par des études prospectives [VARGAS2015]. Lee *et al.* se sont intéressés pour leur part aux paramètres d'hétérogénéité de la fixation FDG sur les lésions néoplasiques et ont montré une association de ces paramètres à un haut risque de récidive avec un HR à 4,504 (IC95 % = 1,572-12,902 ; p = 0,005) [LEE2017]. Une étude prospective a montré que la SUVmax de la lésion primitive ne pouvait pas prédire le caractère complet ou non de la cytoréduction chirurgicale [RISUM2011]. La même équipe a montré, toujours en prospectif, que seul le debulking incomplet était un facteur pronostique indépendant pour la survie globale [RISUM2012]. En revanche, pour une autre équipe, avec un travail prospectif, l'aspect de la TEP-TDM au FDG (avec 5 aspects différents) a été identifié comme un facteur pronostique indépendant pour la récidive associé à l'index chirurgical cœlioscopique, ce qui a permis d'élaborer un nomogramme prédictif [SHIM2015]. Nakamura *et al.* ont montré en analyse univariée que la SUVmax, en particulier de la lésion primitive, était pronostique de la survie globale et de la récidive [NAKAMURA2012]. Enfin, une étude a étudié la survie globale et la récidive selon différents groupes stratifiés sur le stade de FIGO et l'aspect de la TEP-TDM au FDG sans pouvoir mettre en évidence de différence significative entre ces groupes [FRUSCIO2013].

Deux études se sont intéressées à l'intérêt de la TDM avec produit de contraste, soit réalisée sur une machine hybride TEP-TDM, soit comme examen d'imagerie morphologique pour le diagnostic de la carcinose. La TDM injectée couplée au FDG était supérieure à la TDM standard pour le diagnostic de carcinose tant en sus-diaphragmatique (p = 0,02) qu'en mésentérique (p = 0,001) [HYNINEN2013]. Cela a été confirmé par une étude prospective récente où la TEP au FDG avec TDM injectée avait des performances supérieures à celles de la TDM injectée seule et sur l'ensemble de sites explorés [TAWAKOL2016]. Une exactitude de 93,5 % pour la TEP-TDM au FDG et de 88,5 % pour la TDM seule pour la détection de la maladie en pré-opératoire a été décrite et confirmée par Rubini *et al.* [KIM2013, RUBINI2014]. En revanche, la TEP-TDM au FDG n'est pas aussi performante que la stadification cœlioscopique avec des faux positifs dans tous les quadrants de l'abdomen et des faux négatifs surtout à la partie haute de celui-ci, ce qui conduit à une sensibilité et spécificité peu élevées, respectivement de 78,9 % et 68,4 % [DEIACO2011]. Cela a été confirmé récemment sur une

Cancers de l'ovaire

série de patientes, en rétrospectif, où la TDM était plus prédictive du PCI chirurgical que la TEP au FDG mais moins performante que le staging chirurgical [LOPEZLOPEZ2016].

Enfin, une étude s'est intéressée à la possibilité de proposer la TEP-TDM au FDG comme baromètre de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante : les patientes chez qui la TEP-TDM au FDG montrait une normalisation de l'aspect à trois cures (disparition des lésions mises en évidence à baseline et SUVmax de l'ordre du bruit de fond) avaient une forte probabilité de tirer bénéfice de trois cures de chimiothérapie supplémentaires [MARTONI2011].

En post-thérapeutique, la valeur pronostique de la TEP-TDM au FDG a aussi été montrée pour la récidive, par la persistance de la positivité de la TEP-TDM au FDG en fin de traitement et l'analyse du paramètre semi-quantitatif combiné TLG [LIAO2013].

Tableau 38 : Imagerie dans le bilan pré et post thérapeutique des cancers de l'ovaire : Etudes de cohortes

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs												
CHUNG2012	55 patientes Étude pré-op, rétrospective Valeur pronostique des paramètres MTV et TLG	4	- MTV : HR = 5,571 ; p = 0,022 ; IC95 % = 1,279-24,272 - TLG : HR = 2,967 ; p = 0,037 ; IC95 % = 1,065-8,265 Si ↑ du MTV et TLG en pré-traitement : mauvais pronostic (récidive ++++)												
DEIACO2011	40 patientes Étude rétrospective FDG contre bilan coelioscopique Cancer ovarien avancé	4	3,8 % explorations coelioscopiques non possibles TEP-TDM positif chez 100 % des patientes FP : dans tous les quadrants de l'abdomen et du pelvis FN : 28,4 % au niveau de l'abdomen haut <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> </tr> <tr> <td>PET/CT</td> <td>78,9</td> <td>68,4</td> <td>95,3</td> </tr> </table>		Sensibilité	Sp	VPP	PET/CT	78,9	68,4	95,3				
	Sensibilité	Sp	VPP												
PET/CT	78,9	68,4	95,3												
FRUSCIO2013	95 patientes Cancer ovarien avancé Étude rétrospective FDG pré-op	3	25 patientes upgradées entre FIGO III et IV par TEP au FDG Groupe A : clinique et FDG III Groupe B : clinique III et FDG IV Groupe C : clinique IV et FDG IV Dans groupe B et C : même nombre de ptés qui ont une maladie résiduelle < 1 cm en fin de traitement mais ce nombre est inférieur à celui observé dans le groupe A Dans le groupe A, significativement plus de réponses complètes <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>PFS</th> <th>OS</th> </tr> <tr> <td>Gpe A</td> <td>17 m</td> <td>51 m</td> </tr> <tr> <td>Gpe B</td> <td>17 m</td> <td>41 m</td> </tr> <tr> <td>Gpe C</td> <td>12 m</td> <td>35 m</td> </tr> </table> Pas de différence significative de PFS et OS entre les 3 groupes.		PFS	OS	Gpe A	17 m	51 m	Gpe B	17 m	41 m	Gpe C	12 m	35 m
	PFS	OS													
Gpe A	17 m	51 m													
Gpe B	17 m	41 m													
Gpe C	12 m	35 m													
HYNNINEN2013	41 patientes Étude rétrospective Cancer ovarien avancé Comparaison TEP-TDM Ce et CeTDM pour le bilan pré-opératoire	2	Analyse de la dissémination de la maladie CeTDM/FDG > CeTDM pour le diagnostic de carcinose (en sus diaphragmatique : p = 0,02 et en mésentérique : p = 0,001) <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>Grèle</th> <th>Partie D abdomen haut</th> </tr> <tr> <td>Sensibilité CeCT/FDG</td> <td>64 %</td> <td>65 %</td> </tr> <tr> <td>Sensibilité CeCT</td> <td>27 %</td> <td>55 %</td> </tr> </table> CeCT/FDG = CeCT en intra-abdominal CeCT/FDG > CeCT en extra-abdominal (valeur ajoutée ?)		Grèle	Partie D abdomen haut	Sensibilité CeCT/FDG	64 %	65 %	Sensibilité CeCT	27 %	55 %			
	Grèle	Partie D abdomen haut													
Sensibilité CeCT/FDG	64 %	65 %													
Sensibilité CeCT	27 %	55 %													

Cancers de l'ovaire

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs																										
KARANTANIS2012	42 patientes Étude rétrospective Influence du phénotype, du grade et du type histologique du cancer ovarien sur sa capacité à fixer le FDG FDG avant traitement ou à moins de 3 mois d'un traitement et avec maladie > 1 cm	4	Groupe histologique le plus fréquent : séreux (n = 32) Grade le plus fréquent : Grade III (n = 28) Tous les types histologiques de cancer ovarien : Moyenne des SUVmax élevées = 7,6 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>SUVmax</th> </tr> <tr> <td>Grade I</td> <td>7,76</td> </tr> <tr> <td>Grade II</td> <td>6,76</td> </tr> <tr> <td>Grade III</td> <td>7,95</td> </tr> </table> NS		SUVmax	Grade I	7,76	Grade II	6,76	Grade III	7,95																		
	SUVmax																												
Grade I	7,76																												
Grade II	6,76																												
Grade III	7,95																												
KIM2013	46 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Détection de la carcinose Comparaison FDG et CeTDM	4	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>Exactitude</th> </tr> <tr> <td>PET/CT</td> <td>96,2</td> <td>90</td> <td>93,5</td> </tr> <tr> <td>CeCT</td> <td>88,5</td> <td>65</td> <td>78,3</td> </tr> </table> $p = 0,039$		Sensibilité	Sp	Exactitude	PET/CT	96,2	90	93,5	CeCT	88,5	65	78,3														
	Sensibilité	Sp	Exactitude																										
PET/CT	96,2	90	93,5																										
CeCT	88,5	65	78,3																										
KITAJIMA2011	108 patientes Étude rétrospective FDG pré-op pour discriminer lésion bénigne et maligne par la SUVmax	3	<p style="text-align: center;">S</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>Bénin</th> <th>Borderline</th> <th>malin</th> </tr> <tr> <td>SUVmax</td> <td>2±1,02</td> <td>2,72±1,04</td> <td>7,55±4,29</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Différence entre bénin / malin</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>Exactitude</th> </tr> <tr> <td>SUVmax = 2,55</td> <td>82,4</td> <td>76,9</td> <td>81,1</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Stade FIGO I, II, III et IV et SUVmax</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>SUVmax</th> </tr> <tr> <td>FIGO I</td> <td>3,59 ± 2,32</td> </tr> <tr> <td>FIGO II</td> <td>5,18 ± 1,34</td> </tr> <tr> <td>FIGO III</td> <td>8,72 ± 2,69</td> </tr> <tr> <td>FIGO IV</td> <td>15,05 ± 3,77</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">Différence significative entre les 4 stades</p>		Bénin	Borderline	malin	SUVmax	2±1,02	2,72±1,04	7,55±4,29		Sensibilité	Sp	Exactitude	SUVmax = 2,55	82,4	76,9	81,1		SUVmax	FIGO I	3,59 ± 2,32	FIGO II	5,18 ± 1,34	FIGO III	8,72 ± 2,69	FIGO IV	15,05 ± 3,77
	Bénin	Borderline	malin																										
SUVmax	2±1,02	2,72±1,04	7,55±4,29																										
	Sensibilité	Sp	Exactitude																										
SUVmax = 2,55	82,4	76,9	81,1																										
	SUVmax																												
FIGO I	3,59 ± 2,32																												
FIGO II	5,18 ± 1,34																												
FIGO III	8,72 ± 2,69																												
FIGO IV	15,05 ± 3,77																												
KUYUMCUOGLU 2011	69 patientes Étude rétrospective FDG pré-op pour discriminer lésion bénigne et maligne	4	142 lésions																										
LIAO2013	47 patientes Étude rétrospective FDG post-op prédictif de récidive avec TLG et MTV	4	Méthode seuillage SUV = 2,5 et Méthode du bruit de fond Analyse multivariée : Facteur pronostique indépendant pour PFS par méthode BDF - TLG : HR = 1,043 ; IC95 % = 1,01-1,078 ; p = 0,011																										
MARTONI2011	42 patientes Étude rétrospective Monitoring de la chimiothérapie néoadjuvante par Δ SUV	3	<p>FDG à baseline, 3 et 6 cures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après 3 cures, ΔSUVmax = 100 % chez 17 patientes (88 % pR et 12 % NR avec lésions > 1 cm) - Après 3 cures, ΔSUVmax < 100 % chez 25 patientes (24 % pR et 76 % NR) <p style="text-align: center;">Patientes avec normalisation SUVmax à 3 cures ont une forte probabilité de tirer bénéfice de 3 cures supplémentaires</p>																										
NAKAMURA2012	51 patientes Étude rétrospective FDG pré-op avec SUVmax est-il pronostique ? Comparatif avec CA125 et CRP	4	Analyse Univariée : <ul style="list-style-type: none"> - SUVmax de la tumeur primitive associée au stade FIGO et histologie - CA125 associé au stade FIGO et histologie et atteinte gglionnaire - CRP associé au stade FIGO <p>PFS ↓ si : SUVmax, CA125 et CRP augmentés OS ↓ si : SUVmax augmentée</p>																										

Cancers de l'ovaire

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs				
ZYTOON2013	98 patientes Étude rétrospective Corrélation FDG pré-op et résultats histologiques chirurgicaux	4	86 patientes avec cancer ovarien et 12 patientes métastatiques, 4 patientes porteuses de maladie ovarienne bénignes FDG positifs chez 92,5 % des ptés				
					Sensibilité	Sp	Exactitude
					FDG	92,6	100
TANIZAKI2014	160 patientes Étude rétrospective Valeur diagnostique du FDG pré-op par SUVmax ?	4	67 patientes avec carcinome, 14 patientes borderline, 79 patientes avec lésions bénignes Borderline : seulement 2/14 soit 14,3 % FDG positives				
					Sensibilité	VPP	VPN
					SUVmax = 2,9	80,6	91,5
			89,5 % de tumeurs séreuses ont SUVmax > 2,9 92,3 % de tumeurs séreuses ont SUVmax > 2,9				
			FDG+ mais SUVmax significativement moins élevée pour : - 54,5 % adénocarcinome à cellules claires - 66,7 % adénocarcinome mucineux - 66,7 % carcinomes métastatiques				
CAOBELLI2016	168 patientes Étude rétrospective Intérêt FDG en post-thérapeutique	4	Résultats TEP (+/-) sont des données pronostiques à stade FIGO identique				
					PFS 4y	PFS 3y	OS 4y
					TEP+	23%	12%
					TEP-	64%	53%
HAN2016	268 patientes Étude rétrospective, multicentrique (10 centres) Facteurs pronostiques du FDG pré-op par SUV ?	4	- 87/416 TEP+ - Analyse multivariée : TEP(+-) pronostique OS ($p < 0,05$)				
					Sensibilité	Sp	Acc
					FDG	98,8	98,2
						98,3	93,1
							99,7
KONISHI2014	80 patientes Étude rétrospective Étude SUVmax et différents types histologiques Étude pronostique selon SUVmax en FDG pré-thérapeutique	4	- SUVmax stade I < SUVmax stade II ($p < 0,01$) - SUVmax mucineux et cellules claires < SUVmax adenocarcinome et endométrioïde ($p < 0,01$) Pour cellules claires, seuil SUVmax à 4,9 : pronostique - SUVmax < 4,9 : OS 5 y = 100 % - SUVmax ≥ 4,9 : OS 5 y = 43 % avec ($p < 0,009$)				
LEE2017	61 patientes Étude rétrospective Pronostic de l'hétérogénéité du FDG pré-op	4	- 18/61 récidives (29,5 %) - Haute hétérogénéité associée à récidive (HR = 4,504 ; IC95 % = 1,572-12,902 ; $p = 0,005$) - ROC et hétérogénéité : AUC = 0,678 ($p = 0,029$) et seuil = 0,2175 - Stratification selon hétérogénéité et seuil est pronostique de PFS ($p = 0,002$) - Comparaison hétérogénéité chez les patients avec et sans récidive ($p = 0,04$)				
LOPEZLOPEZ2016	59 patientes Étude rétrospective Comparaison TEP-TDMCe et CeTDM pour le bilan pré-opératoire avant CHIP	4	- 55 carcinoses (4 RC post chimio néoadjuvante) - Dans toutes les régions de l'abdomen, TDMCe meilleur LR+ que FDG et TDMCe plus faible LR- que FDG Conclusion : TDMCe > FDG pour PCI pré-op				
					PCI		
					FDG	2,25 ± 1,02	
					TDMCe	3,69 ± 3,96	
					Chir	9,46 ± 7,70	
RUBINI2014	79 patientes Étude rétrospective Comparaison TDMCe, CA125 et FDG pour le bilan d'évaluation pré-opératoire	4	- Gpe A : FDG et TDMCe - Gpe B : FDG et CA125				
					Sensibilité	Sp	Acc
					FDG	85	92,3
						88,6	91,9
							58,7
					Grpe A	Sensibilité	Sp
					FDG	78,6	91,3
					TDMCe	53,6	60,9
						84,3	56,9
							($p = 0,039$)
					Grpe B	Sensibilité	Sp
					FDG	86,4	84,6
					Ca125	81,8	38,5
						85,7	65,7
							($p = NS$)

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Cancers de l'ovaire

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs																		
TSUBOYAMA2014	127 patientes Étude rétrospective Évaluation masses ovariennes par TEP-IRM et FDG TEP-TDM en pré-op	4	<ul style="list-style-type: none"> - Seuil SUVmax bénin/borderline : 2,4 - Seuil SUVmax non mucineux : 4 Exactitude = 88,2 % - TEP-TDM + TEP-IRM : exactitude = 85 % - AdénoK à cellules claires - TEP-TDM : Exactitude = 70,1 % - TEP-IRM : Exactitude = 94,1 % 																		
VARGAS2015	55 patientes Étude rétrospective Paramètres FDG et PFS	4	<ul style="list-style-type: none"> - MTV et TLG liés à PFS : respectivement p = 0,0025 et p = 0,0043 - MTV = 7,52 mL et TLG = 35,94 g diminuent la PFS : respectivement p = 0,02 et p = 0,0069 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2">PFS 3,5 y</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MTV < 7,52</td> <td>42 %</td> </tr> <tr> <td>MTV > 7,52</td> <td>19 %</td> </tr> <tr> <td>TLG > 35,94</td> <td>15 %</td> </tr> <tr> <td>TLG < 35,94</td> <td>46 %</td> </tr> </tbody> </table>	PFS 3,5 y		MTV < 7,52	42 %	MTV > 7,52	19 %	TLG > 35,94	15 %	TLG < 35,94	46 %								
PFS 3,5 y																					
MTV < 7,52	42 %																				
MTV > 7,52	19 %																				
TLG > 35,94	15 %																				
TLG < 35,94	46 %																				
RISUM2011	Cohorte de 201 patientes mais étude sur 60 patientes Étude prospective Cancer ovarien avancé FDG pré-op avec SUVmax est-il pronostique de la chirurgie incomplète ?	3	<p>suivi pendant 2 ans</p> <p>Index de risque de malignité > 150 basé sur CA125, US, Ménopause ou non</p> <p>En pré-op, la SUVmax sur la tumeur primitive ne prédit pas le caractère complet de la cytoréduction chirurgicale</p>																		
RISUM2012	Cohorte de 514 patientes mais étude sur 152 patientes Étude prospective Cancer ovarien IIIC/IV FDG pré-op est-il pronostique de la survie globale ?	2	<p>Sélection des patientes pour la chimio néoadjuvante grâce à des indicateurs pronostiques.</p> <p>Analyse univariée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Debulking incomplet (p = 0,0001) - Exsudats pleuraux (p = 0,001) - Etat post-ménopausique (p = 0,01) - WHO > 2 (p = 0,01) - Importants implants du mésentère (p = 0,02) - Stade IV TEP-TDM (p = 0,01) <p>Analyse multivariée :</p> <p>Facteur pronostique indépendant pour OS : Debulking incomplet (p = 0,0001)</p>																		
SHIM2015	343 patientes Étude prospective Cancer ovarien avancé Élaboration nomogramme pour prédire cytoréduction chirurgicale incomplète	2	<p>Nomogramme pour prédire la cytoréduction chirurgicale incomplète :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Développement sur 240 patientes - Validation sur 103 patientes <p>Cytoréduction chez 120 patientes (35 %)</p> <p>Facteurs pronostiques indépendants : Index chirurgical et aspect de la TEP au FDG (5 aspects possibles)</p> <p>Avec ces variables : bonne exactitude prédictive (index de concordance = 0,881 ; IC95 % = 0,838-0,923), bonne exactitude prédictive de la cohorte de validation (index de concordance = 0,881 ; IC95 % = 0,790-0,932)</p>																		
TAWAKOL2016	111 patientes Étude prospective Performances FDG-TDMCe vs TDMCe en post-traitement (recherche récidive et maladie résiduelle)	3	<p>- 97/136 (71 %) : récidive</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>VPN</th> <th>VPP</th> <th>Acc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDG-TDMCe</td> <td>96</td> <td>92</td> <td>90</td> <td>97</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>TDMCe</td> <td>84</td> <td>59</td> <td>59</td> <td>84</td> <td>76</td> </tr> </tbody> </table> <p>- FDG/TDMCe > TDMCe sur tous les sites de récidive (gg abdomino-pelv, péritoïne et M+)</p>		Sensibilité	Sp	VPN	VPP	Acc	FDG-TDMCe	96	92	90	97	95	TDMCe	84	59	59	84	76
	Sensibilité	Sp	VPN	VPP	Acc																
FDG-TDMCe	96	92	90	97	95																
TDMCe	84	59	59	84	76																
YUAN 2012	Méta-analyse 1990-2010 18 études 882 patientes Comparaison performances de détection gg métastatiques avec IRM, TEP, TEP-TDM	1	<p>Pour les gg :</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>OR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEP-TDM</td> <td>73,2</td> <td>96,7</td> <td>90,32</td> </tr> <tr> <td>TDM</td> <td>42,6</td> <td>95,0</td> <td>19,87</td> </tr> <tr> <td>IRM</td> <td>54,7</td> <td>88,3</td> <td>12,38</td> </tr> </tbody> </table>		Sensibilité	Sp	OR	TEP-TDM	73,2	96,7	90,32	TDM	42,6	95,0	19,87	IRM	54,7	88,3	12,38		
	Sensibilité	Sp	OR																		
TEP-TDM	73,2	96,7	90,32																		
TDM	42,6	95,0	19,87																		
IRM	54,7	88,3	12,38																		

TEP au FDG lors du bilan de la récidive du cancer de l'ovaire (Tableau 39)

Aucune méta-analyse ou étude prospective n'a été retrouvée sur ce sujet.

Les performances de la TEP-TDM au FDG chez des patientes suspectes de récidive ont été décrites dans plusieurs études avec une confrontation au biomarqueur et à l'imagerie conventionnelle et/ou à l'IRM. Trois études rétrospectives ont décrit d'excellentes performances de la TEP-TDM au FDG pour mettre en évidence une récidive locale et/ou à distance avec une confrontation au CA125 et à l'imagerie conventionnelle. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les tumeurs de haut et de bas grade en TEP-TDM au FDG et selon les études, l'exactitude est décrite entre 80 % et 97 % soit supérieure à celle du biomarqueur et de l'imagerie conventionnelle [ANTUNOVIC2012, PAN2011, TAKEUCHI2014]. Un changement de traitement basé sur les résultats de TEP-TDM au FDG était réalisé dans 30-58 % des cas avec la mise en évidence de carcinoses extensives ce qui permettait d'éviter la chirurgie à des patientes à faible intervalle libre entre le traitement et une nouvelle récidive [TAKEUCHI2014, EBINA2014]. Récemment, Kim *et al.* ont montré un impact significatif du MTV et du TLG sur la survie sans récidive des patientes et un impact sur la survie globale a été aussi décrit si le TLG était supérieur à 67,7 g [TAKEUCHI2014, KIM2016]. Palomar *et al.* ont montré qu'avec un CA125 peu élevé (< 30 U/mL), la TEP au FDG était positive dans 53 % des cas et donc était un outil performant de détection de la récidive [PALOMAR2012]. Furlarz *et al.* ont montré qu'avec un seuil à 17,6 U/mL du CA125, la sensibilité, la spécificité et l'exactitude de la TEP au FDG étaient respectivement de 90,9 %, 80,0 % et 85,3 % [FULARZ2015].

Deux études se sont intéressées à la valeur ajoutée de la TDM injectée associée à la TEP au FDG. Cette modalité d'examen a été significativement supérieure à la TEP-TDM au FDG couplée à une TDM sans injection de produit de contraste avec une exactitude respectivement de 92,5 % et 88,3 %, en raison d'une diminution franche des cas d'examens équivoques par meilleure discrimination des anomalies [KITAJIMA2012]. Un changement de traitement de 69 % a été obtenu grâce à l'utilisation de produit de contraste iodé [HEBEL2014].

Deux études ont confronté les performances de la TEP-TDM au FDG et de l'IRM lors de la récidive. Michielsen *et al.* ont utilisé l'IRM avec une séquence de diffusion et trouvé des performances supérieures pour cette technique, tant au niveau des lésions du péritoine, que pour les ganglions rétro-péritonéaux par rapport à la TDM seule ou la TEP-TDM au FDG [MICHIELSEN2014]. En revanche, sans utilisation de séquences de diffusion, les performances des deux examens étaient équivalentes avec une exactitude de 97,8 % pour la TEP-TDM au FDG et une supériorité de la TEP-TDM au FDG pour la détection des implants péritonéaux de 0,5-1 cm ou 1-2 cm [SANLI2012].

Une étude a comparé les performances de la TEP-TDM au FDG et de la TDM pour la définition des volumes de radiothérapie par IMRT lors de la récidive. Du *et al.* ont montré, rétrospectivement, que l'utilisation de la TEP-TDM au FDG pour définir les volumes à irradier permettait d'augmenter significativement la survie globale à 3 ans des patientes par rapport à une délinéation par TDM seule. En effet, la survie à 3 ans était respectivement pour la TEP-TDM au FDG et la TDM de 34,1 % et 13,2 %. Le changement de GTV était en effet réalisé dans 35,7 % des cas par prise en compte additionnelle de ganglions et de métastases [DU2012].

Cancers de l'ovaire

Tableau 39 : Imagerie dans le bilan de récidive des cancers de l'ovaire

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs					
ANTUNOVIC2012	121 patientes Étude rétrospective Recherche récidive lors du suivi des patientes Confrontation avec CA125, histologie lésion primitive et imagerie conventionnelle	4						
				Sens	Sp	VPP	VPN	Exactitude
			FDG	0,82	0,87	0,96	0,55	0,80
			CI	0,69	0,47	0,85	0,49	0,60
			Ca125	0,59	0,80	0,78	0,51	0,64
								Haut grade
								Bas grade
								Exactitude
DU2012	58 patientes Étude rétrospective FDG pour guider volumes enIMRT	4						
								CR
								PR
							IMRT avec FDG	64,3%
							IMRT avec CT	46,7%
								25,0%
								13,3%
								Significatif
EBINA2014	44 patientes Étude rétrospective Intérêt FDG pour bilan d'extension chez patientes en récidive avant chirurgie de réduction	4						
HEBEL2014	48 patientes Étude rétrospective Pronostic du TEP/CeTDM FDG négatif chez patientes en récidive	4						
KITAJIMA2012	120 patientes Étude rétrospective Intérêt PET/CeCT et PET/CT FDG pour diagnostiquer la récidive Gold Standard : suivi clinique ou histologie	4						
MICHIELSEN2014	32 patientes Étude rétrospective Comparaison performances IRM avec séquence diffusion pour diagnostic de récidives et TEP-TDM FDG et TDM Gold Standard : chirurgie ou pour M + biopsies ou TEP-TDM FDG	4						
PAN 2011	37 patientes Étude rétrospective Intérêt de la combinaison TEP-TDM FDG et marqueurs tumoraux pour diagnostic de récidive	4						
PALOMAR2012	175 patientes Étude rétrospective Intérêt TEP-TDM FDG chez patientes avec CA125 augmenté Gold Standard : histologie ou suivi clinique	3						
SANLI2012	47 patientes Étude rétrospective Valeur diagnostique du TEP-TDM FDG et de l'IRM chez patientes en récidive	4						

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Cancers de l'ovaire

Etude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs																		
TAKEUCHI2014	48 patientes Étude rétrospective Intérêt de la TEP-TDM au FDG dans le suivi de patientes porteuses de cancer de l'ovaire de bas grade	4	TEP-TDM dans le bilan de suivi 39 patientes FDG positives Changement de tt grâce au FDG : 30 %	<table border="1"> <tr> <th></th> <th>Se%</th> <th>Sp%</th> <th>Exactitude</th> </tr> <tr> <td>TEP-TDM FDG</td> <td>94</td> <td>100</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td>TDM</td> <td>89</td> <td>95</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Ca125</td> <td>68</td> <td>89</td> <td>73</td> </tr> </table>		Se%	Sp%	Exactitude	TEP-TDM FDG	94	100	97	TDM	89	95	93	Ca125	68	89	73	NS
	Se%	Sp%	Exactitude																		
TEP-TDM FDG	94	100	97																		
TDM	89	95	93																		
Ca125	68	89	73																		
FULARZ2015	68 patientes Étude rétrospective Valeur diagnostique de la TEP-TDM au FDG et CA125 chez patientes suspectes de récidive	4	- TEP+ : 33/68 (48,5 %) - TEP+ : moyenne CA125 : 199,9 - TEP- : moyenne CA125 : 15,7 - Analyse courbe ROC avec seuil CA125 pour PET+ : 17,6 U/mL et AUC = 91	<table border="1"> <tr> <th></th> <th>Sens</th> <th>Sp</th> <th>Acc</th> </tr> <tr> <td>17.6 U/mL</td> <td>90.9 %</td> <td>80 %</td> <td>85,3 %</td> </tr> </table>		Sens	Sp	Acc	17.6 U/mL	90.9 %	80 %	85,3 %	p=10 ⁻³								
	Sens	Sp	Acc																		
17.6 U/mL	90.9 %	80 %	85,3 %																		
KIM 2016	56 patientes Étude rétrospective Valeur pronostique paramètres FDG à la 1 ^{ère} rechute	4	- Intervalle de temps sans sels de Platine, Traitement de 2 ^{ème} ligne, MTV, TLG : pronostiques PFS - Groupe de meilleur pronostic : patientes sensibles aux sels de Platine, faible MTV et faible TLG (p < 10 ⁻³) - Mix entre paramètres cliniques et FDG : meilleure discrimination pronostique																		

❖ Conclusions et niveaux de preuve

Les données, de nombreuses études rétrospectives et de quelques études prospectives, retrouvées dans le cadre de l'intérêt de la TEP au FDG lors du bilan d'extension au diagnostic initial de la maladie et de la récidive donnent des résultats dans l'ensemble cohérents mais ils semblent insuffisants pour établir des recommandations. Néanmoins les données sont encourageantes (niveau de preuve B2).

Les nouvelles données identifiées sur le diagnostic de récidive (bien que composées uniquement d'études rétrospectives) ajoutées à celles pré-existantes, montrent que la TEP au FDG est plus performante que l'imagerie conventionnelle pour la détection des récidives en cas d'ascension isolée du CA125 ou d'imagerie morphologique douteuse (niveau de preuve B1).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

- La TEP au FDG est recommandée en cas de suspicion de récidive du cancer de l'ovaire en particulier par l élévation de la concentration sérique du CA125.
- La TEP au FDG peut être proposée pour le bilan d'extension loco-régional ou à distance du cancer de l'ovaire avancé (\geq Stade FIGO III).
- La TEP au FDG peut être proposée pour le bilan d'extension de la récidive du cancer de l'ovaire.

❖ Références bibliographiques

[ANTUNOVIC2012] Antunovic L, Cimitan M, Borsatti E, Baresic T, Sorio R, Giorda G, Steffan A, Balestreri L, Tatta R, Pepe G, Rubello D, Cecchin D, Canzonieri V. Revisiting the clinical value of 18F-FDG PET/CT in detection of recurrent epithelial ovarian carcinomas: correlation with histology, serum CA-125 assay, and conventional radiological modalities. Clinical Nuclear Medicine 2012;37(8):e184-e188.

[CAOBELLI2016] Caobelli F, Alongi P, Evangelista L, Picchio M, Saladini G, Rensi M, Geatti O, Castello A, Laghai I, Popescu CE, Dolci C, Crivellaro C, Seghezzi S, Kirienko M, De B, V, Coccilillo F, Quartuccio N, Young AIMN Working Group. Predictive

Cancers de l'ovaire

value of (18)F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2016;43(3):404-13.

[CHUNG2012] Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB, Kim JW. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. Annals of Surgical Oncology 2012;19(6):1966-72.

[DEIACO2011] De Iaco P, Musto A, Orazi L, Zamagni C, Rosati M, Allegri V, Cacciari N, Al-Nahhas A, Rubello D, Venturoli S, Fanti S. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. European Journal of Radiology 2011;80(2):e98-103.

[DU2012] Du XL, Jiang T, Sheng XG, Li QS, Wang C, Yu H. PET/CT scanning guided intensity-modulated radiotherapy in treatment of recurrent ovarian cancer. European Journal of Radiology 2012;81(11):3551-6.

[EBINA2014] Ebina Y, Watari H, Kaneuchi M, Takeda M, Hosaka M, Kudo M, Yamada H, Sakuragi N. Impact of FDG PET in optimizing patient selection for cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2014;41(3):446-51.

[FRUSCIO2013] Fruscio R, Sina F, Dolci C, Signorelli M, Crivellaro C, Dell'Anna T, Cuzzocrea M, Guerra L, Milani R, Messa C. Preoperative 18F-FDG PET/CT in the management of advanced epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2013;131(3):689-93.

[FULARZ2015] Fularz M, Adamiak P, Czepczynski R, Jarzabek-Bielecka G, Rewers A, Kedzia W, Ruchala M. Utility of PET/CT in the diagnosis of recurrent ovarian cancer depending on CA 125 serum level. Nuclear-Medizin 2015;54(4):158-62.

[HAN2016] Han EJ, Park HL, Lee YS, Park EK, Song MJ, Yoo IR, Kim SH, Choi WH. Clinical usefulness of post-treatment FDG PET/CT in patients with ovarian malignancy. Annals of Nuclear Medicine 2016;30(9):600-7.

[HEBEL2014] Hebel CB, Behrendt FF, Heinzel A, Krohn T, Mottaghy FM, Bauerschlag DO, Verburg FA. Negative 18F-2-fluorodeoxyglucose PET/CT predicts good cancer specific survival in patients with a suspicion of recurrent ovarian cancer. European Journal of Radiology 2014;83(3):463-7.

[HYNNINEN2013] Hynninen J, Kemppainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomaki J, Oksa S, Carpen O, Grenman S, Seppanen M, Auranen A. A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology 2013;131(2):389-94.

[KARANTANIS2012] Karantanis D, Len-Auerbach M, Czernin J. Relationship among glycolytic phenotype, grade, and histological subtype in ovarian carcinoma. Clinical Nuclear Medicine 2012;37(1):49-53.

[KIM2013] Kim HW, Won KS, Zeon SK, Ahn BC, Gayed IW. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: enhanced CT vs 18F-FDG PET/CT. Clinical Nuclear Medicine 2013;38(2):93-7.

[KIM2016] Kim HJ, Cho A, Yun M, Kim YT, Kang WJ. Comparison of FDG PET/CT and MRI in lymph node staging of endometrial cancer. Annals of Nuclear Medicine 2016;30(2):104-13.

[KITAJIMA2011] Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Onishi Y, Maeda T, Yoshikawa T, Ohno Y, Sugimura K. FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. Nuclear Medicine Communications 2011;32(7):549-53.

[KITAJIMA2012] Kitajima K, Ueno Y, Suzuki K, Kita M, Ebina Y, Yamada H, Senda M, Maeda T, Sugimura K. Low-dose non-enhanced CT vs full-dose contrast-enhanced CT in integrated PET/CT scans for diagnosing ovarian cancer recurrence. European Journal of Radiology 2012;81(11):3557-62.

[KONISHI2014] Konishi H, Takehara K, Kojima A, Okame S, Yamamoto Y, Shiroyama Y, Yokoyama T, Nogawa T, Sugawara Y. Maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is a prognostic factor in ovarian clear cell adenocarcinoma. International Journal of Gynecological Cancer 2014;24(7):1190-4.

[KUYUMCUOGLU2011] Kuyumcuoglu U, Guzel AI, Celik Y, Erdemoglu M, Komek H. 18F-FDG PET-CT and USG/CT in benign and malignant ovarian tumors with postoperative histopathological correlation. Ginekologia Polska 2011;82(8):602-6.

[LEE2017] Lee M, Lee H, Cheon GJ, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS. Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in patients with epithelial ovarian cancer. European Radiology 2017;27(1):16-23.

Cancers de l'ovaire

[LIAO2013] Liao S, Lan X, Cao G, Yuan H, Zhang Y. Prognostic predictive value of total lesion glycolysis from 18F-FDG PET/CT in post-surgical patients with epithelial ovarian cancer. Clinical Nuclear Medicine 2013;38(9):715-20.

[LOPEZLOPEZ2016] Lopez-Lopez V, Cascales-Campos PA, Gil J, Frutos L, Andrade RJ, Fuster-Quinonero M, Feliciangeli E, Gil E, Parrilla P. Use of (18)F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue. European Journal of Radiology 2016;85(10):1824-8.

[MARTONI2011] Martoni AA, Fanti S, Zamagni C, Rosati M, De Iaco P, D'Errico Grigioni A, Castellucci P, Quercia S, Musto A, Ricci Maccarini L, Lopci E, Bernardi A. [18F]FDG-PET/CT monitoring early identifies advanced ovarian cancer patients who will benefit from prolonged neo-adjuvant chemotherapy. The Quarterly Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2011;55(1):81-90.

[MICHELSSEN2014] Michielsen K, Vergote I, Op de Beeck K, Amant F, Leunen K, Moerman P, Deroose C, Souverijns G, Dymarkowski S, De Keyzer F, Vandecaveye V. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. European Radiology 2014;24(4):889-901.

[NAKAMURA2012] Nakamura K, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y. The pretreatment of maximum standardized uptake values (SUVmax) of the primary tumor is predictor for poor prognosis for patients with epithelial ovarian cancer. Acta Medica Okayama 2012;66(1):53-60.

[PALOMAR2012] Palomar A, Nanni C, Castellucci P, Ambrosini V, Montini GC, Allegri V, Pettinato C, Al-Nahhas A, Soriano A, Grassetto G, Rubello D, Fanti S. Value of FDG PET/CT in patients with treated ovarian cancer and raised CA125 serum levels. Molecular Imaging & Biology 2012;14(1):123-9.

[PAN2011] Pan HS, Lee SL, Huang LW, Chen YK. Combined positron emission tomography-computed tomography and tumor markers for detecting recurrent ovarian cancer. Archives of Gynecology & Obstetrics 2011;283(2):335-41.

[RISUM2011] Risum S, Loft A, Hogdall C, Berthelsen AK, Hogdall E, Lundvall L, Nedergaard L, Engelholm SA. Standardized FDG uptake as a prognostic variable and as a predictor of incomplete cytoreduction in primary advanced ovarian cancer. Acta Oncologica 2011;50(3):415-9.

[RISUM2012] Risum S, Loft A, Engelholm SA, Hogdall E, Berthelsen AK, Nedergaard L, Lundvall L, Hogdall C. Positron emission tomography/computed tomography predictors of overall survival in stage IIIC/IV ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2012;22(7):1163-9.

[RUBINI2014] Rubini G, Altini C, Notaristefano A, Merenda N, Rubini D, Ianora AA, Asabella AN. Role of 18F-FDG PET/CT in diagnosing peritoneal carcinomatosis in the restaging of patient with ovarian cancer as compared to contrast enhanced CT and tumor marker Ca-125. Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 2014;33(1):22-7.

[SANLI2012] Sanli Y, Turkmen C, Bakir B, Iyibozkurt C, Ozel S, Has D, Yilmaz E, Topuz S, Yavuz E, Unal SN, Mudun A. Diagnostic value of PET/CT is similar to that of conventional MRI and even better for detecting small peritoneal implants in patients with recurrent ovarian cancer. Nuclear Medicine Communications 2012;33(5):509-15.

[SHIM2015] Shim SH, Lee SJ, Kim SO, Kim SN, Kim DY, Lee JJ, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Nomogram for predicting incomplete cytoreduction in advanced ovarian cancer patients. Gynecologic Oncology 2015;136(1):30-6.

[TAKEUCHI2014] Takeuchi S, Lucchini M, Schmeler KM, Coleman RL, Gershenson DM, Munsell MF, Macapinlac HA, Ramirez PT. Utility of 18F-FDG PET/CT in follow-up of patients with low-grade serous carcinoma of the ovary. Gynecologic Oncology 2014;133(1):100-4.

[TANIZAKI2014] Tanizaki Y, Kobayashi A, Shiro M, Ota N, Takano R, Mabuchi Y, Yagi S, Minami S, Terada M, Ino K. Diagnostic value of preoperative SUVmax on FDG-PET/CT for the detection of ovarian cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2014;24(3):454-60.

[TAWAKOL2016] Tawakol A, Abdelhafez YG, Osama A, Hamada E, El RS. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT vs contrast-enhanced CT alone for post-treatment detection of ovarian malignancy. Nuclear Medicine Communications 2016;37(5):453-60.

Cancers de l'ovaire

[TSUBOYAMA2014] Tsuboyama T, Tatsumi M, Onishi H, Nakamoto A, Kim T, Hori M, Sakane M, Hori Y, Morii E, Hatazawa J, Tomiyama N. Assessment of combination of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography for evaluation of ovarian masses. *Investigative Radiology* 2014;49(8):524-31.

[VARGAS2015] Vargas HA, Burger IA, Goldman DA, Micco M, Sosa RE, Weber W, Chi DS, Hricak H, Sala E. Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery. *European Radiology* 2015;25(11):3348-53.

[YUAN2012] Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. [Review]. *European Journal of Radiology* 2012;81(5):1002-6.

[ZYTOON2013] Zytoon AA, Murakami K, Eid H, El-Gammal M. High impact of FDG-PET/CT in diagnostic strategies for ovarian cancer. *Acta Radiologica* 2013;54(3):340-8.

4.11.4. Cancers de l'endomètre

❖ *Synthèse des données de la littérature*

De nombreux articles, concernant la TEP au FDG dans la prise en charge des cancers de l'endomètre ont été publiés, principalement lors du bilan initial ou en post-thérapeutique mais aussi dans une moindre mesure lors de la récidive de la maladie.

TEP au FDG lors du bilan pré et post-thérapeutique du cancer de l'endomètre (Tableau 40)

Chez les femmes pré-ménopausées, une fixation du FDG au niveau de l'endomètre peut être associée à une lésion maligne, mais peut aussi également être physiologique [LERMAN2004]. La différenciation entre l'endométriose et une anomalie maligne peut s'appuyer sur la TEP au FDG [KUSONOKI2016]. Le bilan de la lésion primitive est laissé à échographie, la TDM et l'IRM, cette dernière étant le gold standard du bilan d'extension [QUERLEU2008].

Les études portant sur le bilan d'extension pré-thérapeutique peuvent être regroupées en 3 catégories : la détectabilité tumorale et des métastases ganglionnaires par la TEP au FDG, les facteurs pronostiques de la TEP au FDG tant pour la survie sans récidive que pour la survie globale et l'intérêt d'autres traceurs fluorés comme la FES pour une approche des sarcomes utérins.

L'analyse de la littérature a montré, dans deux études rétrospectives, une détectabilité de la néoplasie endométriale de l'ordre de 50 % à 83 % avec une excellente spécificité [NOGAMI2015, SUGA2011]. Une méta-analyse, regroupant 16 études et 807 patientes, a confirmé ces performances avec une sensibilité et une spécificité poolées pour la détection tumorale endométriale de 63 % et 94,8 % respectivement [KAKHKI2013]. Ces résultats ont été améliorés par Kitajima *et al.* en 2013, qui ont étudié les performances de la TEP-IRM et de la TEP-TDM avec injection de produits de contraste [KITAJIMA2013]. Le taux de détection de la lésion primitive avec la TEP-IRM était superposable à celui de l'IRM seule (96,7 %). Les performances en terme d'exactitude tumorale étaient excellentes (80 %) pour l'IRM ou la TEP-IRM et un peu moindres pour la TEP-TDM avec produits de contraste (60 %).

Les performances diagnostiques de la TEP au FDG pour la stadification ganglionnaire pelvienne et/ou para-aortique sont inégales. Elles ont pu être excellentes à un stade avancé avec une sensibilité de 75 % à 100 % et une spécificité de 93 % à 100 % [SUGA2011, ANTONSEN2013, KIM2016] ou plus modestes, à un stade précoce, avec une sensibilité de 45 % tout en gardant une spécificité de l'ordre de 100 % néanmoins [NOGAMI2015]. La limitation dans la détection des ganglions est rapportée à la taille des métastases, à la localisation des ganglions et au type histologique de la lésion utérine primitive. Ces résultats ont été corroborés par deux méta-analyses [KAKHKI2013, CHANG2012] qui ont décrit des sensibilités poolées de 81,8 % et de 63 % et des spécificités poolées de 94,7 % et 92,9 %. Kitajima *et al.*, dans leur étude de comparaison des performances diagnostiques ganglionnaires de la TEP-IRM, de l'IRM et de la TEP-TDM avec injection de produits de contraste, ont montré une sensibilité similaire de la TEP-IRM et de la TEP-TDM injectée, meilleure que celle de l'IRM seule. Néanmoins, l'exactitude diagnostique des trois techniques était identique [KITAJIMA2013, BOONYAUSSADORN2014]. Sur cette thématique, les auteurs de la méta-analyse ont conclu que des

Cancers de l'endomètre

études prospectives étaient nécessaires pour établir définitivement les performances de la TEP au FDG dans la stadification ganglionnaire [KAKHKI2013], et que la TEP au FDG ne pouvait pas remplacer le staging ganglionnaire.

Enfin, la méta-analyse de Kakhki *et al.* a décrit de bonnes performances de la TEP au FDG pour la détection des métastases à distance avec une sensibilité et une spécificité poolées respectivement de 95,7 % et 95,4 % [KAKHKI2013].

Les études, en pré-thérapeutique, ont montré une valeur pronostique (survie sans récidive) de la TEP au FDG, grâce à l'analyse de paramètres semi-quantitatifs tels que la SUVmax ou combinés comme le MTV ou le TLG plus ou moins associés à des facteurs cliniques [CHUNG2013, KITAJIMA2012A, SHIM2014, KITAJIMA2015]. Il ne semble pas exister de corrélation entre les paramètres FDG et la présence d'hypoxie ou de phénomènes d'apoptose [CERCI2015]. Deux études ont montré que la SUVmax était aussi un facteur pronostique indépendant pour la survie globale [NAKAMURA2011, WALENTOWICZSADL2014]. Une étude s'est attachée à définir, grâce à la combinaison de la SUVmax et de facteurs cliniques, des groupes à risque élevé et faible de récidive avec une exactitude de 81,7 % [LEE2011]. Une étude a montré qu'après un screening des patientes par IRM, les paramètres semi-quantitatifs FDG étaient prédictifs des données anatomo-pathologiques, mais l'étude souffrait d'un faible effectif [SUDO2015]. Une étude prospective récente [HUSBY2015] a montré que les paramètres semi-quantitatifs FDG (SUVmax, TLG et MTV) étaient corrélés à l'invasion du myomètre et à l'atteinte métastatique ganglionnaire. De plus, la SUVmax (FDG) et l'ADCmin (IRM) avaient une corrélation inverse comme facteurs pronostiques [SHIH2015].

En post-thérapeutique, une valeur pronostique de la TEP au FDG a aussi été montrée à propos de 61 patientes, grâce à l'analyse de paramètres semi-quantitatifs comme la SUVmax associée au type tumoral de la lésion primitive [CHUNG2011A].

Tableau 40 : Imagerie dans le bilan pré et post thérapeutique des cancers de l'endomètre : études de cohortes

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs												
[ANTONSEN2013]	268 patientes Étude rétrospective Différencier les patientes avec cancer endomètre ou hyperplasie endométriale atypique Étude pré-op	4	<p>La SUVmax est élevée pour : en analyse univariée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stade FIGO élevé - Importante infiltration myomètre - Infiltration du col - N+ <p>Détection gg métastatiques :</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> <th>Exactitude</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDG</td> <td>75</td> <td>92,7</td> <td>60</td> <td>96,2</td> <td>90,5</td> </tr> </tbody> </table>		Sensibilité	Sp	VPP	VPN	Exactitude	FDG	75	92,7	60	96,2	90,5
	Sensibilité	Sp	VPP	VPN	Exactitude										
FDG	75	92,7	60	96,2	90,5										
[CHUNG2011A]	61 patientes Étude rétrospective FDG post-traitement lors de la surveillance Étude en post-tt : FDG par SUVmax est pronostique ?	4	<p>Analyse multivariée :</p> <p>Facteurs pronostiques indépendants pour PFS</p> <ul style="list-style-type: none"> - SUVmax post-traitement : HR = 1,199 ; IC95 % = 1,077-1,334 - Type adénocarcinome séreux : HR = 5,594 ; IC95 % = 1,207-25,931 												

Cancers de l'endomètre

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs										
[CHUNG2013]	76 patientes Étude rétrospective FDG pré-op IRM Étude sur tumeur primitive du paramètre MTV	4	Analyse multivariée : Facteurs pronostiques indépendants pour PFS - Âge : HR = 0,748 ; IC95 % = 0,587-0,952 - Stade FIGO Sous-groupe de 62 patientes avec cancer endomètre endométoïde Analyse multivariée : Facteurs pronostiques indépendants pour PFS - Âge : HR = 1,098 ; IC95 % = 1,026-1,175 - MTV > 876,4 mL : HR = 5,795 ; IC95 % = 1,160-28,958										
[KITAJIMA2012A]	57 patientes Stade I à IV Étude rétrospective FDG pré-op est-il pronostique avec SUVmax ?	4	Analyse multivariée : Facteurs pronostiques indépendants pour PFS : - SUVmax : HR = 1,11 ; IC95 % = 1,0028-1,231 Seuil SUVmax à 12,7										
[LEE2011]	60 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Étude SUVmax, de stratification de cancer de bas et haut risque	4	Analyse multivariée : SUVmax et SUVmean liées ($p < 0,001$) à : - Stade FIGO - Histologie - Envahissement lymphatique - Taille tumorale maximale Seuil SUVmax pour séparer bas et haut risque à 8,7										
			<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: 0;"> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>Exactitude</th> </tr> <tr> <td>Seuil SUVmax à 8,7</td> <td>75,6</td> <td>89,5</td> <td>81,7</td> </tr> </table>		Sensibilité	Sp	Exactitude	Seuil SUVmax à 8,7	75,6	89,5	81,7		
	Sensibilité	Sp	Exactitude										
Seuil SUVmax à 8,7	75,6	89,5	81,7										
[NAKAMURA2011]	106 patientes Étude rétrospective FDG pré-op est-il pronostique avec SUVmax ?	4	Analyse multivariée : Facteur pronostique indépendant pour OS ($p = 0,025$) : SUVmax										
[NOGAMI2015]	53 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Détection des gg au FDG	4	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: 0;"> <tr> <td>endomètre</td> <td>50</td> <td>93,9</td> <td>40,0</td> <td>95,8</td> </tr> <tr> <td>Gg</td> <td>45</td> <td>99,4</td> <td>64,3</td> <td>98,5</td> </tr> </table> <p>Limitation dans la détection des gg à cause de la taille des métastases, la localisation des gg et le type histologique de la lésion primitive</p>	endomètre	50	93,9	40,0	95,8	Gg	45	99,4	64,3	98,5
endomètre	50	93,9	40,0	95,8									
Gg	45	99,4	64,3	98,5									
[SHIM2014]	84 patientes Étude rétrospective FDG pré-op prédictif de récidive avec MTV et TLG ?	4	Analyse multivariée : Facteurs pronostiques indépendants pour PFS : MTV et TLG AUC = 0,679 ; Seuil MTV = 17,15 mL AUC = 0,661 ; Seuil TLG = 56,43 g										
[SUGA2011]	40 patientes Étude rétrospective Évaluation pré-op avec FDG	4	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: 0;"> <tr> <td>T</td> <td>83</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> </table>	T	83	100	N	100	100				
T	83	100											
N	100	100											
[WALENTOWICZSADL2014]	101 patientes Étude rétrospective FDG pré-op est-il pronostique de l'OS avec SUVmax ?	4	Analyse courbe ROC : Seuil SUVmax de 17,7 pour prédire haut risque de récidive										
[BOONYAUSSADORN2014]	33 patientes Étude rétrospective FDG pré-op TDM ou IRM Corrélation SUVmax et données clinico-pathologiques	4	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: 0;"> <tr> <td>T</td> <td>93,9</td> <td>87,9</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>80</td> <td>40</td> </tr> </table> <p>FDG Tumeur : moy SUVmax = 8,24 +/- 5,38 ; Fixation focale = 71 % ; Corrélation entre SUVmax et taille maximale tumeur ($p = 0,001$)</p>	T	93,9	87,9	N	80	40				
T	93,9	87,9											
N	80	40											
[CERCI2015]	33 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Corrélation SUVmax et (HIF-1alpha), angiogenetic factor adrenomedullin (AM) and antiapoptotic factor Bcl-2	4	Pas de corrélation entre SUVmax et (HIF-1alpha), angiogenetic factor adrenomedullin (AM) and antiapoptotic factor Bcl-2										
[KITAJIMA2015]	56 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Corrélation SUVmax, TLG et MTV et données clinico-pathologiques ?	4	Analyse multivariée : Le grade histologique tumoral, les métastases régionales et ovariennes sont significativement associées au MTV ($p = 0,0083$, $p = 0,0077$ et $p = 0,0062$ respectivement) La taille tumorale, les métas gg pelviennes et/ou para-aortiques et ovariennes influencent TLG ($p = 0,0016$, $p = 0,00060$ et $p = 0,021$ respectivement) Seule l'invasion du myomètre est significativement associée avec SUVmax ($p = 0,002$).										

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Cancers de l'endomètre

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs												
[KUSUNOKI2016]	1 599 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Valeur diagnostique du FDG et IRM pour différencier endométriose et transformation maligne	4	Si suspicion endométriose, proba de transformation maligne = 0,062 % FDG est un bon outil pour différencier transformation maligne de l'endométriose avec un seuil optimal de SUVmax de 4,0 (Se = 75 % et Sp = 100 %)												
[SUDO2015]	37 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Screening patientes IRM puis FDG pour évaluation risque cancer endomètre	4	Résultats FDG dépendent données anatomiques IRM - Invasion myomètre > 50 % IRM, SUVmax prédit embol vasculaire avec Acc = 88,2 % - Invasion myomètre < 50 % IRM, TLG et MTV prédisent embol vasculaire avec Acc = 80,0 % - TLG prédit haut grade tumoral avec Acc = 72,2 % - Paramètres FDG prédisent gg+ avec Acc = 73,0 %												
[CHANG2012]	Méta-analyse 243 patientes 7 études (1998-2011) Performance diagnostique du FDG à détecter les N+ pelviens et/ou para-aortiques	1	Sensibilité poolée : 63 % ; IC95 % = 48,7-75,7 Spécificité poolée : 94,7 % ; IC95 % = 90,4-97,4 LR+ 10,465 ; IC95 % = 5,646-19,396 LR- 0,399 ; IC95 % = 0,284-0,560 Exactitude : 89,5 %												
[KAKHKI2013]	Méta-analyse 807 patientes 16 études Performance diagnostique du FDG pour staging gg et de la lésion primitive	1	Lésion primitive : - Sensibilité poolée : 81,8 % ; IC95 % = 77,9-85,3 - Spécificité poolée : 89,8 % ; IC95 % = 79,2-96,2 Gg pelviens et/ou para-aortiques : - Sensibilité poolée : 72,3 % ; IC95 % = 63,8-79,8 - Spécificité poolée : 92,9% ; IC95 % = 90,6-94,8 Métastases à distance : - Sensibilité poolée : 95,7 % ; IC95 % = 85,5-99,5 - Spécificité poolée : 95,4 % ; IC95 % = 92,7-97,3												
[HUSBY2015]	129 patientes Étude prospective Performance diagnostique du FDG et intérêt de la semi quantification	2	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>Exactitude</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDG</td> <td>77-85</td> <td>91-96</td> <td>89-93</td> </tr> </tbody> </table> <p>Univarié : SUVmax, SUVmoy, MTV et TLG corrélés avec invasion du myomètre, atteinte gg et haut grade histologique ($p < 0,015$)</p> <p>Multivarié : SUVmax, SUVmoy, MTV et TLG corrélés avec invasion du myomètre ($p < 0,015$), atteinte gg ($p < 0,025$) Seuil MTV à 20 mL prédit invasion myomètre : HR = 7,8 ; $p < 0,001$ Seuil MTV à 30 mL prédit atteinte gg : HR = 16,5 ; $p = 0,001$</p>		Sensibilité	Sp	Exactitude	FDG	77-85	91-96	89-93				
	Sensibilité	Sp	Exactitude												
FDG	77-85	91-96	89-93												
[SHIH2015]	36 patientes Étude prospective TEP-IRM Corrélation SUVmax et ADCmin et facteurs pronostiques	4	SUVmax est significativement plus élevée si : Tumeur à stade avancé, infiltration profonde du myomètre, atteinte du col, embols vasculaires, et gg métastatiques ($p < 0,05$). ADCmin est significativement plus basse si : Tumeur de haut grade, stade avancé et atteinte du col ($p < 0,05$). Corrélation inverse entre SUVmax et ADCmin												
[YOSHIDA2011]	76 patientes Valeur ajoutée du FES à un FDG+ ou équivoque pour différencier sarcome de leiomyome utérin	4	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>Exactitude</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDG</td> <td>81,8</td> <td>84,6</td> <td>83,3</td> </tr> <tr> <td>FES</td> <td>90,9</td> <td>92,3</td> <td>91,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>FES a une valeur ajoutée pour cohorte FDG+ ou équivoque pour le diagnostic de sarcome utérin</p>		Sensibilité	Sp	Exactitude	FDG	81,8	84,6	83,3	FES	90,9	92,3	91,3
	Sensibilité	Sp	Exactitude												
FDG	81,8	84,6	83,3												
FES	90,9	92,3	91,3												
[ZHAO2013A]	47 patientes Relation entre FES, FDG TEP et expression ER, GLUT1 et Ki67 dans tumeurs mésenchymateuses utérines	4	Fixation FES et FDG corrélée à l'expression des récepteurs hormonaux, GLUT-1 et Ki67 dans les tumeurs mésenchymateuses. Le rapport FDG/FES corrélé avec Ki67, GLUT1 et Erβ dans les sarcomes utérins.												

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs					
			Détection Tumeur					
[LEE2016]	56 patientes Étude rétrospective Valeur ajoutée du FDG et IRM pour évaluer pré-op les sarcomes utérins	4	Se	Sp	Acc	VPP	VPN	
			FDG	98,1	33,3	94,6	96,3	50
			IRM	98,1	100	98,2	100	75
			Détection gg para-aortiques					
			Se	Sp	Acc	VPP	VPN	
			FDG	77,8	90,2	85,9	80,8	86,8
			IRM	51,9	100	83,3	100	79,7
			Détection gg pelviens					
			Se	Sp	Acc	VPP	VPN	
			FDG	61,1	86,8	78,6	68,8	82,5
			IRM	50	89,5	76,8	69,2	79,1
			Détection métas à distance					
			Se	Sp	Acc	VPP	VPN	
			FDG	100	78,9	85,7	69,2	100

TEP au FDG et autres traceurs dans les sarcomes utérins

Les sarcomes de l'utérus correspondent à moins de 5 % des tumeurs malignes utérines et l'IRM est la modalité d'imagerie de référence [SOHAIB2010]. Une étude récente [LEE2016] a montré une forte valeur ajoutée de la TEP au FDG pour la détection des ganglions para-aortiques par rapport à l'IRM. Dans les autres indications (détection tumorale et détection des ganglions pelviens), les performances de l'IRM et de la TEP au FDG sont superposables. Pour la détection des métastases, la TEP au FDG a une sensibilité et une VPN de 100 %. Deux études se sont intéressées à cette entité histo-pathologique avec un traceur autre que le FDG soit le FES (16alpha-[18F]fluoro-17beta-oestradiol) [YOSHIDA2011, ZHAO2013A]. Yoshida *et al.* ont rapporté une valeur ajoutée à utiliser le FES pour le diagnostic différentiel entre sarcome et léiomyome chez des patientes aux lésions positives en TEP au FDG [YOSHIDA2011]. Zhao *et al.* ont montré, sur une petite cohorte de patientes, une corrélation entre le rapport de fixation FDG/FES et l'expression de différents biomarqueurs comme les récepteurs hormonaux, GLUT-1 et Ki67 dans les tumeurs mésenchymateuses [ZHAO2013A].

TEP au FDG lors du bilan de la récidive du cancer de l'endomètre (Tableau 41)

Une étude rétrospective et surtout une méta-analyse ont décrit d'excellentes performances de la TEP au FDG pour mettre en évidence une récidive locale et/ou à distance avec une franche valeur ajoutée par rapport au couple « imagerie conventionnelle-CA125 » et un changement de traitement dans 22 à 35 % des cas [KADKHODAYAN2013, OZCANKARA2012].

Une étude rétrospective s'est intéressée à la valeur pronostique de la TEP-IRM au FDG lors de l'évaluation pré-thérapeutique de la récidive [VARGAS2013]. Les résultats obtenus sur une petite cohorte de patientes, ne révélaient pas de paramètres FDG pronostiques mais un facteur défini sur l'imagerie IRM associé à la survie sans récidive et la survie globale.

Tableau 41 : Imagerie dans le bilan de récidive des cancers l'endomètre : Études de cohortes

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs				
			Se	Sp	LR+	LR-	DOR
[KADKHODAYAN2013]	Méta-analyse 541 patientes 11 études Recherche récidive lors du suivi des patientes	1	FDG 0,958 IC95 % 0,922-0,981	0,925 0,89-0,949	9,53 6,52-13,91	0,075 0,044-0,128	204 91,97-453,5
			TEP-TDM > TEP Changement de traitement dans 22-35 % des cas				
[OZCANKARA2012]	31 patientes Étude rétrospective FDG pour suspicion de récidive Comparaison FDG avec CI (TEP, US, IRM) et CA125	4	TEP FDG = 37 % (13/31)	Sens FDG 100 CI+CA125 cutoff à 20 46 CI+CA125 cutoff à 35 27	Sp 96 87 100	Exactitude 97 74 78	
			1FN du TEP FDG				
[VARGAS2013]	31 patientes Étude rétrospective Intérêt fusion FDG/IRM pour bilan d'extension chez patientes en récidive avant exenteration	4	Seul le facteur « invasion du mur pelvien » est associé significativement avec l'OS et la PFS				

❖ Conclusions et niveaux de preuve

Les données de nombreuses études rétrospectives, de quelques études prospectives et de deux méta-analyses, retrouvées dans le cadre de l'intérêt de la TEP au FDG lors du bilan d'extension au diagnostic initial du cancer de l'endomètre, en excluant les stades I, donnent des résultats dans l'ensemble cohérents mais ils semblent insuffisants pour établir des recommandations. Néanmoins, certaines études montrent que la TEP au FDG améliore le bilan de l'extension ganglionnaire extra-pelvienne des cancers de l'endomètre (niveau de preuve B2).

Les nouvelles données sont insuffisantes pour permettre de définir une nouvelle recommandation en cas de suspicion de récidive du cancer de l'endomètre, néanmoins les résultats de la méta-analyse sur 11 études montrent des données encourageantes avec un réel impact de la TEP au FDG dans la prise en charge thérapeutique des patientes (niveau de preuve B2).

Les données identifiées sur l'évaluation du cancer du corps utérin par TEP à la FES sont insuffisantes pour permettre d'établir une recommandation ou option dans cette indication (niveau de preuve C).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature

La TEP au FDG peut être proposée dans le bilan d'extension du cancer de l'endomètre en cas de risque élevé de cancer métastatique \geq Stade FIGO II.

La TEP au FDG peut être proposée en cas de suspicion de récidive du cancer de l'endomètre.

❖ Références bibliographiques

[ANTONSEN2013] Antonsen SL, Loft A, Fisker R, Nielsen AL, Andersen ES, Hogdall E, Tabor A, Jochumsen K, Fago-Olsen CL, Asmussen J, Berthelsen AK, Christensen IJ, Hogdall C. SUVmax of 18FDG PET/CT as a predictor of high-risk endometrial cancer patients. Gynecologic Oncology 2013;129(2):298-303.

Cancers de l'endomètre

[BOONYAUSSADORN2014] Boonya-ussadorn T, Choi WH, Hyun J, Kim SH, Chung SK, Yoo I. 18F-FDG PET/CT findings in endometrial cancer patients: the correlation between SUVmax and clinicopathologic features. Journal of the Medical Association of Thailand 2014;97:Suppl-22.

[CERCI2015] Cerci SS, Yalcin Y, Bozkurt KK, Erdemoglu E, Tatar B, Erdemoglu E. Hypoxia-inducible factor-1alpha, adrenomedullin and Bcl-2 although expected are not related to increased uptake of fluorine-18-fluorodeoxyglucose in endometrial cancer. Hellenic Journal of Nuclear Medicine 2015;18(3):228-32.

[CHANG2012] Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Radiology 2012;81(11):3511-7.

[CHUNG2011A] Chung HH, Kim JW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB. Post-treatment [8F]FDG maximum standardized uptake value as a prognostic marker of recurrence in endometrial carcinoma. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2011;38(1):74-80.

[CHUNG2013] Chung HH, Lee I, Kim HS, Kim JW, Park NH, Song YS, Cheon GJ. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume measured by 8F-FDG PET/CT and MRI in patients with endometrial cancer. Gynecologic Oncology 2013;130(3):446-51.

[HUSBY2015] Husby JA, Reitan BC, Biermann M, Trovik J, Bjorge L, Magnussen IJ, Salvesen OO, Salvesen HB, Haldorsen IS. Metabolic Tumor Volume on 18F-FDG PET/CT Improves Preoperative Identification of High-Risk Endometrial Carcinoma Patients. Journal of Nuclear Medicine 2015;56(8):1191-8.

[KADKHODAYAN2013] Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. Gynecologic Oncology 2013;128(2):397-404.

[KAKHKI2013] Kakhi VR, Shahriari S, Treglia G, Hasanzadeh M, Zakavi SR, Yousefi Z, Kadkhodayan S, Sadeghi R. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. International Journal of Gynecological Cancer 2013;23(9):1536-43.

[KIM2016] Kim HJ, Cho A, Yun M, Kim YT, Kang WJ. Comparison of FDG PET/CT and MRI in lymph node staging of endometrial cancer. Annals of Nuclear Medicine 2016;30(2):104-13.

[KITAJIMA2012A] Kitajima K, Kita M, Suzuki K, Senda M, Nakamoto Y, Sugimura K. Prognostic significance of SUVmax (maximum standardized uptake value) measured by [8F]FDG PET/CT in endometrial cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2012;39(5):840-5.

[KITAJIMA2013] Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, Kanda T, Maeda T, Takahashi S, Ebina Y, Miyahara Y, Yamada H, Sugimura K. Value of fusion of PET and MRI for staging of endometrial cancer: comparison with 8F-FDG contrast-enhanced PET/CT and dynamic contrast-enhanced pelvic MRI . European Journal of Radiology 2013;82(10):1672-6.

[KITAJIMA2015] Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, Maeda T, Ebina Y, Yamada H, Okunaga T, Kubo K, Sofue K, Kanda T, Tamaki Y, Sugimura K. Preoperative risk stratification using metabolic parameters of (18)F-FDG PET/CT in patients with endometrial cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2015;42(8):1268-75.

[KUSUNOKI2016] Kusunoki S, Ota T, Kaneda H, Kimura M, Terao Y, Takeda S. Analysis of positron emission tomography/computed tomography in patients to differentiate between malignant transformation of endometrioma and endometrioma. International Journal of Clinical Oncology 2016;21(6):1136-41.

[LEE2011] Lee HJ, Ahn BC, Hong CM, Song BI, Kim HW, Kang S, Jeong SY, Lee SW, Lee J. Preoperative risk stratification using (18)F-FDG PET/CT in women with endometrial cancer. Nuclear-Medizin 2011;50(5):204-13.

[LEE2016] Lee HJ, Park JY, Lee JJ, Kim MH, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Comparison of MRI and 18F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of uterine carcinosarcoma. Gynecologic Oncology 2016;140(3):409-14.

[NAKAMURA2011] Nakamura K, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y. The measurement of SUVmax of the primary tumor is predictive of prognosis for patients with endometrial cancer. Gynecologic Oncology 2011;123(1):82-7.

Cancers de l'endomètre

[NOGAMI2015] Nogami Y, Banno K, Irie H, Iida M, Kisu I, Masugi Y, Tanaka K, Tominaga E, Okuda S, Murakami K, Aoki D. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. Japanese Journal of Clinical Oncology 2015;45(1):26-34.

[OZCANKARA2012] Ozcan Kara P, Kara T, Kaya B, Kara Gedik G, Sari O. The value of FDG-PET/CT in the post-treatment evaluation of endometrial carcinoma: a comparison of PET/CT findings with conventional imaging and CA 125 as a tumour marker. Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 2012;31(5):257-60.

[SHIH2015] Shih IL, Yen RF, Chen CA, Chen BB, Wei SY, Chang WC, Sheu BC, Cheng WF, Tseng YH, Chen XJ, Chen CH, Wei LH, Chiang YC, Toring PL, Yen ML, Shih TT. Standardized uptake value and apparent diffusion coefficient of endometrial cancer evaluated with integrated whole-body PET/MR: Correlation with pathological prognostic factors. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2015;42(6):1723-32.

[SHIM2014] Shim SH, Kim DY, Lee DY, Lee SW, Park JY, Lee JJ, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Metabolic tumour volume and total lesion glycolysis, measured using preoperative 18F-FDG PET/CT, predict the recurrence of endometrial cancer. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2014;121(9):1097-106.

[SUDO2015] Sudo S, Hattori N, Manabe O, Kato F, Mimura R, Magota K, Sugimori H, Hirata K, Sakuragi N, Tamaki N. FDG PET/CT diagnostic criteria may need adjustment based on MRI to estimate the presurgical risk of extrapelvic infiltration in patients with uterine endometrial cancer. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2015;42(5):676-84.

[SUGA2011] Suga T, Nakamoto Y, Saga T, Higashi T, Hamanaka Y, Tatsumi M, Hayashida K, Hara T, Konishi I, Fujii S, Togashi K. Clinical value of FDG-PET for preoperative evaluation of endometrial cancer. Annals of Nuclear Medicine 2011;25(4):269-75.

[VARGAS2013] Vargas HA, Burger IA, Donati OF, Andikyan V, Lakhman Y, Goldman DA, Schoder H, Chi DS, Sala E, Hricak H. Magnetic resonance imaging/positron emission tomography provides a roadmap for surgical planning and serves as a predictive biomarker in patients with recurrent gynecological cancers undergoing pelvic exenteration. International Journal of Gynecological Cancer 2013;23(8):1512-9.

[WALENTOWICZSADL2014] Walentowicz-Sadlecka M, Malkowski B, Walentowicz P, Sadlecki P, Marszalek A, Pietrzak T, Grabiec M. The preoperative maximum standardized uptake value measured by 18F-FDG PET/CT as an independent prognostic factor of overall survival in endometrial cancer patients. BioMed Research International 2014;2014:234813.

[YOSHIDA2011] Yoshida Y, Kiyono Y, Tsujikawa T, Kurokawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Additional value of 16alpha-[18F]fluoro-17beta-oestradiol PET for differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma in patients with positive or equivocal findings on [18F]fluorodeoxyglucose PET. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2011;38(10):1824-31.

[ZHAO2013A] Zhao Z, Yoshida Y, Kurokawa T, Kiyono Y, Mori T, Okazawa H. 18F-FES and 18F-FDG PET for differential diagnosis and quantitative evaluation of mesenchymal uterine tumors: correlation with immunohistochemical analysis. Journal of Nuclear Medicine 2013;54(4):499-506.

4.11.5. Cancers du col utérin

❖ *Synthèse des données de la littérature*

De nombreux articles concernant la TEP au FDG dans la prise en charge des cancers du col utérin ont été publiés au cours des cinq dernières années, principalement lors du bilan initial ou en post-thérapeutique mais aussi dans une moindre mesure lors de la récidive de la maladie.

TEP au FDG lors du bilan pré et post-thérapeutique du cancer du col utérin (Tableau 42)

Comme pour de nombreux autres cancers, les cancers du col utérin fixent en général intensément le traceur même si des variations ont été constatées en fonction de différents biomarqueurs comme GLUT1, VEGF, HKII et HIF1 α cytoplasmique [PARK2013]. L'examen est utilisé dans le bilan d'extension initial du cancer du col afin de détecter les métastases ganglionnaires et extra-ganglionnaires, l'extension locale par contiguïté de la tumeur étant laissée à l'IRM, plus performante. La valeur pronostique de la TEP au FDG est étudiée dans de nombreuses études, en particulier la positivité de la TEP au FDG au niveau ganglionnaire (pelvien et/ou para-aortique) qui semble être péjorative.

Les études concernant le bilan d'extension pré-thérapeutique peuvent être regroupées en deux catégories : la détectabilité des métastases ganglionnaires par la TEP au FDG et les facteurs pronostiques de la TEP au FDG tant pour la survie sans récidive que pour la survie globale.

Une étude prospective présente un design particulier en s'intéressant à une entité histologique rare (à petites cellules) mais avec peu de patientes, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions. Néanmoins, la TEP-TDM semblerait avoir un intérêt diagnostique (extension ganglionnaire et osseuse) pour cette entité histologique.

L'analyse de la littérature a montré des performances de la TEP au FDG inégales car les études ne s'intéressent pas aux mêmes stades de la maladie (précoce ou avancé). Dans les stades précoces, les performances de la TEP au FDG pour déterminer l'extension ganglionnaire ont mis en évidence une faible sensibilité (de l'ordre de 30 % en para-aortique) ne permettant pas d'éviter le curage ganglionnaire en raison de la fréquence de la présence de micro-métastases non détectables en TEP au FDG à ce stade [LEBLANC2011, NOGAMI2015, DONG2014, DRISCOLL2015, LV2014]. D'autres ont trouvé une faible sensibilité de la TEP au FDG car la population étudiée était restreinte aux patientes sans atteinte ganglionnaire détectable en imagerie conventionnelle [RAMIREZ2011]. Une étude prospective, sur 600 patientes, est en cours pour rechercher s'il y a un intérêt à réaliser un curage ganglionnaire para-aortique associé à un traitement adapté au staging N trouvé ou si le staging réalisé par la TEP au FDG associé au traitement standard (chimio et radiothérapie pelvienne) est suffisant [FRUMOVITZ2014].

Dans les stades avancés, des études ont rapporté une détection ganglionnaire para-aortique (mauvais facteur pronostique) plus performante avec une sensibilité respectivement de 90 % et 100 % [LESEUR2011, MONTEIL2011]. D'autres se sont intéressées à différents paramètres de semi-quantification (le plus souvent la SUVmax mais aussi des paramètres combinés comme le MTV et le

Cancers du col utérin

TLG sur la tumeur primitive ou sur les ganglions) pour prédire l’envahissement ganglionnaire. Pour certaines d’entre elles, les paramètres (mesurés sur la tumeur primitive ou sur les ganglions) ou ceux-ci associés à des facteurs cliniques étaient des facteurs pronostiques indépendants pour prédire l’envahissement ganglionnaire [CHUNG2014, CRIVELLARO2012, VURAL2014] plus ou moins associés à l’intensité de fixation de l’extension tumorale locale [YANG2016A]. En revanche, chez Brooks *et al.*, l’analyse de l’hétérogénéité ou par la SUVmax 40 % de la tumeur primitive ne permettait pas de prédire l’envahissement ou non des ganglions [BROOKS2013].

Une étude récente [YOON2016] a confronté les performances de l’échelle RECIST 1.1 aux paramètres TEP semi-quantitatifs comme la SUVmax et la SUVmoy pour prédire la réponse métabolique ainsi que la survie sans récidive et la survie globale. Les conclusions de cette étude rétrospective étaient que les paramètres FDG sont des biomarqueurs performants contrairement aux données RECIST 1.1 tant pour prédire la réponse métabolique que la survie sans récidive ou la survie globale.

La majorité des études, en pré-thérapeutique, ont montré une valeur pronostique de la TEP au FDG pour la survie sans récidive, grâce à l’analyse de paramètres semi-quantitatifs tels que la SUVmax ou combinés comme le MTV ou le TLG plus ou moins associés à des facteurs cliniques ou à des données d’IRM [ONAL2013, PAN2012, CHUNG2011, MICCO2014, NETZER2013, CHONG2015, HONG2016, SALA2015, SUN2016, YUN2015, ONAL2015, RAHMAN2016] ou grâce à l’analyse qualitative des images TEP au FDG [KANG2012, LESEUR2011]. Deux études prospectives [KANG2011, ZHAO2013] ont aussi montré par l’analyse qualitative des images TEP au FDG une valeur pronostique de cet examen. Hormis les études prospectives, les études rétrospectives souffrent du faible effectif de patientes mais les résultats sont intéressants et mériraient d’être confirmés par de plus larges études car un impact sur la prise en charge des patientes semble pouvoir s’envisager.

Récemment des équipes se sont intéressées à la valeur pronostique des paramètres de l’hétérogénéité tumorale. Ces derniers sembleraient plus puissants que les paramètres semi-quantitatifs usuels pour prédire la survie sans récidive mais aussi la réponse au traitement [CHUNG2016, MU2015].

En post-thérapeutique, la valeur pronostique de la TEP au FDG a aussi été montrée grâce à l’analyse de paramètres semi-quantitatifs tels que la SUVmax avec la détermination de seuils ou le deltaSUV entre la TEP au FDG pré et post-thérapeutique ou qualitativement par la persistance de la positivité de la TEP au FDG en fin de traitement [CHUNG2012, KUNOS2011, OH2013, BERIWAL2012, SCHWARTZ2012].

Deux études ont montré l’intérêt de la TEP au FDG associée à l’IRM pour la définition des volumes de radiothérapie lors du traitement de la lésion initiale. Dyk *et al.* ont montré, rétrospectivement, que la combinaison des données IRM pour la curiethérapie et des données TEP au FDG pour l’IMRT permettait d’obtenir un bon contrôle local de la maladie [DYK2014]. L’autre étude, prospective, a montré une corrélation des volumes définis par IRM aux volumes définis par TEP au FDG par SUVmax [UPSANI2012].

Récemment, Ramlov *et al.* ont montré rétrospectivement que les paramètres TEP comme la SUVmax étaient intéressants pour appliquer un boost ganglionnaire éventuel, personnaliser le volume

Cancers du col utérin

ganglionnaire de radiothérapie externe ; une SUVmax élevée était un facteur de mauvais pronostic dont il fallait tenir compte pour adapter le traitement [RAMLOV2015].

Enfin, quelques études utilisant la technologie hybride TEP-IRM en pré-thérapeutique, ont montré en rétrospectif ou en prospectif, l'absence de valeur ajoutée de cette technologie pour établir le statut ganglionnaire de la maladie mais son intérêt pour la lésion primitive [KITAJIMA2014, SUN2014, BRANDMAIER2015].

Tableau 42 : Imagerie dans le bilan pré et post-thérapeutique des cancers du col utérin : études de cohortes

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs																
[BERIWAL2012]	155 patientes Stade IB1 à IVA Prédire récidive chez pts initialement en RC métabolique post traitement FDG 10-16 sem post-tt	4	112 patientes (72 %) en RC métabolique Follow up : 15 mois PFS à 3 ans : 78,9 % OS à 3 ans : 88 % Analyse multivariée : taille tumorale facteur pronostique indépendant pour PFS																
[BROOKS2013]	85 patientes Étude rétrospective Stade IIb FDG pré-op Étude sur tumeur primitive des paramètres d'hétérogénéité et SUVmax 40 %	4	47 patientes N- et 38 patientes N+ Étude sur tumeur primitive des paramètres d'hétérogénéité et SUVmax 40 % : ne permettent pas de prédire statut N au diagnostic																
[CHUNG2011]	63 patientes Stade IB à IIA Étude rétrospective FDG pré-op Étude sur tumeur primitive du paramètre MTV	4	Analyse multivariée : Facteurs pronostiques indépendants pour PFS - Âge : HR = 0,748 ; IC95 % = 0,587-0,952 - MTV > 23,4 mL : HR = 49,559 ; IC95 % = 1,257-1953,399																
[CHUNG2012]	276 patientes Étude rétrospective FDG post traitement	4	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th> <th>Se</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> <th>Exactitude</th> </tr> <tr> <td>FDG</td> <td>94,7</td> <td>87,8</td> <td>80,4</td> <td>97,0</td> <td>90,2</td> </tr> </table> <p>Δt entre fin tt et FDG : 24 mois [6-307] Modifications prise en charge : 24,3 % PFS à 5 ans FDG-/FDG+ : 98,62 % / 17,83 % OS à 5 ans FDG-/FDG+ : 99,31 % / 85,38 %</p>		Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude	FDG	94,7	87,8	80,4	97,0	90,2				
	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude														
FDG	94,7	87,8	80,4	97,0	90,2														
[CHUNG2014]	130 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Stade IB à IIA	4	<p>Suivi médian de 34 mois [6-109] Seuil pour prédire atteinte ganglionnaire SUVgg à 2,36</p> <p>Analyse multi-variée : Facteurs pronostiques indépendants pour prédire atteinte gg - SUVgg : HR = 4,447 ; IC95 % = 1,379-14,343 - Infiltration paramètres : HR = 6,728 ; IC95 % = 1,497-30,235</p>																
[CRIVELLARO2012]	89 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Stade IB à IIA Etude SUVmax, SUVmean, MTV, TLG	4	69 patientes FDG+ MTV et TLG sont corrélés avec la présence de gg métastatiques																
[DYK2014]	134 patientes Étude rétrospective FDG pré-op et IRM (DWI) Stade IB1 à IVB Étude du GTV	4	<p>125 patientes ont reçues l'ensemble du tt</p> <p>IRM utilisée pour GTV de la curiethérapie HDR FDG utilisée pour GTV de l'IMRT</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th>Dose au GTV</th> <th>D100</th> <th>D90</th> <th>Dmean</th> </tr> <tr> <td>Défaut contrôle local</td> <td>41</td> <td>58</td> <td>136</td> </tr> <tr> <td>Contrôle local</td> <td>67</td> <td>99</td> <td>236</td> </tr> <tr> <td>Contrôle local > 90 %</td> <td>69</td> <td>98</td> <td>260</td> </tr> </table> <p>Patientes en défaut de contrôle local ont des doses inférieures à celles reçues par les patientes en contrôle local</p>	Dose au GTV	D100	D90	Dmean	Défaut contrôle local	41	58	136	Contrôle local	67	99	236	Contrôle local > 90 %	69	98	260
Dose au GTV	D100	D90	Dmean																
Défaut contrôle local	41	58	136																
Contrôle local	67	99	236																
Contrôle local > 90 %	69	98	260																

Cancers du col utérin

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs																			
[KANG2012]	434 patientes Étude rétrospective, 3 sites Dév nomogramme : prédire récidive chez patientes à haut risque Test sur 115 patientes	2	4 facteurs de récidive : - FDG + sur gg pelvien et/ou para-aortique - Histologie tumeur primitive (non squamous cell++) - Augmentation SCC en pré tt	Développement nomogramme pour PFS à 5 ans																		
[KITAJIMA2014]	TEP au FDG/CeTDM et IRM fusionné ou non avec TEP Étude rétrospective 35 patientes	4	Exactitude sur le T pour TEP/IRM ou IRM : 83,3 % Exactitude sur le T pour TEP/CeTDM : 53,3 %	Pour statut N :																		
				<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Se</th> <th>Sp</th> <th>Exactitude</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FDG-CeTDM</td> <td>92,3</td> <td>88,2</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>TEP/IRM</td> <td>92,3</td> <td>88,2</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>IRM</td> <td>84,6</td> <td>94,1</td> <td>90</td> </tr> </tbody> </table>		Se	Sp	Exactitude	FDG-CeTDM	92,3	88,2	90	TEP/IRM	92,3	88,2	90	IRM	84,6	94,1	90		
	Se	Sp	Exactitude																			
FDG-CeTDM	92,3	88,2	90																			
TEP/IRM	92,3	88,2	90																			
IRM	84,6	94,1	90																			
[KUNOS2011]	51 patientes Étude rétrospective Stade IB2 à IIA Étude la réponse thérapeutique par Δ SUV pré/post tt	4	Traitement standard radio-chimio et curiethérapie Gold standard : chirurgie post tt Δ t entre FDG baseline et post tt : 3 mois Δ SUV < 0,33 montre augmentation de 35 % de la PFS à 6 mois																			
[LEBLANC2011]	125 patientes Étude rétrospective Stade IB2 à IIA FDG pré-op avec IRM et TDM normal	4	Staging gg para-aortique par FDG 21 patientes (16,8 %) N+ en para-aortique dont 14/21 (66,7 %) PET-Morbidité chir gg : 7,2 % Pour gg para-aortiques :	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TEP-TDM/CT</td> <td>33,3</td> <td>94,2</td> <td>53,8</td> <td>87,5</td> </tr> </tbody> </table>		Sensibilité	Sp	VPP	VPN	TEP-TDM/CT	33,3	94,2	53,8	87,5								
	Sensibilité	Sp	VPP	VPN																		
TEP-TDM/CT	33,3	94,2	53,8	87,5																		
				TEP au FDG : non suffisant pour affirmer statut N en para-aortique																		
[LESEUR2011]	90 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Étude valeur pronostique et prédictive paramètres FDG de la tumeur primitive et performances du FDG pour staging N	4	Analyse multivariée : Diamètre maximal entre lésion FDG et réponse histologique : facteur pronostique indépendant pour OS et PFS Sensibilité détection lésion primitive col : 97 %	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Se</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gg pelvis</td> <td>86</td> <td>56</td> <td>69</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Gg para-aortique</td> <td>90</td> <td>67</td> <td>50</td> <td>95</td> </tr> </tbody> </table>		Se	Sp	VPP	VPN	Gg pelvis	86	56	69	78	Gg para-aortique	90	67	50	95			
	Se	Sp	VPP	VPN																		
Gg pelvis	86	56	69	78																		
Gg para-aortique	90	67	50	95																		
[MICCO2014]	49 patientes Étude rétrospective Stade IB à IVB FDG pré-op Étude valeur pronostique paramètres FDG et IRM de la tumeur primitive	4	suivi médian de 17 mois Biomarqueurs de mauvaise survie (PFS et OS) : Stade FIGO, N+, ADCmean et MTV Biomarqueurs de mauvaise PFS : Diamètre maximal en IRM et TLG																			
[NETZER2013]	46 patientes Étude rétrospective Stade IB à IIA FDG pré-op Prédire par SUVmax choix du traitement initial (chir ou radio-chimio)	4	SUVmax col utérin corrélée avec profondeur invasion tumorale et grade élevé en histologie Seuil de SUVmax : 10,08 Si SUVmax > 1008, nécessaire d'avoir tt adjuvant Sensibilité : 61,5 % Spécificité : 75,8 %																			
[NOGAMI2015]	70 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Détection des gg au FDG			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>col</td> <td>33,3</td> <td>92,7</td> <td>55,6</td> <td>83,6</td> </tr> <tr> <td>Gg</td> <td>30,6</td> <td>98,9</td> <td>55,0</td> <td>97,0</td> </tr> </tbody> </table>		Sensibilité	Sp	VPP	VPN	col	33,3	92,7	55,6	83,6	Gg	30,6	98,9	55,0	97,0			
	Sensibilité	Sp	VPP	VPN																		
col	33,3	92,7	55,6	83,6																		
Gg	30,6	98,9	55,0	97,0																		
[OH2013]	60 patientes Étude rétrospective FDG pré-op, en cours de tt et post tt (1 mois) Δ SUV	4	Réponse complète en FDG : 8/60 Réponse partielle en FDG : 52/60 Seuil Δ SUV pour prédire réponse complète : 60 % Analyse multivariée : Facteurs pronostiques indépendants pour PFS : - Δ SUV > 60 % - Réponse complète métabolique post tt																			
[ONAL2013]	149 patientes Étude rétrospective FDG pré-op et post tt Valeur pronostique SUVmax pré-tt tumeur primitive	4	Analyse multivariée : facteurs pronostiques indépendants pour OS : âge, SUVmax \geq 15,6, N+ Analyse multivariée : facteurs pronostiques indépendants pour PFS : Stade FIGO > IIB, SUVmax \geq 15,6, N+																			

Cancers du col utérin

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs																																			
[PAN2012]	82 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Valeur pronostique SUVmax et SCC pré-tt	4	Corrélation entre SUVmax tumeur et taille tumeur Augmentation de SCC corrélé avec statut N+ Mauvais pronostic : - SUVmax > 11,2 + N+ pelvis ($p = 0,009$) - SUVmax > 11,2 + SCC > 6,4 ng/mL ($p = 0,002$)																																			
[PARK2013]	60 patientes Étude rétrospective FDG pré-op Stade IA2 à IIB Relation biomarqueurs et FDG	4	↑ SUVmax et - ↑ GLUT1 - ↑ VEGF - ↑ Hexokinase II - ↑ HIF1α cytoplasmique Corrélation entre SUVmax et : GLUT1, CA-IX, Hexokinase II, HIF1α cytoplasmique																																			
[SCHWARZ2012]	238 patientes Étude rétrospective FDG précocement post tt Savoir si FDG précoce post tt peut prédire les réponses au tt	4	219 patientes ont eu la séquence thérapeutique complète 91 patientes (38 %) en récidive (locale 24 %) 173 patientes réponse métabolique complète (CMR) mais 23 % récidive 25 patientes en progression (PD) avec 96 % à distance 26 patientes réponse métabolique partielle (PMR) dont 58 % limitée au pelvis 40 patientes réponse métabolique partielle (PMR) sans récidive pour 35 %																																			
			Les 3 groupes CMR, PD et PMR sont significativement différents ($p < 0,0001$)																																			
[BRANDMAIER2015]	31 patientes Étude rétrospective TEP-IRM Corrélation ADC et SUVs Tumeur primitive (n = 14) et récidive (n = 17)	4	92 lésions Corrélation inverse ADC/SUVmax : - Tumeur primitive ($r = -0,532$, $p = 0,005$) - M+ ($r = -0,362$, $p = 0,005$) - Récidive locale ($r = -0,747$, $p = 0,002$) → TEP-IRM aide à caractérisation lésions néoplasie du col utérin																																			
[CHONG2015]	56 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt Étude paramètres SUVs pronostiques (SUVmax, MTV, TLG) sur tumeur primitive et atteinte gg	4	Facteurs pronostiques indépendants pour PFS : - SUVmax gg : HR = 4,158 ; IC95 % = 1,1-22,7 ; $p = 0,041$ - Réponse post tt : HR = 7,162 ; IC95 % = 1,5-11,3 ; $p = 0,007$ Facteurs pronostiques indépendants pre-tt pour PFS : - SUVmax gg para aortiques avec seuil à 4,7 → SUVmax gg para aortique : biomarqueur pre tt pour PFS																																			
[CHUNG2016]	85 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt IB à IIA Étude paramètres SUVs pronostiques (SUVmax, SUVmean, MTV, TLG) et hétérogénéité tumorale	4	14 patientes sont en rechute (16,5 %) Suivi 32 mois (6-83) Facteurs pronostiques indépendants pour PFS : - IFH : $p = 0,028$; HR = 756,997 ; IC95 % = 2,047-923,191 Kaplan-Meier : différence significative entre groupes basés sur hétérogénéité ($p = 0,013$) → hétérogénéité au FDG en pré TTT est pronostique de la PFS																																			
[DONG2014]	63 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt IB à IIA	4	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Col+</td> <td>88,2</td> <td>75</td> <td>93,8</td> <td>60</td> <td>3,5</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>Invasion vagin+</td> <td>100</td> <td>70,97</td> <td>5,3</td> <td>100</td> <td>3,4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Invasion corps</td> <td>75</td> <td>83,1</td> <td>23,1</td> <td>98</td> <td>4,4</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>Gg+</td> <td>87,5</td> <td>78,4</td> <td>38,9</td> <td>97,6</td> <td>4,1</td> <td>0,2</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ En TEP AU FDG, col+, corps utérin+ et gg- sont des facteurs TEP-TDM importants</p>		Sensibilité	Sp	VPP	VPN	LR+	LR-	Col+	88,2	75	93,8	60	3,5	0,2	Invasion vagin+	100	70,97	5,3	100	3,4	0	Invasion corps	75	83,1	23,1	98	4,4	0,3	Gg+	87,5	78,4	38,9	97,6	4,1	0,2
	Sensibilité	Sp	VPP	VPN	LR+	LR-																																
Col+	88,2	75	93,8	60	3,5	0,2																																
Invasion vagin+	100	70,97	5,3	100	3,4	0																																
Invasion corps	75	83,1	23,1	98	4,4	0,3																																
Gg+	87,5	78,4	38,9	97,6	4,1	0,2																																
[DRISCOLL2015]	179 patientes mais 47 éligibles Étude rétrospective IRM neg sur gg FDG pré-tt pour gg Preuve histologique IA à IB1	4	66 % histo squameux Nbre médian gg disséqués/ptes : 21 (8-47) 2/47 gg+ enhisto (TEP au FDG et IRM neg) : 4,25 % <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sensibilité</th> <th>Sp</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> <th>Acc</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gg</td> <td>0</td> <td>100</td> <td>0</td> <td>96</td> <td>96</td> </tr> </tbody> </table> <p>→ Faible intérêt TEP au FDG pour stades IA à IB1 et IRM neg sur gg. Donc ne pas faire en routine</p>		Sensibilité	Sp	VPP	VPN	Acc	gg	0	100	0	96	96																							
	Sensibilité	Sp	VPP	VPN	Acc																																	
gg	0	100	0	96	96																																	
[HONG2016]	56 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt IIB à IVA Etude paramètres SUVs pronostiques (SUVmax, MTV, TLG) sur tum. primitive et gg para aortiques et gg pelviens MTV-S (sumMTV tum+gg) TLG-S (sumTLG tum+gg)	4	Facteurs pronostiques indépendants pour PFS : - FIGO stade : HR = 4,87 ; IC95 % = 1,38-17,18 ; $p = 0,014$ - MTV-S > 59,01 cm ³ : HR = 7,37 ; IC95 % = 1,54-35,16 ; $p = 0,012$ → Un seul facteur TEP-TDM FDG pronostique indépendant : MTV-S																																			

Cancers du col utérin

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs					
			Sensibilité	VPP	VPN	Acc		
[LV2014]	87 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt Détection par TEP AU FDG d'une atteinte M+ gg en comparaison avec IRM Preuve histo	4	Lésions : (p < 0,034)	FDG gg IRM gg	91 37,3	78,2 61	99,4 96,3	98 95
			Efficacité diagnostique pour gg M+ : TEP-TDM (71,9 %) vs IRM (58,7 %) ; p = 0,017 Patientes : (p < 0,004)	FDG gg IRM gg	100 44	87,2 65	100 74	94,3 69
			Efficacité diagnostique par patientes pour détecter M+ : PET/CT (97,4 %) vs IRM (70,5 %) ; p < 0,001 → TEP-TDM > IRM pour diagnostic gg M+					
[MU2015]	42 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt IIB à IVA Étude paramètres SUVs pronostiques (SUVmax, SUVmean, SUVpeak, MTV et hétérogénéité) sur tum. primitive Patientes avec des stades de FIGO différents (ES = I et II, AS = III et IV) Quels indices pour différencier les 2 groupes ?	4	58 indices 6 indices différencient ES de AS (p = 0,05) « Run percentage » (RP) : meilleur indice avec Acc à 88,1 % et bonne AUC (0,88) → «Run percentage » peut discriminer groupes ES de AS					
[ONAL2015]	93 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt gg + au TEP-TDM Étude pronostiques avec SUVmax pour réponse au tt, OS et PFS	4	Facteurs pronostiques indépendants pour OS et PFS : - Réponse métabolique post tt - SUVmax des gg pelviens → SUVmax gg pelviens élevée est de mauvais pronostic tant pour OS que pour PFS (intensification de TT ?)					
[RAHMAN2016]	90 patientes (65 squameux et 25 non squameux) Étude rétrospective FDG pré-tt + IRM IIB à IVA Étude paramètres SUVs pronostiques (SUVmax, SUVmean, TLG, MTV)	4	Facteurs pronostiques indépendants pour OS et PFS (squameux) : MTV et TLG Facteurs pronostiques indépendants pour OS et PFS (non squameux) : SUVmax → Différence d'hétérogénéité histologique entre les 2 entités se traduit sur l'image TEP-TDM	squameux Non squameux	60 % 40 %	70 % 76 %		
[RAMLOV2015]	139 patientes (Etude EMBRACE) Étude de doses selon Rxthr externe (EBRT) et curiethr (IGAST) Étude rétrospective pour TEP-TDM FDG pré-tt Étude SUVmax gg	4	84 patientes gg+ 75 patientes boost par EBRT, SUVmax à 6 (2-22) → 6 récidives gg SUVmax gg chez ptés récidivantes > SUVmax gg chez patientes non récidivantes (p = 0,02) 21 patientes en récidive gg dans volume d'irradiation dont 9 seulement en para aortique Pas de corrélation récidive/dose irradiation gg ou volume d'irradiation Si < 4 cycles chimio Cisplat +Rxthr → ↑ récidive (p < 0,01)					
[SALA2015]	114 patientes Étude rétrospective FIGO I à IVB FDG pré-tt + IRM Étude facteurs pronostiques FDG contre facteurs cliniques	4	40 patientes progressent en un temps médian de 10,4 mois (0,4-40,3) Facteurs pronostiques indépendants pour PFS : - Stade clinique - TEP-TDMFDG : atteinte M+/M- et atteinte gg para aortique M+/M- - IRM : invasion des paramètres Ces facteurs sont supérieurs au stade clinique seul pour PFS (p < 0,001)					
[SUN2016]	91 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt Étude paramètres TEP-TDM pronostiques pour OS (tum-TLG, tum-MTV, Whole Body-MTV, WB-TLG)	4	Tum-MTV <53,75 mL = 88% Tum-MTV >53,75 mL = 45,5%, (p<0,01) Facteurs pronostiques indépendants pour OS : Tum-MTV + stade FIGO (p < 0,05) Patientes M+, facteurs pronostiques indépendants pour OS : Tum-MTV, WB-MTV, WB-TLG → Donner ces paramètres dans les rapports d'examen pour guider la thérapie					

Cancers du col utérin

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs																																				
[VURAL2014]	74 patientes Étude rétrospective Squameux (n = 66) FIGO IB-IVB FDG pré-tt Étude association MTV+SUVmax sur tumeur comme biomarqueurs de la présence M+	4	53 patientes gg M+ (histo) si TEP gg+, SUVmax-tum et MTV-tum > SUVmax-tum et MTV-tum si TEP gg- avec respectivement p = 0,007 et p = 10 ⁻⁴ Seuil pour association gg - SUVmax = 15,2 - MTV-tum = 35 cm ³ Pas de corrélation entre SUVmax-tum et MTV-tum → FDG TEP-TDM au diagnostic pour identifier patientes gg+																																				
[YANG2016]	90 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt et 12 sem après fin de tt Quantification hétérogénéité de fixation FDG tumeur pour prédire réponse tumorale à la radiochimio	4	HETEROGENEITE - Entropie (p = 0,0125) - Energie (échelle de gris) (p = 0,0240) - Non-uniformité (échelle de gris) (p = 0,0234) - Taille de zone (échelle de gris) (p = 0,0188) → Ces différents paramètres permettent de différencier les R/NR																																				
[YANG2016A]	113 patientes Étude rétrospective Valeur pronostique du FDG TEP-TDM pré-tt pour prédire paramètres pathologiques (gg+, invasion stromale du col) et corriger le stade clinique	4	Exactitude diagnostique tumorale avec TEP-TDM : 94,7 % Prédiction invasion stromale du col ou gg+ : <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th><th>Se</th><th>Sp</th><th>VPP</th><th>VPN</th></tr> <tr> <td>Gg +</td><td>53,8</td><td>95</td><td>58,3</td><td>94,1</td></tr> <tr> <td>Invasion stromale du col</td><td>98,4</td><td>59,2</td><td>75,9</td><td>96,7</td></tr> </table> Prédiction gg+ : Seuils SUVmax = 1,05 et MTVgg = 0,5 ou MTV-tum = 11,6 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th><th>Se</th><th>Sp</th></tr> <tr> <td>SUVmax gg+ = 1,05</td><td>53,8</td><td>94</td></tr> <tr> <td>MTVgg = 0,5</td><td>46,2</td><td>94</td></tr> <tr> <td>MTV-tum = 11,6</td><td>88,9</td><td>73</td></tr> </table> Prédiction invasion stromale du col : seuils SUVmax-tum = 7,83 et MTV-tum = 8,76 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th></th><th>Se</th><th>Sp</th></tr> <tr> <td>SUVmax-tum= 7,83</td><td>92,2</td><td>57,1</td></tr> <tr> <td>MTV-tum = 8,76</td><td>75,0</td><td>76,2</td></tr> </table> → Meilleur staging pré-op avec FDG TEP-TDM (meilleure prédiction gg+ et invasion stromale du col qu'avec staging clinique)		Se	Sp	VPP	VPN	Gg +	53,8	95	58,3	94,1	Invasion stromale du col	98,4	59,2	75,9	96,7		Se	Sp	SUVmax gg+ = 1,05	53,8	94	MTVgg = 0,5	46,2	94	MTV-tum = 11,6	88,9	73		Se	Sp	SUVmax-tum= 7,83	92,2	57,1	MTV-tum = 8,76	75,0	76,2
	Se	Sp	VPP	VPN																																			
Gg +	53,8	95	58,3	94,1																																			
Invasion stromale du col	98,4	59,2	75,9	96,7																																			
	Se	Sp																																					
SUVmax gg+ = 1,05	53,8	94																																					
MTVgg = 0,5	46,2	94																																					
MTV-tum = 11,6	88,9	73																																					
	Se	Sp																																					
SUVmax-tum= 7,83	92,2	57,1																																					
MTV-tum = 8,76	75,0	76,2																																					
[YOON2016]	172 patientes Étude rétrospective FDG pré-tt et 6 sem après fin de tt IB1 à IVA Réponse métabolique (SUVmax, SUVmean) contre RECIST pour prédire réponse tumorale au tt	4	142 patientes : réponse radiologique (↓ 56 % en médiane du diamètre) Basé sur SUVmax : Réponse chez 160 patientes (↓ 73 % en médiane) Basé sur SUVmean : Réponse chez 146 patientes (↓ 48 % en médiane) Corrélation réponse radiologique et métabolique : - SUVmax (p < 10 ⁻³) - SUVmean (p = 0,045) TEP-TDM : Différence entre R/NR pour OS et PFS (p < 10 ⁻³) RECIST : Pas différence entre R/NR pour OS et PFS → Paramètres FDG bons biomarqueurs par rapport à RECIST																																				
[YUN2015]	60 patientes Étude rétrospective Valeur pronostique additionnelle du FDG TEP-TDM pré-tt avec SUVmax contre CA-IX, GLUT-1, VEGF	4	Suivi médian 22,2 mois (3,4-43,1) Univarié : ↑ récidives - Stade clinique (II, p = 0,0066) - SUVmax (> 6, p = 0,027) - Invasion paramètres (p < 10 ⁻⁴) - CA-IX + (p = 0,0191) Multivarié : potentiel pronostique de la SUVmax pour PFS → SUVmax : meilleur biomarqueur pour PFS																																				
[FRUMOVITZ2014]	600 patientes Étude PROSPECTIVE Phase III Stade IB2 à IVA Staging N chir/FDG TEP	1	Étude en cours Comparaison prise en charge par curage para-aortique + traitement adapté et prise en charge par staging N par TEP AU FDG + traitement standard																																				
[KANG2011]	62 patientes Étude prospective Déterminer un groupe bas risque de récidive	2	Analyse multivariée : Facteurs pronostiques indépendants : Stade FIGO et ↑ pré tt SCC (> 2,4) Modèle A : groupe bas risque sur stadeFIGO ≤ IIB et SCC < 2,4 Modèle B : groupe haut risque sur gg pelviens FDG+ Modèle A : non validé Modèle B : Sensibilité à 100 % et LR = 0 Cohort test n = 116 avec taux de FP de 0 ; IC95 % = 0-7,6																																				

RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES
SFMN ► Utilisation de la TEP en cancérologie ► THÉSAURUS

Cancers du col utérin

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs					
			Gg pelviens IRM	Sensibilité	Sp	VPP	VPN	Exact
[MONTEIL2011]	40 patientes Étude prospective Stade IA à IVA Etude FDG et IRM Evaluation de l'atteinte des gg pelviens et para-aortiques	3	Gg pelviens FDG	33	92	50	85	81
			Gg PA IRM	60	73	33	89	70
			Gg PA FDG	100	77	50	100	81
[RAMIREZ2011]	60 patientes Étude prospective Stade IB2 à IVA Corrélation entre staging N para-aortique chir et FDG	2	Pas d'atteinte gg para-aortique sur TDM ou IRM Sensibilité FDG : 36 % et spécificité FDG : 96 %					
[SUN2014]	35 patientes Étude prospective Étude TEP-IRM en pré-tt	3	Volume tumoral FDG = volume tumoral T2 = volume tumoral DWI avec SUV35 ou SUV40					
[UPASANI2012]	74 patientes Étude prospective Stade IIB à IIIB Comparaison FDG et IRM en pré-tt pour déterminer champs de radiothérapie	2	Volumes IRM corrélés à volumes définis par SUVmax 30 % et SUVmax 35 % Les 3 paramètres peuvent définir les volumes de radiothérapie					
[CHEN2016]	45 patientes : tum. primitive (n = 25), monitoring de la réponse au tt (n = 10) et récidive (n = 8) Étude prospective Cancer du col à petites cellules (tum. rares) Confrontation PET FDG/IRM et TDM	4	Impact positif du TEP-TDM 18,6 % (8/43) pour upstaging gg et upstaging M+os 2 FP en IRM 1 FP en TEP-TDM → Impact positif de la TEP au FDG mais plus d'études nécessaires					
[ZHAO2013]	Méta-analyse 1 854 ptes 16 études Étude valeur pronostique du FDG	1	FDG+ en pré-tt : - ↓ PFS : HR = 2,681 ; IC95 % = 2,059-3,490 - ↓ OS : HR = 2,063 ; IC95 % = 1,023-4,158 FDG- en post-tt : - PFS : HR = 2,030 ; IC95 % = 1,537-2,681 - OS : HR = 2,322 ; IC95 % = 1,485-3,630					

TEP au FDG lors du bilan de la récidive du cancer du col utérin (Tableau 43)

Deux méta-analyses [CHU2014, DING2014] ont décrit les excellentes performances de la TEP au FDG pour mettre en évidence une récidive locale et/ou à distance ; ceci implique un impact majeur sur le choix de l'examen demandé lors de la suspicion de récidive de la maladie.

Une seule étude s'est intéressée à la valeur pronostique de la TEP au FDG lors de l'évaluation post-thérapeutique de la récidive [DHULL2014]. Les résultats sur l'impact sur la survie sans récidive, obtenus sur une petite cohorte de patientes, sont préliminaires et à confirmer.

Plus récemment, une équipe s'est intéressée, lors de la récidive, à l'intérêt de la TEP-IRM au FDG [BRANDMAIER2015]. La faiblesse de l'effectif de patientes (n = 17) ne permet pas de conclure.

Tableau 43 : Imagerie dans le bilan de récidive des cancers l'endomètre : Etudes de cohortes

Étude	Méthodologie	Niveau de preuve	Résultats majeurs		
[DHULL2014]	36 patientes Évaluation réponse au tt de la récidive	4	Définition de groupes en fonction de la réponse post-tt sur la TEP AU FDG Groupe A : 6 CMR, 12 PMR et SMD Groupe B : 11 PMD		
			PFS médiane 3,1 mois pour PMD PFS médiane non atteinte pour groupe sans PMD OS : pas de différence entre les 2 groupes		
[CHU2014]	1 757 patientes Méta-analyse 20 études	1	Récidive M+	Se % 87 [IC95 % = 80-92]	Sp % 97 [IC95 % = 96-98]
			Récidive locale	Se % 82 [IC95 % = 72-90]	Sp % 98 [IC95 % = 96-99]
[DING2014]	762 patientes Méta-analyse 18 études	1	TEP	Se % 91 [IC95 % = 87-94]	Sp % 94 [IC95 % = 89-97] AUC 0,9610
			TEP-TDM	Se % 0,92 [IC95 % = 91-94]	Sp % 84 [IC95 % = 74-91] AUC 0,9491

❖ Conclusions et niveaux de preuve

Les données de nombreuses études rétrospectives, de quelques études prospectives et d'une méta-analyse, dans le cadre du bilan de l'extension ganglionnaire extra-pelvienne des cancers du col de l'utérus de stade avancé (\geq stade IB2) montrent que la TEP au FDG est plus performante que l'imagerie conventionnelle (niveau de preuve B1).

Les données des méta-analyses retrouvées dans le cadre de l'intérêt de la TEP au FDG lors de la récidive avérée du cancer du col utérin donnent des résultats dans l'ensemble cohérents mais ils semblent insuffisants pour établir des recommandations ; néanmoins les données sont encourageantes (niveau de preuve B2).

Les données identifiées sur l'évaluation de la maladie résiduelle du cancer du col utérin par TEP au FDG sont insuffisantes pour permettre d'établir une recommandation ou option dans cette indication (niveau de preuve C).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension initial dans les cancers du col utérin \geq stade FIGO IB2.

La TEP au FDG peut être proposée en cas de récidive avérée du cancer du col utérin, notamment pour décider de la stratégie thérapeutique.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée pour l'évaluation de la maladie résiduelle en fin de traitement.

❖ *Références bibliographiques*

- [BERIWAL2012]** Beriwal S, Kannan N, Sukumvanich P, Richard SD, Kelley JL, Edwards RP, Olawaiye A, Krivak TC. Complete metabolic response after definitive radiation therapy for cervical cancer: patterns and factors predicting for recurrence. *Gynecologic Oncology* 2012;127(2):303-6.
- [BRANDMAIER2015]** Brandmaier P, Purz S, Bremicker K, Hockel M, Barthel H, Kluge R, Kahn T, Sabri O, Stumpp P. Simultaneous [18F]FDG-PET/MRI: Correlation of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) and Standardized Uptake Value (SUV) in Primary and Recurrent Cervical Cancer. *PLoS ONE* 2015;10(11):e0141684.
- [BROOKS2013]** Brooks FJ, Grigsby PW. FDG uptake heterogeneity in FIGO IIb cervical carcinoma does not predict pelvic lymph node involvement. *Radiation Oncology* 2013;8:294.
- [CHEN2016]** Chen MY, Chou HH, Liu FY, Chen CY, Lin G, Yang LY, Pan YB, Jung SM, Wu RC, Huang YT, Tsai JC, Yen TC, Lai CH, Chang TC. (18)F-FDG PET in small-cell cervical cancer: a prospective study with long-term follow-up. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2016;43(4):663-74.
- [CHONG2015]** Chong GO, Jeong SY, Park SH, Lee YH, Lee SW, Hong DG, Kim JC, Lee YS, Cho YL. Comparison of the Prognostic Value of F-18 Pet Metabolic Parameters of Primary Tumors and Regional Lymph Nodes in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Who Are Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *PLoS ONE* 2015;10(9):e0137743.
- [CHU2014]** Chu Y, Zheng A, Wang F, Lin W, Yang X, Han L, Chen Y, Bai L. Diagnostic value of 18F-FDG-PET or PET-CT in recurrent cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. [Review]. *Nuclear Medicine Communications* 2014;35(2):144-50.
- [CHUNG2011]** Chung HH, Kim JW, Han KH, Eo JS, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2011;120(2):270-4.
- [CHUNG2012]** Chung HH, Kim JW, Kang KW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB. Predictive role of post-treatment [18F]FDG PET/CT in patients with uterine cervical cancer. *European Journal of Radiology* 2012;81(8):e817-e822.
- [CHUNG2014]** Chung HH, Cheon GJ, Kang KW, Kim JW, Park NH, Song YS. Preoperative PET/CT FDG standardized uptake value of pelvic lymph nodes as a significant prognostic factor in patients with uterine cervical cancer. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2014;41(4):674-81.
- [CHUNG2016]** Chung HH, Kang SY, Ha S, Kim JW, Park NH, Song YS, Cheon GJ. Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in early stage uterine cervical cancer. *Journal of Gynecologic Oncology* 2016;27(2):e15.
- [CRIVELLARO2012]** Crivellaro C, Signorelli M, Guerra L, De PE, Buda A, Dolci C, Pirovano C, Todde S, Fruscio R, Messa C. 18F-FDG PET/CT can predict nodal metastases but not recurrence in early stage uterine cervical cancer. *Gynecologic Oncology* 2012;127(1):131-5.
- [DHULL2014]** Dhull VS, Sharma P, Sharma DN, Maharjan S, Suman KS, Patel C, Bal C, Kumar R. Prospective evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography for response evaluation in recurrent carcinoma cervix: does metabolic response predict survival? *International Journal of Gynecological Cancer* 2014;24(2):312-20.
- [DING2014]** Ding XP, Feng L, Ma L. Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: PET vs PET/CT: a systematic review and meta-analysis. [Review]. *Archives of Gynecology & Obstetrics* 2014;290(4):741-7.
- [DONG2014]** Dong Y, Wang X, Wang Y, Liu Y, Zhang J, Qian W, Wu S. Validity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for pretreatment evaluation of patients with cervical carcinoma: a retrospective pathology-matched study. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014;24(9):1642-7.
- [DRISCOLL2015]** Driscoll DO, Halpenny D, Johnston C, Sheehy N, Keogan M. 18F-FDG-PET/CT is of limited value in primary staging of early stage cervical cancer. *Abdominal Imaging* 2015;40(1):127-33.
- [DYK2014]** Dyk P, Jiang N, Sun B, DeWees TA, Fowler KJ, Narra V, Garcia-Ramirez JL, Schwarz JK, Grigsby PW. Cervical gross tumor volume dose predicts local control using magnetic resonance imaging/diffusion-weighted imaging-guided high-dose-

Cancers du col utérin

rate and positron emission tomography/computed tomography-guided intensity modulated radiation therapy. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2014;90(4):794-801.

[FRUMOVITZ2014] Frumovitz M, Querleu D, Gil-Moreno A, Morice P, Jhingran A, Munsell MF, Macapinlac HA, Leblanc E, Martinez A, Ramirez PT. Lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer study (LiLACS): Phase III clinical trial comparing surgical with radiologic staging in patients with stages IB2-IVA cervical cancer. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2014;21(1):3-8.

[HONG2016] Hong JH, Min KJ, Lee JK, So KA, Jung US, Kim S, Eo JS. Prognostic Value of the Sum of Metabolic Tumor Volume of Primary Tumor and Lymph Nodes Using 18F-FDG PET/CT in Patients With Cervical Cancer. Medicine 2016;95(9):e2992.

[KANG2011] Kang S, Park JY, Lim MC, Song YJ, Park SH, Kim SK, Chung DC, Seo SS, Kim JY, Park SY. Pelvic lymph node status assessed by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts low-risk group for distant recurrence in locally advanced cervical cancer: a prospective study. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2011;79(3):788-93.

[KANG2012] Kang S, Nam BH, Park JY, Seo SS, Ryu SY, Kim JW, Kim SC, Park SY, Nam JH. Risk assessment tool for distant recurrence after platinum-based concurrent chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer: a Korean gynecologic oncology group study. Journal of Clinical Oncology 2012;30(19):2369-74.

[KITAJIMA2014] Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y, Kanda T, Maeda T, Deguchi M, Ebina Y, Yamada H, Takahashi S, Sugimura K. Fusion of PET and MRI for staging of uterine cervical cancer: comparison with contrast-enhanced (18)F-FDG PET/CT and pelvic MRI. Clinical Imaging 2014;38(4):464-9.

[KUNOS2011] Kunos C, Radivoyevitch T, Abdul-Karim FW, Faulhaber P. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography standard uptake value ratio as an indicator of cervical cancer chemoradiation therapeutic response. International Journal of Gynecological Cancer 2011;21(6):1117-23.

[LEBLANC2011] Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, Uzan C, Lumbroso S, Lecuru F, Bats AS, Ghazzar N, Bannier M, Houvenaeghel G, Brenot-Rossi I, Narducci F. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. Annals of Surgical Oncology 2011;18(8):2302-9.

[LESEUR2011] Leseur J, Devillers A, Williaume D, Le Prise E, Fougerou C, Bouriel C, Leveque J, Monpetit E, Blanchot J, de Crevoisier R, Garin E. [(18)F]-fluorodeoxyglucose PET/CT in cervix cancer: lymph node assessment and prognostic/predictive value of primary tumour analysis]. [French]. Cancer Radiotherapie 2011;15(8):699-708.

[LV2014] Lv K, Guo HM, Lu YJ, Wu ZX, Zhang K, Han JK. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings. Nuclear Medicine Communications 2014;35(12):1204-11.

[MICCO2014] Micco M, Vargas HA, Burger IA, Kollmeier MA, Goldman DA, Park KJ, Abu-Rustum NR, Hricak H, Sala E. Combined pre-treatment MRI and 18F-FDG PET/CT parameters as prognostic biomarkers in patients with cervical cancer. European Journal of Radiology 2014;83(7):1169-76.

[MONTEIL2011] Monteil J, Maubon A, Leobon S, Roux S, Marin B, Renaudie J, Genet D, Fermeaux V, Aubard Y, Tubiana-Mathieu N. Lymph node assessment with (18)F-FDG-PET and MRI in uterine cervical cancer. Anticancer Research 2011;31(11):3865-71.

[MU2015] Mu W, Chen Z, Liang Y, Shen W, Yang F, Dai R, Wu N, Tian J. Staging of cervical cancer based on tumor heterogeneity characterized by texture features on (18)F-FDG PET images. Physics in Medicine & Biology 2015;60(13):5123-39.

[NETZER2013] Netzer I, Sobeh S, Keidar Z, Lowenstein L, Lavie O, Yosef RB, Amit A. To operate or to radiate: the added value of the maximal standardized uptake value in PET-FDG in cervical cancer patients. Medical Oncology 2013;30(2):558.

[NOGAMI2015] Nogami Y, Banno K, Irie H, Iida M, Kisu I, Masugi Y, Tanaka K, Tominaga E, Okuda S, Murakami K, Aoki D. The efficacy of preoperative positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) for detection of lymph node

Cancers du col utérin

metastasis in cervical and endometrial cancer: clinical and pathological factors influencing it. Japanese Journal of Clinical Oncology 2015;45(1):26-34.

[OH2013] Oh D, Lee JE, Huh SJ, Park W, Nam H, Choi JY, Kim BT. Prognostic significance of tumor response as assessed by sequential 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography during concurrent chemoradiation therapy for cervical cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2013;87(3):549-54.

[ONAL2013] Onal C, Reyhan M, Parlak C, Guler OC, Oymak E. Prognostic value of pretreatment 18F-fluorodeoxyglucose uptake in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. International Journal of Gynecological Cancer 2013;23(6):1104-10.

[ONAL2015] Onal C, Guler OC, Reyhan M, Yapar AF. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in pelvic lymph nodes in patients with cervical cancer treated with definitive chemoradiotherapy. Gynecologic Oncology 2015;137(1):40-6.

[PAN2012] Pan L, Cheng J, Zhou M, Yao Z, Zhang Y. The SUVmax (maximum standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose) and serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-ag) function as prognostic biomarkers in patients with primary cervical cancer. Journal of Cancer Research & Clinical Oncology 2012;138(2):239-46.

[PARK2013] Park SI, Suh DS, Kim SJ, Choi KU, Yoon MS. Correlation between biological marker expression and F-fluorodeoxyglucose uptake in cervical cancer measured by positron emission tomography. Onkologie 2013;36(4):169-74.

[RAHMAN2016] Rahman T, Tsujikawa T, Yamamoto M, Chino Y, Shinagawa A, Kurokawa T, Tsuchida T, Kimura H, Yoshida Y, Okazawa H. Different Prognostic Implications of 18F-FDG PET Between Histological Subtypes in Patients With Cervical Cancer. Medicine 2016;95(9):e3017.

[RAMIREZ2011] Ramirez PT, Jhingran A, Macapinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, Soliman PT, Schmeler KM, Frumovitz M, Ramondetta LM. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: a prospective correlation of surgical findings with positron emission tomography/computed tomography findings. Cancer 2011;117(9):1928-34.

[RAMLOV2015] Ramlov A, Kroon PS, Jurgenliemk-Schulz IM, De Leeuw AA, Gormsen LC, Fokdal LU, Tanderup K, Lindegaard JC. Impact of radiation dose and standardized uptake value of (18)FDG PET on nodal control in locally advanced cervical cancer. Acta Oncologica 2015;54(9):1567-73.

[SALA2015] Sala E, Micco M, Burger IA, Yakar D, Kollmeier MA, Goldman DA, Gonen M, Park KJ, Abu-Rustum NR, Hricak H, Vargas HA. Complementary Prognostic Value of Pelvic Magnetic Resonance Imaging and Whole-Body Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Pretreatment Assessment of Patients With Cervical Cancer. International Journal of Gynecological Cancer 2015;25(8):1461-7.

[SCHWARTZ2012] Schwarz JK, Siegel BA, Dehdashti F, Grigsby PW. Metabolic response on post-therapy FDG-PET predicts patterns of failure after radiotherapy for cervical cancer. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2012;83(1):185-90.

[SUN2014] Sun H, Xin J, Zhang S, Guo Q, Lu Y, Zhai W, Zhao L, Peng W, Wang B. Anatomical and functional volume concordance between FDG PET, and T2 and diffusion-weighted MRI for cervical cancer: a hybrid PET/MR study. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2014;41(5):898-905.

[SUN2016] Sun Y, Lu P, Yu L. The Volume-metabolic Combined Parameters from (18)F-FDG PET/CT May Help Predict the Outcomes of Cervical Carcinoma. Academic Radiology 2016;23(5):605-10.

[UPASANI2012] Upasani MN, Mahantshetty UM, Rangarajan V, Purandare N, Merchant N, Thakur M, Engineer R, Chopra S, Shrivastava SK. 18-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography with computed tomography-based gross tumor volume estimation and validation with magnetic resonance imaging for locally advanced cervical cancers. International Journal of Gynecological Cancer 2012;22(6):1031-6.

[VURAL2014] Vural GU, Akkas BE, Demirel BB. Standardized uptake value and metabolic tumor volume measured by 18F FDG PET/CT are sensitive biomarkers for the presence of lymph node metastasis in patients with cervical carcinoma. Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 2014;33(5):268-73.

Cancers du col utérin

[YANG2016] Yang F, Young L, Grigsby P. Predictive Value of Standardized Intratumoral Metabolic Heterogeneity in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Chemoradiation. International Journal of Gynecological Cancer 2016;26(4):777-84.

[YANG2016A] Yang Z, Xu W, Ma Y, Liu K, Li Y, Wang D. (18)F-FDG PET/CT can correct the clinical stages and predict pathological parameters before operation in cervical cancer. European Journal of Radiology 2016;85(5):877-84.

[YOON2016] Yoon JW, Kim S, Kim SW, Kim YT, Kang WJ, Nam EJ. PET/CT Response Criteria (European Organization for Research and Treatment of Cancer) Predict Survival Better Than Response Evaluation Criteria in Solid Tumors in Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Chemoradiation. Clinical Nuclear Medicine 2016;41(9):677-82.

[YUN2015] Yun MS, Kim SJ, Pak K, Lee CH. Additional Prognostic Value of SUVmax Measured by F-18 FDG PET/CT over Biological Marker Expressions in Surgically Resected Cervical Cancer Patients. Oncology Research and Treatment 2015;38(9):413-6.

[ZHAO2013] Zhao Q, Feng Y, Mao X, Qie M. Prognostic value of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or PET-computed tomography in cervical cancer: a meta-analysis. International Journal of Gynecological Cancer 2013;23(7):1184-90.

4.12. Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

4.12.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Professeur Désirée Déandreis (médecin nucléaire, Hôpital universitaire de Turin, Citta della Salute e della Scienza, Université de Turin).

4.12.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée à partir de sites d'émetteurs internationaux de recommandations, et dont la liste est fournie en Annexe également.

Quelques articles publiés sur la période 2002-2005 ont également été inclus.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte ($n > 10$)

Pathologies concernées : mélanome cutané, mélanome oculaire, mélanome des muqueuses ; exclusion des carcinomes de Merkel

Techniques concernées : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques

Étapes du parcours de soins concernées : bilan d'extension initiale, bilan de récidive, bilan d'opérabilité, évaluation thérapeutique, valeur pronostique de la TEP, suivi

Types d'études retenus : méta-analyses et études prospectives ou rétrospectives bien conduites, analyses de la littérature, recommandation de sociétés savantes ; exclusion des rapports de cas ou des cohortes de faible effectif

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), exactitude

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 126 références issues des équations de recherche bibliographique (115 issues de la recherche initiale et 11 issues de la recherche complémentaire), 41 études ont été exclues sur la base des critères présentés ci-dessus. Les principales raisons d'exclusion étaient notamment :

- Population non retenue : études *in vitro* ou chez l'animal ;
- Pathologie non retenue : études incluant le mélanome parmi d'autres tumeurs ;

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

- Type d'étude non retenue : méthodologie non adéquate, méta-analyses incluses dans la période de recherche mais sur des données trop anciennes

Par ailleurs, 3 références ont été intégrées, plus anciennes, que la période de recherche fixée, mais qui font référence sur le sujet.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 88 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.12.3. Mélanome cutané Stade I – II

❖ Bilan d'extension initial

Synthèse des données de la littérature

La TEP était proposée aux patients atteints d'un mélanome stade I ou II pour le bilan initial locorégional et à distance avant prise en charge reposant sur la reprise d'exérèse et l'application de la procédure du ganglion sentinelle, dans 13 études [BELHOCINE2002, HAVENGA2003, FINK2004, HAFNER2004, WAGNER2005, CLARK2006, MAUBEC2007, SINGH2008, WAGNER2012, VEITHAIBACH2009, VEREECKEN2005, BICKHANDANI2014, MCIVOR2014].

Un grand nombre de ces études étaient prospectives et ont utilisé, dans la plupart des cas, la TEP seule et plus récemment la TEP-TDM [MAUBEC2007, SINGH2008, WAGNER2012] ou les deux [VEITHAIBACH2009, MCIVOR2014] (Tableau 44). La sensibilité de la TEP dans le bilan locorégional au stade I et II était faible, comprise entre 0 % et 15 %, et la VPP était également faible mais surtout très variable, allant de 0 % à 100 %. Ces résultats sont expliqués par un risque limité d'atteinte ganglionnaire microscopique avec 20 % à 25 % de ganglions sentinelles positifs pour des mélanomes de Breslow supérieur à 1 mm et un très faible risque à ce stade d'atteinte à distance macroscopique. Dans la plupart des études, la TEP ne montrait pas de métastases à distance chez la totalité des patients. L'étude prospective de Wagner *et al.* a inclus 139 patients pour le bilan initial en stade I-II, avec le technique du ganglion sentinelle comme contrôle de la TEP. Une sous-analyse par stade a démontré que la sensibilité était variable entre 9 % pour les patients en stade IB et 60 % pour les patients en stade IIC. De plus, cette étude confirmait les résultats déjà publiés en 2001, montrant une meilleure sensibilité de la TEP dans la recherche de ganglions en fonction de son volume, la sensibilité étant respectivement de 80 % pour les ganglions supérieurs à 80 mm³ contre 11 % pour les ganglions inférieurs à 80 mm³. La taille reste donc un des facteurs les plus limitants pour la détection de la maladie ganglionnaire par la TEP avec un risque important de faux négatifs [WAGNER2005]. Une étude rétrospective focalisée sur 47 patients avec mélanome de la tête et du cou classifié cNOMO (dont 66% T1-T2) n'a montré aucun intérêt de la TEP dans l'évaluation initiale pré-opératoire en termes de modification de stade dans cette indication spécifique [BICKHANDANI2014]. En effet, il n'a pas été possible d'identifier les 4/47 patients avec, à l'histologie, des micro-métastases ganglionnaires [BICKHANDANI2014]. Quelques cas de faux positifs dans la recherche de métastases à distance chez les patients au stade I-II ont été aussi reportés parmi les études. De plus, dans toutes les études, des cas de deuxième cancer détectés occasionnellement ont

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

été reportés, témoignant de la nécessité d'explorer les captations isolées à la TEP avant de les corrélérer au diagnostic du mélanome. L'arrivée de la TEP-TDM aurait dû améliorer la sensibilité de la méthode mais la comparaison de la TEP seule à la TEP-TDM n'a pas montré un avantage très significatif dans le bilan initial des patients en stade I-II [SINGH2008, VEITHAIBACH2009, WAGNER2012]. L'étude de Veit Haibach *et al.* portant sur 56 patients (39 patients stade I-II) évalués par TEP ou TEP-TDM et TDM dans l'indication du bilan d'extension initial après exérèse du mélanome primitif montrait une sensibilité de 38 % de la TEP-TDM *versus* 38 % de la TEP seule *versus* 23,1 % de la TDM dans le bilan d'extension ganglionnaire et de 42 % *versus* 33 % *versus* 25 % respectivement dans le bilan des métastases à distance, sans différence significative entre les trois méthodes [VEITHAIBACH2009]. Les faux négatifs dans cette étude étaient définis par l'apparition de métastases pendant le suivi alors que la TEP-TDM était initialement négative, expliquant le manque de sensibilité de la TEP dans la détection de la maladie microscopique.

L'étude de Maubec *et al.* a évalué l'intérêt de la TEP dans le bilan initial chez 25 patients atteints de mélanome Breslow > 4 mm dont 9 ulcérés pour lesquels on sait que le risque de récidive est plus élevé. Dans ce sous-groupe de patients, la TEP-TDM a montré également une sensibilité limitée dans la détection des micro-métastases ganglionnaires, avec 3 cas de faux positifs à distance et n'a pas montré d'impact sur le changement de la prise en charge du patient [MAUBEC2007].

Dans l'étude rétrospective de McIvor *et al.*, portant sur 322 patients en stade I-II évalués par TEP ou TEP-TDM, seulement 74 patients avaient une TEP positive (23 %). Mais seulement 51 patients avaient eu un suivi adéquat en parallèle, permettant de considérer la TEP vrai positive chez seulement 37 patients, la plupart avec des tumeurs T3-T4 (71 %) et une valeur prédictive positive de 73 % [MCIVOR2014]. Dans cette étude, le calcul exact de sensibilité, spécificité et de la valeur prédictive négative n'était pas possible.

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

Tableau 44 : Résumé des Etudes sur la TEP au FDG dans le mélanome stade I-II

Références	Types d'étude	Caractéristiques des patients	Méthode contrôle	Type de TEP	Se	Sp	VPP	VPN
BELHOCINE2002	P	21 patients stage I-II bilan initial	Ganglion sentinelle	TEP	14 %	93 %	50 %	68 %
HAVENGA2003	P	55 patients stade I-II (Breslow > 1 mm) Bilan pré-opératoire	Ganglion sentinelle	TEP	5 %	84 %	29 %	71 %
FINK2004	P	48 patients stade I-II (Breslow > 1 mm) bilan initial	Ganglion sentinelle	TEP	13 %	100 %	100 %	85 %
HAFNER2004	P	100 patients Breslow > 1 mm	Ganglion sentinelle Clinique échographie	TEP	8 %	100 %	100 %	76 %
VEREECKEN2005	P	43 patients Breslow ≥ 1 ou < 1 si mauvais pronostic Bilan initial 64 patients	Histologie	TEP	40 %	24 %	14 %	57 %
CLARK2006	R	Stade I-II Bilan initial	Ganglion sentinelle suivi	TEP	11 %	98 %	67 %	72 %
WAGNER2005	P	144 patients (136 patients stade I-II) recherche métastases régionales	Clinique, imagerie traditionnelle, biopsie et suivi (médiane 41 mois)	N staging M staging	21 % 4 %	97 % 87 %	69 % 67 %	80 % 98 %
MAUBEC2007	P	25 patients, Breslow > 4 mm ; évaluation de toutes les lésions ganglionnaires (**) et des lésions micro métastatiques seules (*)	Ganglion sentinelle Suivi 11 mois	TEP-TDM	40 %** 0 %*	93 %** 92 %*	80 %** 0 %*	70 %** 63 %*
SINGH2008	P	52 patients Bilan pré-opératoire Stade I-II	Ganglion sentinelle	TEP-TDM	14 %	95 %	50 %	75 %
VEITHAIBACH2009	P	56 patients (39 stade I-II) Bilan initial post-opératoire	Imagerie traditionnelle, biopsie, suivi de 2 ans	N staging TEP TDM TEP seule TDM	38 % 38 % 23 %	100 % 100 % 100 %	100 % 100 % 100 %	84 % 84 % 81 %
WAGNER2012	P	48 patients Breslow entre 1 et 4 mm avec ulcération ou Breslow ≥ 4 NxMx	Histologie IC suivi	M staging TEP TDM vs TEP vs TDM	42 % 33 % 25 %	93 % 91 % 93 %	63 % 50 % 50 %	85 % 83 % 82 %
MCIVOR2014	R	322 patients Stade I-II	Suivi	TEP TEP TDM	NA	NA	73 %	NA

P : étude prospective ; R : étude rétrospective ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive

Conclusions et niveaux de preuve

Dans le bilan des lésions initiales de mélanome de stade I-II, les données de la littérature confirment que l'examen TEP-TDM au FDG n'a pas de valeur ajoutée à la technique du ganglion sentinelle en raison d'une sensibilité limitée pour les micro-métastases ganglionnaires et compte tenu du risque de faux positifs. De plus, le risque métastatique chez ces patients est inférieur à 5 %, même chez les patients à plus haut risque mais localisé (Breslow > 4 mm ou mélanome ulcéré) et la TEP n'a pas d'impact sur le changement de la prise en charge du patient dans le bilan à distance (niveau de preuve B2).

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

Dans toutes les études, des cas de deuxième cancer détecté ont été reportés, témoignant de la nécessité d'explorer les captations isolées à la TEP avant de les associer au diagnostic du mélanome. Cette situation reste néanmoins occasionnelle (niveau de preuve B2).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée dans le bilan de stadification initiale locale et à distance des patients atteints d'un mélanome en stade I-II.

La TEP au FDG n'est pas recommandée pour remplacer la technique du ganglion sentinelle.

4.12.4. Mélanome cutané stade III – IV

Les données des études ayant évalué le mélanome en stade III et IV sont résumées dans le Tableau 45.

Tableau 45 : Résumé des études sur la TEP au FDG dans le Melanome stade III-IV

Références	Types d'études	Caractéristiques des patients	Méthode de référence	Techniques	Se	Sp	Exact	VPP	VPN
Bilan initial : GS positif									
HORN2006	P	33 patients avec métastases ganglionnaires microscopiques (N1-3AM0)	Imagerie traditionnelle, biopsie, suivi (médiane 15 mois)	TEP (28 pt) et TEP-TDM (5 pt)	80 %	88 %	87 %	67 %	96 %
WAGNER2011	P	46 patients avec métastases ganglionnaires microscopiques (N1-3AM0)	Suivi 12 mois	TEP-TDM	0 %	82 %	0 %	0 %	70 %
Bilan d'extension : Analyse par patient									
REINHARDT2006	R	250 patients, stages I-IV bilan initial, récidive, contrôle post-operatoire suivi	Imagerie traditionnelle, biopsie et suivi	TEP-TDM vs TEP vs TDM	99 % 89 % 70 %	98 % 95 % 88 %	98 % 93 % 84 %	95 % 91 % 74 %	99 % 95 % 88 %
MOTTAHY2007	R	102 patients Tous les stades Breslow > 1 mm Bilan d'extension	Histologie Cytologie suivie	TEP TEP et TDM TEP-TDM	86 % 89 % 91 %	94 % 94 % 94 %	96 % 96 % 96 %	80 % 83 % 87 %	79 % 71 % 84 %
AKCALI2007	P	38 patients Stade III-IV	Histologie	TEP-TDM	91 %	92 %	95 %	84 %	96 %
STROBEL2007A	R	47 patients S100B augmenté	Histologie Cytologie Suivie	TEP-TDM	97 %	100 %	98 %	100 %	89 %
STROBEL2007B	P	124 patients Haut risque Breslow > 4 mm Clark III-IV Stade IV	Histologie Suivi clinique de 6 mois et/ou par imagerie	TEP-TDM TEP-TDM + TDM	85 % 98 %	96 % 94 %	91 % 96 %	94 % 93 %	89 % 98 %
BASTIAANNET2009	P	251 patients Bilan d'extension STADE III	Histo, cyto ou suivi (6 mois)	TEP-TDM	86 % 78 %	94 % 94 %		86 % 86 %	94 % 91 %
AUKEMA2010A		46 patients Suivi S100B augmenté	Histo, cyto ou suivi	TEP-TDM	100 %	83 %	Nd	85 %	100 %
ESSLER2011	R	125 patients Recherche de récidive Stade IIB-IIC-III-IV	Imagerie traditionnelle, biopsie, suivi	TEP-TDM S100 MIA	97 % 45 % 36 %	98 % 86 % 95 %	97 % 66 % 66 %	97 % 76 % 88 %	97 % 61 % 61 %

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

Références	Types d'études	Caractéristiques des patients	Méthode de référence	Techniques	Se	Sp	Exact	VPP	VPN	
BASTIAANNET2012A	P	253 patients Bilan d'extension STADE III	Histo, cyto ou suivi (6 mois)	TEP-TDM	86 % 78 %	93 % 94 %	91 % 89 %	85 % 85 %	94 % 91 %	
Bilan d'extension : analyse par lésions										
STAS2002	R	84 patients ; rechute suspecte ou connue ou autre imagerie non conclusive	551	Clinique, imagerie traditionnelle, biopsie et suivi ≥ 12 mois	TEP	85 %	90 %	88 %	85 %	90 %
SWETTER2002	R	104 patients, tous les stades; bilan initial, rechute suspecte ou connue, surveillance	298	Clinique, imagerie traditionnelle, biopsie et suivi (2-58 mois, médiane = 24)	TEP	84 %	97 %	88 %	98 %	75 %
HARRIS2005	R	92 patients (stade I-IV) Bilan d'extension	290	Clinique, IC,suivi ≥ 6 mois	TEP	92 %	88 %	91 %	99 %	3 %
PFANNENBERG2007	P	64 patients Stade III-IV	420	Histopathologie, suivi par imagerie traditionnelle,	TEP TDM TEP-TDM IRM ce	70 % 77 % 91 % 80 %	84 % 70 % 77 % 76 %	74 % 75 % 87 % 79 %	91 % 86 % 91 % 89 %	54 % 56 % 77 % 61 %
IAGARU2007	R	106 patient Stade I-IV Restaging	139	Histologie Suivi	TEP-TDM	90 %	85 %	88 %	91 %	83 %
LAURENT2010	P	35 patients Stade non précisé	120	Histopathologie, suivi clinique et/ou imagerie traditionnelle,	TEP-TDM IRM ce	73 % 83 %	93 % 98 %		95 % 98 %	67 % 77 %
PFLUGER2011	R	50 patients stade III	232	Histopathologie, suivi	TDM sans pdc TDM avec pdc TEP seule TEP-TDM sans pdc TEP-TDM avec pdc	62 % 85 % 90 % 97 % 100 %	52 % 63 % 88 % 93 % 93 %	58 % 78 % 89 % 95 % 97 %	70 % 81 % 93 % 96 % 96 %	42 % 70 % 82 % 94 % 100 %
JOUVET2014	P	37 patients Stade IV	218	Histopathologie, ou suivi	TEP TDM IRM WB (DIFF+VIBE) TDM Echo (ganglions)	80 % 84 % 89 % 100 %	93 % 87 % 70 % 100 %	86 % 85 % 81 % 100 %	93 % 90 % 79 % 100 %	79 % 80 % 85 % 100 %
Bilan d'extension : analyse par examen										
GELLEN2015	R	97 patients Stade I/II Stade III opéré Stade III/IV non résécable	148 TEP 69 53 26	Suivi histologie	TEP-TDM	90,9 % 100 % 100 %	91,4 % 88,2 % 80,0 %	91,3 % 92,5 % 96,2 %	66,6 % 82,6 % 95,4 %	98,1 % 100 % 100 %
Références	Types d'études	Caractéristiques des patients	Méthode de référence	Techniques	Se	Sp	Exact	VPP	VPN	
Bilan d'opérabilité maladie ganglionnaire résécable ou de lésion métastatique unique										
BRADY2006	P	102 patients Stade IIC, III, IV	Imagerie traditionnelle, biopsie, suivi (4-6 mois)	TEP vs TDM vs TEP et TDM	68 % 48 % 77 %	92 % 95 % 92 %	82 % 75 % 85 %	86 % 88 % 87 %	79 % 71 % 84 %	
BASTIAANNET2006A	R	220 Stade III-IV Bilan d'extension pré-opératoire	Suivi Histologie	TEP	84 %	71 %	79 %	82 %	75 %	
FINKELESTEIN2004	P	18 patients Stade IV	Histopathologie, suivi (médiane 24 mois)	TEP IC TEP+IC	79 % 76 % 88 %	87 % 87 % 91 %	83 % 81 % 89 %	86 % 86 % 91 %	80 % 76 % 88 %	

Exact : exactitude ; histo : histologie ; cyto : cytologie IC : imagerie conventionnelle ; P : étude prospective ; R : étude rétrospective ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; TDM : tomodensitométrie ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive.

❖ *Bilan d'extension initial en cas de mélanome avec ganglion sentinelle positif (stade IIIA)*

Synthèse des données de la littérature

L'étude de Horn *et al.* a évalué la TEP dans le bilan initial chez 33 patients **avec ganglion sentinelle positif** après curage. La TEP a permis de détecter des métastases à distance chez 12 % de patients avec 5 cas de faux positifs [HORN2006]. Wagner *et al.* également ont évalué les performances de la TEP chez 46 patients avec ganglion sentinelle positif et absence de signe clinique de métastase ganglionnaire ou à distance. Aucun cas de métastase à distance n'a été retrouvé chez ces patients au moment du bilan, mais 5 patients ont développé des métastases à distance dans les 12 mois suivants [WAGNER2011]. Une étude prospective portant sur seulement 38 patients suivis par TEP-TDM pour un mélanome stade III avec ganglion sentinelle positif et en rémission depuis plus d'un an a montré que, en l'absence de récidive connue, la TEP-TDM était positive seulement chez 5,3 % de patients, par contre avec risque de faux positifs [BAKER2014].

Conclusions et niveaux de preuve

Dans cette indication, les données de la littérature sont limitées mais elles mettent en évidence que le risque de métastases à distance chez les patients avec un mélanome de stade IIIA, en particulier s'il est asymptomatique, reste modéré, limitant l'intérêt de l'utilisation de la TEP (niveau de preuve C).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée dans le bilan de stadification initiale chez les patients atteints d'un mélanome en stade IIIA micrométastatique subclinique (mélanome non ulceré avec ganglion sentinelle positif).

❖ *Bilan d'extension initial en cas de mélanome à haut risque métastatique à distance, avec atteinte ganglionnaire macroscopique et/ou métastatique connu (stade IIIB-C et IV) et bilan d'une récidive*

Synthèse des données de la littérature

Une méta-analyse de 2010 évaluant les résultats des études centrées sur la TEP au FDG dans le bilan d'extension des métastases à distance montrait une sensibilité variable entre 4 % et 100 % et une spécificité entre 44 % et 98 % [JIMENEZREQUENA2010]. L'hétérogénéité des résultats était liée au fait que la plupart des études reposaient sur des patients de stades I à IV tous confondus. Une méta-analyse de 2014 a regroupé les études publiées évaluant la performance de la TEP dans la détection des métastases à distance chez les patients atteints d'un mélanome stade III. Neuf études ont été retenues incluant un total de 623 patients. La sensibilité de la TEP a été calculée à 89,4 % avec une spécificité de 88,78 % mais l'analyse séparée TEP seule et TEP-TDM n'était pas disponible [RODRIGUEZRIVERA2014]. Une sensibilité élevée dans le bilan d'extension de la TEP a été retrouvé dans l'étude de Bastiaannet *et al.*, incluant des patients au stade III [BASTIAANNET2009]. Chez des patients avec métastases ganglionnaires connues et cliniquement palpables Bastiaannet *et al.* ont

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

montré que la TEP retrouvait la maladie ganglionnaire chez 91 % de patients *versus* 95 % pour la TDM et les ganglions non identifiés à la TEP étaient significativement de plus petit taille (2,4 cm *vs* 3,6 cm) [BASTIAANNET2009]. Les faux positifs n'étaient pas rares et correspondaient à des lésions inflammatoires ou infectieuses. Ainsi, un délai suffisant après la chirurgie de la tumeur primitive de 3 à 4 semaines pour éviter des fixations inflammatoires est toujours recommandé. Dans cette étude, la TEP et la TDM ont aussi mis en évidence des métastases à distance chez 27 % et 24 % des patients respectivement avec une sensibilité globale de 86 % *versus* 78 % par patient et 92 % *versus* 86 % par lésion, avec spécificité comparable dans les deux cas et supérieure à 90 %. L'analyse par lésion montrait que la TEP mettait en évidence plus de lésions surtout osseuses et sous-cutanées par rapport à la TDM [BASTIAANNET2009]. Une deuxième étude du même groupe, publiée en 2012, a confirmé les résultats précédents sur la mise à jour de la même population de patients [BASTIAANNET2012A]. Swetter *et al.* ont reporté une sensibilité et spécificité de la TEP au FDG de 84 % et 97 % respectivement *versus* 58 % et 70 % pour la TDM diagnostique chez 104 patients (298 lésions) évalués pour bilan initial ou pour récidive de mélanome tous stades confondus. La TEP était plus performante dans la détection de localisation des tissus mous et de localisations digestives [SWETTER2002]. L'étude de Fuster *et al.* a comparé la TEP et l'imagerie conventionnelle dans la détection de récidive de mélanome suspecte cliniquement au niveau locorégionale et à distance. Fuster *et al.* ont montré la supériorité de la TEP en termes de la sensibilité en analyse par patient par rapport à l'imagerie conventionnelle (association de TDM, IRM échographie, RX) pour la recherche de récidive locale et à distance de mélanome (sensibilité de 74 % *vs* 58 % et spécificité de 86 % *vs* 45 % respectivement pour la TEP et l'imagerie conventionnelle). L'exactitude de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle était plus élevée pour l'évaluation locorégionale (91 % *vs* 67 % respectivement pour la TEP et l'imagerie conventionnelle) et pour la détection des métastases à distance (85 % *vs* 55 % respectivement pour la TEP et l'imagerie conventionnelle). La comparaison directe avec la TDM seule a montré une sensibilité supérieure de la TEP pour la totalité des localisations, en dehors des localisations pulmonaires [FUSTER2004]. Dans une autre étude, la TEP paraissait supérieure, en particulier pour les localisations digestives et ganglionnaires abdominales [HARRIS2005].

Avec l'arrivée de la TEP couplée à la TDM, plusieurs études ont comparé les performances de la TEP-TDM à celles de la TEP seule et les études plus récentes ont évalué les performances de la TEP-TDM seule [REINHARDT2006, MOTTAGHY2007, STROBEL2007B, PFANNENBERG2007, AKCALI2007, AUKEEMA2010, PFLUGER2011]. Une étude a comparé la TEP-TDM à la TEP seule et à la TDM non injectée de la TEP dans le bilan d'extension chez 250 patients en stade I-IV [REINHARDT2006]. Dans cette étude, la TEP était effectuée pour évaluation thérapeutique, suspicion de récidive et suivi chez 70 % des patients et seulement chez 30 % des patients pour bilan d'extension initial. La TEP-TDM a montré une sensibilité de 98,7 % contre 88,8 % et 69,7 % pour la TEP seule et la TDM non injectée respectivement. Dans l'analyse en sous-groupes, selon l'indication de la TEP, la TEP-TDM montrait une sensibilité à peine meilleure que celle de la TEP seule, mais une sensibilité supérieure de la TEP-TDM par rapport à la TDM non injectée. Concernant le siège des métastases, la TEP-TDM paraissait être plus performante dans la détection et la localisation des métastases viscérales par rapport à la TEP seule ou à la TDM. La TEP-TDM était plus performante que la TEP seule dans l'évaluation des métastases pulmonaires, la seule localisation dans laquelle la TDM paraissait être globalement

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

comparable et même supérieure à la TEP selon les études. Mottaghy *et al.* ont comparé TEP, TEP-TDM et analyse TEP et TDM séparée chez 102 patients (45 en stade I-II, 26 en stade III et 25 en stade IV) dans le bilan d'extension pendant le suivi (76 % des examens TEP demandé) [MOTTAGHY2007]. La TEP-TDM a montré une sensibilité de 91 % versus 86 % pour la TEP seule, 89 % pour l'évaluation TEP et TDM séparément et une spécificité de 94 % pour les 3 méthodes. Même en l'absence de différence statistiquement significative entre les 3 méthodes en termes de sensibilité, la TEP-TDM a démontré être la meilleure technique pour la caractérisation, localisation et définition des lésions, mais l'analyse par lésion et par site n'était pas disponible dans cette étude. Des cas de faux négatifs en TEP-TDM ont été reportés et l'analyse séparée de la TDM peut retrouver des lésions pathologiques ne fixant pas le FDG, en particulier au niveau pulmonaire et en regard des tissus mous [STROBEL2007B]. L'analyse à la fois de la TEP et de la TDM doit donc être effectuée soigneusement.

L'étude d'Iagaru *et al.* concernant 106 patients a démontré une sensibilité et une spécificité de la TEP-TDM de 90 % et 88 % en analyse par patient et 90 % et 85 % en analyse par lésion dans le bilan d'extension [IAGARU2007]. Cette sensibilité, inférieure à la sensibilité reportée dans les autres études, était probablement liée au fait que 50 % des patients étaient au stade I-II et que l'analyse regroupait à la fois la détection de récidives locales, de métastases ganglionnaires et de métastases à distance. Les faux négatifs étaient en rapport avec des récidives locales sur site opératoire. La sensibilité et la spécificité, calculée séparément selon le stade de la maladie, étaient de 75 % et 67 % respectivement pour les patients avec Breslow < 1 mm (mais seules 3 lésions ont été analysées), de 93 % et 87,5 % pour les patients avec Breslow 1-4 mm, de 81 % et 60 % pour les patients avec Breslow > 4 mm et de 100 % et 83 % pour les patients en stade avancé. L'étude de Pfluger *et al.* a évalué le gain en sensibilité de la TEP-TDM par rapport à la TDM diagnostique [PFLUGER2011]. L'utilisation de produit de contraste lors de la TEP-TDM pouvait encore améliorer la performance de la technique notamment dans l'évaluation des localisations ganglionnaires sus et sous-diaphragmatiques [PFLUGER2011]. Trois études [PFANNENBERG2007, LAURENT2010, JOUVET2014] ont comparé la performance de la TEP-TDM et de l'IRM corps entier dans le bilan d'extension chez les patients à haut risque de métastases ou métastatiques connus. Dans l'étude de Pfannenberg *et al.*, la TEP-TDM a montré une sensibilité de 91 % versus 80 % pour l'IRM corps entier dans la recherche ou caractérisation des métastases à distance chez des patients en stade III/IV, avec meilleure performance surtout au niveau des localisations ganglionnaires et sous-cutanées. Dans l'étude de Laurent *et al.*, la sensibilité de la TEP-TDM était inférieure à la sensibilité de l'IRM corps entier standard et associée à des acquisitions de diffusion (73 % vs 83 % respectivement) chez des patients à haut risque de métastases à distance, mais de stade non précisé [LAURENT2010]. Jouvet *et al.* n'ont pas montré de différence significative de sensibilité entre l'IRM corps entier avec des séquences VIBE et de diffusion et la TEP-TDM pour la détection de métastases viscérales et/ou ganglionnaires chez des patients en stade IV (84 % vs 79,8 % respectivement), mais l'IRM corps entier a montré une spécificité et une valeur prédictive positive supérieure à la TDM sauf pour la détection de métastases pulmonaires [JOUVET2014]. La spécificité de deux examens paraissait donc être comparable même si différente dans les deux études. L'IRM corps entier est plus performante dans l'évaluation des métastases osseuses, hépatiques et surtout cérébrales, mal évaluées en TEP. En revanche la TEP est supérieure dans l'évaluation de métastases ganglionnaires et sous-cutanées [PFANNENBERG2007, LAURENT2010].

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

Concernant l'**analyse détaillée par siège des métastases**, l'analyse des différentes études a montré de meilleures performances de détection de la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle concernant les sites abdominaux digestifs, les localisations ganglionnaires, les nodules sous-cutanés et les localisations des tissus mous par rapport à la TDM [SWETTER2002] [FUSTER2004]. Au niveau pulmonaire, les données restent contradictoires et la sensibilité de détection reste faible pour la TEP seule, en partie expliquée par la petite taille des métastases dans les études. Fuster *et al.* ont démontré que la TDM était plus sensible que la TEP dans l'évaluation des métastases pulmonaires (93 % vs 57 %) mais la TEP était plus spécifique (92 % vs 70 %) [FUSTER2004]. Plusieurs cas de faux positifs à la TDM au niveau pulmonaire ont été signalés, représentés essentiellement par des lésions granulomateuses. Actuellement l'utilisation des machines hybrides a augmenté la sensibilité pour ce siège. Reinhard *et al.*, dans une série de 250 patients évalués par TEP-TDM, ont observé une haute sensibilité pour la détection des métastases pulmonaires pour les lésions supra-centimétriques [REINHART2006, PFANNENBERG2007]. Une autre étude a confirmé ces données avec une analyse de la sensibilité de la TEP-TDM en fonction de la taille des lésions. La sensibilité de la TEP-TDM était de 8 % pour des lésions de 4-5 mm, 33 % pour celles de 6-7 mm, 57 % pour les lésions de 8-9 mm, 63 % pour les lésions de 10-11 mm et de 100 % pour les lésions de 12-14 mm [MAYERHOEFER2012]. Dans le cas de suspicion de localisation pulmonaire, une TDM diagnostique en association à la TEP restait recommandée.

Au niveau hépatique, trois études ont montré de meilleures performances de l'IRM par rapport à la TEP, surtout pour les lésions de petite taille et en particulier grâce à l'utilisation de techniques de diffusion en IRM [PFANNENBERG2007, GHANEM2005, LAURENT2010], mais la TEP paraissait être supérieure à la TDM [FUSTER2004].

Au niveau osseux, les résultats sont plus contradictoires. Fuster *et al.* ont montré une nette supériorité de la TEP par rapport à la TDM dans l'évaluation des métastases osseuses, avec une sensibilité de 100 % versus 12 % respectivement et une spécificité comparable de 99 % versus 96 % [FUSTER2004].

Bier *et al.*, dans une étude qui évalue les performances de la TDM dans l'étude des localisations osseuses chez 50 patients avec un mélanome métastatique et utilise la TEP-TDM comme méthode de référence, a montré en analyse par lésion que la TDM présentait une sensibilité de 36,8 % et une spécificité de 87,9 %. En particulier, dans cette étude, la TDM ne paraissait pas performante dans l'évaluation de l'infiltration ostéo-médullaire qui était, en revanche, bien visible à la TEP-TDM [BIER2016]. Heusner *et al.* ont montré des résultats comparables entre TEP-TDM et IRM ; en revanche, Pfannenberg *et al.* ont trouvé de meilleures performances de l'IRM corps entier par rapport à la PET/CT [HEUSNER2011] [PFANNENBERG2007]. La TEP pouvait aussi mettre en évidence une suspicion de compression médullaire mais l'IRM restait l'examen de référence pour confirmation [FRANCKEN2005].

Au niveau cérébral, deux études ont évalué l'IRM cérébrale effectuée dans le même temps que la TEP au FDG et reporté la détection des métastases cérébrales chez 7 % des patients. L'IRM restait l'examen de référence pour la détection des métastases cérébrales alors que la TEP au FDG n'était pas conseillée ou considérée insuffisante pour cette indication [AUKEUMA2010, AUKEUMA2010A]. Les

images TEP devraient toutefois, en particulier chez les patients en stade IV connu, comprendre dans le champ d'acquisition le cerveau.

Concernant la **modification du traitement ultérieur**, 10 études ont démontré un changement de la prise en charge thérapeutique suite aux résultats de la TEP ou TEP TDM, variable entre 17 % et 48 % des cas [STAS2002, AUKEEMA2010, BASTIAANNET2006A, BASTIAANNET2009, FUSTER2004, REINHARDT2006, HARRIS2005 BRADY2006, BRONSTEIN2012, FALK2007]. La méta-analyse publiée en 2014 montrait un taux moyen de modification de la prise en charge suite à la TEP de 22 %, pouvant aller jusqu'à 26 % pour les patients avec métastases ganglionnaires palpables. La découverte de métastases occultes à distance ou plus élargies en loco-régionales posait l'indication d'une chirurgie plus étendue ou d'un passage à un traitement systémique [RODRIGUEZRIVERA2014]. Dans les études qui ont comparé la TEP par rapport à l'imagerie conventionnelle, seule dans cette indication montrait que la TEP modifiait plus fréquemment la décision thérapeutique [BASTIAANNET2009, FUSTER2004, BRADY2006]. La TEP évaluait le corps entier avec exploration également des membres supérieurs et inférieurs et permettait la détection d'éventuelles métastases des membres non évalués par l'imagerie conventionnelle [BRONSTEIN2012]. L'association des deux (TEP et imagerie conventionnelle) augmentait encore davantage le pourcentage de modifications thérapeutiques par rapport à la TEP ou la TDM seules [BRADY2006]. D'autres études ont également montré une augmentation de la modification des choix thérapeutiques par la TEP-TDM par rapport à la TEP seule, estimée à 26 % [STAS2002] ou 32 % [HARRIS2005] pour la TEP seule versus 48 % pour la TEP TDM [REINHARDT2006]. Reinhardt *et al.* ont observé un changement de prise en charge par rapport à l'indication pour laquelle la TEP-TDM avait été effectuée chez 72 % des patients évalués pour récidive, chez 64 % des patients en évaluation sous traitement, chez 43 % des patients évalués pour bilan initial et chez 22 % des patients évalués pour un simple suivi [REINHARDT2006]. Dans le cadre du bilan initial, le changement thérapeutique était lié au stade de la tumeur avec 41 % de modifications chez les patients porteurs de mélanome T1-T2 (Breslow < 2 mm), 53 % de modifications chez les patients T3-T4 (Breslow ≥ 2 mm) et 70 % pour les patients sans primitif connu [REINHARDT2006]. L'étude de Falk *et al.* a aussi montré un impact supérieur sur la prise en charge des patients au stade IV [FALK2007]. La découverte d'un deuxième cancer a été reportée chez environ 5 % des patients, localisé en particulier dans le côlon et a modifié la prise en charge du mélanome [BASTIAANNET2006A]. L'association de la TEP-TDM et de l'IRM a été responsable d'un changement de traitement chez 64 % des patients grâce à l'évaluation corps entier en double technique [PFANNENBERG2007]. Trois études ont évalué spécifiquement l'impact d'une acquisition corps entier versus une acquisition standard dans la prise en charge des patients avec mélanome [NIEDERKOH2007, LAZAGA2013, TAN2012]. L'acquisition corps entier ne paraissait pas apporter un impact majeur dans la prise en charge des patients, avec détection inattendue des foyers en regard de la voute crânienne et des membres inférieurs chez 1-2 % des malades seulement. L'acquisition corps entier devrait être donc utilisée chez des patients sélectionnés. Une étude évaluant l'analyse médico-économique a démontré que l'ajout de la TDM et/ou de la TEP dans le bilan d'extension des patients en stade III était rentable en termes de modification de la prise en charge, avec diminution des coûts de chirurgie inutile grâce au changement de stade chez ces malades [BASTIAANNET2012A].

Conclusions et niveaux de preuve

Dans cette indication, les données de la littérature montrent que l'examen de TEP au FDG est un examen sensible dans le bilan d'extension des patients porteurs de mélanome avec localisation ganglionnaire et risque métastatique à distance élevé (stade III B-C AJCC) ou dans le bilan d'extension chez les patients en stade IV AJCC connu (niveau de preuve B2).

Dans la comparaison directe entre TEP et imagerie conventionnelle, en particulier avec la TDM diagnostique, globalement, les différentes études démontrent que la TEP-TDM est supérieure à la TDM diagnostique pour la détection des métastases à distance chez les patients avec suspicion ou avec récidive connue, en particulier pour les sites abdominaux digestifs, les localisations ganglionnaires, les nodules sous-cutanés et les localisations des tissus mous, ; mais la TDM diagnostique paraît être supérieure à la TEP dans l'évaluation des métastases pulmonaires (niveau de preuve B2). Les données concernant une comparaison directe avec l'IRM sont limitées, mais l'IRM paraît être l'examen de référence pour l'évaluation des métastases osseuses et cérébrales (niveau de preuve B2).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan d'extension du mélanome cutané avec localisation ganglionnaire macroscopique connue ou à risque métastatique à distance élevé (stade IIIB-C).

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan pré-thérapeutique chez les patients en stade IV connu.

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan d'extension du mélanome cutané en récidive ganglionnaire ou à distance.

❖ Bilan d'opérabilité en cas de maladie ganglionnaire résécable ou métastatique isolée

Synthèse des données de la littérature

L'impact de la détection des métastases occultes est très important dans le cadre du bilan pré-opératoire chez les patients à haut risque de métastases à distance, afin de mieux cibler le traitement chirurgical ou le passage vers un traitement systémique ou chez les patients en récidive connue en prévision d'une chirurgie.

L'étude de Finkelstein *et al.* a montré que la sensibilité et la spécificité de la TEP (79 % et 87 %) était comparable à la sensibilité et la spécificité de l'imagerie conventionnelle (TDM et IRM) (76 % et 87 %) dans le bilan pré-opératoire chez 18 patients en stade IV destinés à la résection d'une métastase unique, et que l'association des deux est plus performante [FINKELSTEIN2004]. L'étude prospective de Brady *et al.* a évalué l'utilité d'associer la TEP à l'imagerie conventionnelle dans le bilan pré-opératoire chez 102 patients [BRADY2006] avant reprise de mélanome primitif (n = 12), curage ganglionnaire ou exérèse de métastases en transit (n = 75), ou chez des patients avec localisation métastatique isolée (n = 15). Cette étude a montré une sensibilité élevée de la TEP dans la détection des métastases occultes, supérieure à celle de l'imagerie conventionnelle (68 % vs 48 %

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

respectivement), notamment chez les patients avec métastase viscérale isolée ou métastase en transit, avec changement de la prise en charge chez 35 % des patients et avec annulation de la chirurgie prévue dans 50 % de cas. Chez 39 % des patients pour lesquels un changement de prise en charge avait été décidé, la TEP avait permis la mise en évidence de métastases en transit ou de métastases ganglionnaires non vues par l'imagerie conventionnelle. Dans l'étude de Bastiaannet *et al.* de 2006, la TEP effectuée chez 257 patients dont 220 évaluables pour le bilan d'extension pré-opératoire a permis de détecter des métastases inconnues chez 22 % des patients, notamment chez les patients en stade III en récidive locorégionale, et chez 17 % la chirurgie a été récusée en faveur d'un traitement systémique [BASTIAANNET2006A]. L'étude plus récente de Bronstein *et al.* a évalué l'impact de la TEP-TDM en pré-opératoire chez 32 patients avec maladie métastatique limitée ou en stade IIIC avant résection des métastases ou perfusion de membre isolé [BRONSTEIN2012]. La TEP a permis d'identifier des métastases occultes chez 12 % des patients, en particulier dans les régions non explorées par l'imagerie conventionnelle (membres inférieurs ou membres supérieurs). L'étude de Singnurkar *et al.* a évalué l'impact de la TEP dans le bilan pré-opératoire chez 319 patients consécutifs recrutés dans 9 centres canadiens avec un mélanome à haut risque localisé ou une récidive de maladie unique locorégionale ou à distance. Cette étude a montré que la TEP a permis de détecter des métastases occultes chez 17,6 % de patients, avec un impact sur la prise en charge chirurgicale [SINGNURKAR2016].

Des cas de faux négatifs et faux positifs ont été reportés. Dans l'étude de Brady *et al.*, la TEP n'a pas montré correctement la présence de métastases pulmonaires chez 2 patients [BRADY2006]. Les lésions pulmonaires sont reconnues être la principale cause de faux négatifs à la TEP, principalement à cause de la petite taille des lésions (< 1 cm) [BASTIAANNET2009] [HARRIS2005]. Mayerhoefer *et al.* ont confirmé que les performances diagnostiques de la TEP étaient liées à la taille des lésions, avec une sensibilité élevée pour lésions supérieures à 11 mm (100 %), et inférieure en-dessous de cette taille (8-11 mm : 57-64 % ; < 8 mm : 8-33 %) [MAYERHOEFER2012] [FINKELESTEIN2004]. Bastiaannet *et al.*, dans cette indication, ont proposé qu'en cas de suspicion de localisation pulmonaire une TDM diagnostique soit effectuée [BASTIAANNET2012A]. D'autres faux négatifs sont aussi expliqués par l'existence de lésions nécrotiques [STROBEL2007B]. L'étude de Bronstein *et al.* a reporté 3 cas de faux positifs [BRONSTEIN2012]. Les faux positifs de la TEP étaient liés le plus souvent à l'existence de processus inflammatoires ou infectieux ou granulomateux, principalement au niveau ganglionnaire, pulmonaire et médiastinal [AUKEEMA2010] [FINKELESTEIN2004], parfois à la découverte d'autres localisations cancéreuses (thyroïde, poumon, voie digestive) [WAGNER2005].

Conclusions et niveaux de preuve

Les données de la littérature montrent que l'examen TEP au FDG dans le bilan d'opérabilité de la maladie ganglionnaire résécable ou en cas de localisation métastatique présumée unique permet d'identifier des métastases occultes (niveau de preuve B2).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée avant chirurgie dans le bilan d'extension du mélanome cutané avec localisation ganglionnaire macroscopique connue résécable (stade IIIB-C).

La TEP au FDG est recommandée dans le bilan pré-opératoire du mélanome cutané stade IV en cas de localisation métastatique présumée isolée.

❖ Surveillance

Synthèse des données de la littérature

Une méta-analyse de 2011 a porté sur 74 études dont 34 évaluant les performances techniques de l'échographie, la TDM, la TEP et la TEP-TDM dans le suivi de patients avec mélanome de tout risque [XING2011]. La qualité globale des études retenues a été évaluée comme moyenne par les auteurs selon le score QUADAS (Distribution of Quality assessment of Diagnostic Accuracy Studies) et ces études ne comprenaient pas une comparaison directe entre les différentes méthodes chez les mêmes patients. Avec ces limitations, cette méta-analyse a toutefois montré que, pendant le suivi, l'échographie paraissait être l'examen de choix pour la détection de maladie ganglionnaire locorégionale avec une sensibilité de 96 % (vs 61 % pour la TDM, 87 % pour la TEP et 65 % pour la TEP-TDM) et une spécificité de 99 % (vs 97 % pour la TDM, 98 % pour la TEP et 99 % pour la TEP-TDM), avec une grande variabilité des résultats entre les études. En revanche, pour la détection de métastases à distance, la TEP-TDM a montré une sensibilité de 86 % (vs 63 % pour la TDM et 82 % pour la TEP seule) et une spécificité de 91 % (vs 78 % pour la TDM et 83 % pour la TEP seule). Si on considère la valeur prédictive positive des différents examens dans la détection de métastases locorégionales selon le risque de récidive, l'échographie restait encore l'examen de référence avec une VPP de 83 % chez les patients à bas risque versus 94 % chez les patients à risque intermédiaire et 98 % pour les patients à haut risque (vs 77 %, 92 % et 97 % pour la TDM, TEP seule et TEP-TDM respectivement). Dans la détection des métastases à distance, la TEP-TDM restait l'examen le plus performant avec une VPP qui augmentait nettement et un risque qui passait de 33 % dans le cas de suivi chez les patients à bas risque, à 63 % pour les patients à risque intermédiaire et 80 % pour les patients à haut risque. L'étude rétrospective de Mena *et al.* portant sur 71 patients suivis après traitement initial ou pendant traitement secondaire, avec au moins 4 TEP-TDM pour la recherche de récidive ou pour l'évaluation de la réponse au traitement, a montré un impact global sur la prise en charge chez 16,7 % des patients[MENA2016]. En particulier la prise en charge était modifiée chez 29,3 % des patients ayant déjà au moment de la TEP une suspicion clinique de récidive ou une maladie métastatique connue et chez seulement 4,1 % des patients sans suspicion clinique ou maladie métastatique connue [MENA2016]. Abbott *et al.*, dans une étude rétrospective portant sur 34 patients en stade III asymptomatiques et surveillés par au moins une TEP-TDM annuelle, ont montré que la TEP-TDM retrouvait une récidive chez seulement 2 patients avec stade III microscopique et chez 4 patients avec stade III macroscopique [ABBOTT2011]. L'étude rétrospective de Gellen *et al.* portant sur 97 patients avec un mélanome à haut risque de récidive (stade I/II en majorité Breslow > 4 mm, stade III réséqué et stade III/IV non résecable) a montré qu' il y avait une probabilité deux fois supérieure d'avoir une TEP-TDM positive chez les patients en stade III (35,6 % de TEP vrai positives) par rapport aux patients en stade I/II (14,5 % de TEP vrai positives). Cette étude suggérait donc que le stade initial et la suspicion de récidive sont des bons critères de sélection pour réaliser un bilan d'extension par la TEP, avec néanmoins environ 7 % de TEP faux positifs dans les

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

deux groupes [GELLEN2015] La comparaison de la TEP aux **marqueurs tumoraux** dans le suivi des patients avec mélanome est difficile à évaluer. En effet, aucun marqueur tumoral n'a réellement fait preuve de sensibilité et spécificité suffisante pour être utilisé dans le suivi du mélanome en pratique courante. Néanmoins, 5 études ont évalué l'impact de la TEP chez des patients à haut risque de métastases à distance avec une PS100B élevée [AUKEMA2010A, STROBEL2007A, ESSLER2011, PERIC2011, WIEDER2013]. Dans le cas de PS100B augmentée, la TEP au FDG permettait la détection de récidive dans environ 43 % des cas, mais permettait aussi d'exclure la présence de métastases à distance dans le cas de marqueur faussement positif [STROBEL2007A, WIEDER2013]. Une étude a bien démontré que la TEP-TDM était plus sensible que les marqueurs tumoraux (S100B et MIA, Melanoma inhibitor activity) chez des patients à haut risque de récidive avec 1/3 des patients avec TEP positive et marqueurs tumoraux négatifs [ESSLER2011]. Une autre étude a comparé la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de la TEP-TDM et de la PS100B chez 115 patients avec suspicion clinique de progression (71,3 %) ou asymptomatiques mais avec marqueur élevé (28,7 %) [PERIC2011]. Chez les patients symptomatiques, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de la TEP étaient 98,5 %, 90,9 %, 98,5% et 90,9 % respectivement versus 33,8 %, 90,9 %, 96,0 % and 17,5 % pour le marqueur S100B. La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de la TEP chez les patients asymptomatiques avec marqueur élevé étaient respectivement de 100 %, 90,0 %, 95,8 % et 100 %. Cette étude suggèrait donc l'intérêt d'un bilan d'extension par TEP-TDM en cas d'élévation du marqueur chez les patients asymptomatiques.

Conclusions et niveaux de preuve

Dans le suivi, l'utilisation de la TEP n'est pas standardisée et la modification de la prise en charge est moindre chez les patients à bas risque de récidive ou de métastases à distance en rémission surveillés par TEP. De nouvelles études doivent encore être conduites pour préciser la place de la TEP au FDG dans le suivi des patients asymptomatiques (niveau de preuve C).

En revanche, chez les patients à haut risque de métastases à distance, symptomatiques et/ou avec marqueur tumoral élevé, la TEP pourrait être utilisée pour détecter l'apparition de métastases à distance (niveau de preuve C). Toutefois le rôle complémentaire de la TEP en cas d'élévation de la PS100B et son seuil restent encore incertain (niveau de preuve D).

Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée dans le bilan de suivi systématique des patients asymptomatiques de stade I à IIIA.

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée dans le suivi en cas de point clinique d'appel ou en cas de mélanomes à haut risque de métastases à distance et de stades IIIB-C.

4.12.5. Évaluation de la réponse thérapeutique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La possibilité d'utiliser la TEP dans l'évaluation des traitements systémiques a été évoquée dans de précédents travaux. Les implications pourraient être multiples mais, à l'heure actuelle, les études disponibles sont encore limitées. L'efficacité des nouvelles thérapies comme les thérapies ciblées et l'immunothérapie ouvrira un nouveau champ d'investigation. A l'heure actuelle, huit études ont évalué par TEP au FDG la réponse tumorale après traitement par chimiothérapie, par perfusion de membre isolé, par thérapie ciblée anti-BRAF ou anti-MEK (vemurafenib et dabrafenib), et par immunothérapie [STROBEL2007, STROBEL2008, BEASLEY2012, MCARTHUR2012, CARLINO2013, ZUKOTYNSKI2014, SACHPEKIDIS2015, SCHMITT2016].

Une étude a montré que la TEP TDM n'était pas une technique très fiable dans l'évaluation de l'efficacité du traitement par perfusion de membre isolé, et notamment dans la définition d'une réponse complète. La TEP TDM permettait de bien identifier la persistance d'une maladie tumorale résiduelle après intervention ou l'apparition d'une récidive locale ou à distance pendant le suivi, mais chez 40% des patients en réponse complète clinique et histologique, la TEP montrait la persistance d'une fixation résiduelle en regard du site traité liée au phénomène de nécrose ou inflammatoire [BEASLEY2012].

Les études évaluant la TEP dans la réponse à la chimiothérapie sont rares ou incluent un nombre limité de patients. Les résultats préliminaires ont toutefois démontré que la TEP pouvait être utilisée comme moyen d'évaluation de la réponse à la chimiothérapie chez les patients avec mélanome métastatique et que les patients répondeurs en TEP présentaient une meilleure survie moyenne et à 1 an par rapport aux patients non répondeurs en TEP [STROBEL2007, STROBEL2008]. De plus la réponse en TEP paraissait être corrélée avec la réponse des marqueurs (S100B) [STROBEL2007].

Une étude a évalué l'intérêt de la TEP dans l'évaluation de la réponse précoce chez 31 patients traités par vemurafenib dans le cadre d'un essai de phase I. Une réponse partielle ou complète a été détectée dès 15 jours après le début du traitement avec réduction importante ($80 \pm 3\%$) de la SUVmax. La réponse en TEP ne montrait pas une vraie corrélation avec la réponse RECIST, mais paraissait être un potentiel marqueur de bonne réponse tumorale, sans corrélation toutefois avec la survie globale [MCARTHUR2012]. Une autre étude de phase I a évalué l'hétérogénéité de la captation de FDG chez 26 patients métastatiques mutés BRAF traités par dabrafenib [CARLINO2013]. Cette étude a montré une réponse hétérogène au traitement chez 26 % des patients avec un impact pronostique négatif et une survie sans progression plus courte chez les patients avec réponse hétérogène par rapport aux patients avec réponse homogène (3 mois vs 7,4 mois respectivement). Schmitt *et al.* ont évalué la valeur pronostique de la réponse très précoce (environ 20 jours) en TEP chez 24 patients traités par inhibiteur de BRAF (vemurafenib ou dabrafenib) en association avec un inhibiteur de MEK (cobimetinib ou trametinib). Ils ont montré une corrélation entre la variation de SUVmax de la lésion qui répondait moins au traitement selon les critères EORTC et la survie sans progression [SCHMITT2016]. Zukotynski *et al.*, dans une étude portant sur seulement 17 patients, ont montré une corrélation entre la réponse métabolique précoce (4 semaines) en TEP selon les critères EORTC après début du traitement par imatinib et le statut mutationnel du patient avec un taux de

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

réponse partielle majeur chez les patients avec la mutation de KIT (4/5 patients), par rapport aux patients sans mutation (1/12) ; mais le nombre limité de patients ne permettait pas de conclure [ZUKOTYNSKI2014].

L'émergence des nouvelles thérapeutiques, en particulier l'immunothérapie, pose parfois des problèmes d'évaluation radiologique. L'immunothérapie notamment (nivolumab et ipilimumab) a un profil de réponse particulier qui a conduit à la mise en place de nouveaux critères d'évaluation par TDM, les Immune-Related Response Criteria (irRC) [WOLCHOK2009]. Ces critères permettent de tenir compte des progressions initiales liées au mécanisme d'action de ces traitements. La réponse au traitement n'est évaluée qu'après plusieurs mois de traitement, afin de ne pas interpréter une pseudo-progression liée à l'infiltration de la tumeur par les lymphocytes comme une véritable progression. La TEP nous permettrait peut-être de mieux caractériser ces pseudo-progressions initiales et d'identifier les patients éventuellement répondeurs plus précocement, mais son utilisation nécessiterait par contre encore une validation par des études supplémentaires. Aujourd'hui, des études de cas ont rapporté des captations inflammatoires à la TEP au FDG liées à la toxicité connue de ces thérapies (colite, hypophysite, thyroïdite). L'étude rétrospective de Bronstein *et al.*, portant sur 119 patients traités pour un mélanome métastatique par anti-CTLA-4, a montré que des manifestations radiologiques, y compris les captations à la TEP au FDG liées à la toxicité du traitement, étaient présentes chez 16,8 % de patients avec une corrélation entre la présence de ces manifestations et la réponse au traitement ; mais cette hypothèse doit être encore explorée et vérifiée dans le cadre d'études prospectives [BRONSTEIN2011]. Sachpekidis *et al.* ont évalué chez 22 patients métastatiques la réponse au traitement par ipilimumab par TEP-TDM après deux cycles et après quatre cycles de traitement. L'évaluation précoce par TEP a permis de prédire la progression de maladie chez 13/15 patients, la stabilité chez 5/5 patients, mais n'a pas permis d'identifier la réponse chez deux patients qui présentaient une pseudo-progression lors de l'évaluation après deux cycles mais une réponse partielle après quatre cycles [SACHPEKIDIS2015]. En revanche, l'évaluation précoce par TEP était corrélée avec la survie sans progression et la survie globale, avec une différence significative entre les patients en progression et les patients avec stabilité de la maladie.

❖ Conclusion et niveaux de preuve

Dans l'évaluation de la réponse au traitement, la TEP paraît être une méthode utile pour l'évaluation précoce de l'efficacité du traitement par thérapie ciblée ou immunothérapie, mais le timing, la valeur prédictive et le choix du paramètre semi quantitatif le plus performant pour prédire ou définir la réponse restent encore à explorer (niveau de preuve D). Des études supplémentaires sont nécessaires pour valider et standardiser l'utilisation de la TEP dans cette indication.

Chez les patients traités avec immunothérapie, l'utilisation de la TEP dans le diagnostic différentiel entre pseudo-progression et vraie progression reste à explorer. Une réévaluation rapprochée doit dans ce cas être effectuée (niveau de preuve C).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation de la réponse aux traitements systémiques.

4.12.6. Valeur pronostique de la TEP

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Dix études ont évalué spécifiquement l'impact pronostique de la TEP au FDG chez les patients atteints de mélanome [BASTIAANNET2006, PLEISS2007, AUKEMA2010, ESSLER2011, KANG2011, KRUIJFF2011, BASTIAANNET2012, PIDURU2012, NIEBLING2013, SON2016]. La présence de métastases fixant en TEP paraissait être un facteur de mauvais pronostic. Une étude a décrit une survie à 2 ans de 56 % pour les patients avec découverte de métastases inconnues à la TEP lors du bilan initial *versus* 84 % pour les patients avec TEP négative en dehors de la localisation primitive et des métastases ganglionnaires connues, dans une cohorte de 70 patients atteints de mélanome de stade III [AUKEMA2010].

Une autre étude a rapporté une survie à 5 ans de 38 % *versus* 80 % chez les patients avec respectivement TEP positive et TEP négative et retrouvé la fixation en TEP comme facteur pronostique indépendant en analyse multivariée en association avec le TNM [PLEISS2007]. Niebling *et al.*, dans leur étude portant sur 252 patients avec un mélanome en stade III, ont montré que la positivité de l'association entre TEP et TDM était le facteur pronostique le plus important en termes de Melanoma Specific Survival (MSS) à 5 ans, étant respectivement de 47,6 % chez les patients avec TEP et TDM négatives et de 16,9 % chez les patients avec TEP et TDM positives [NIEBLING2013].

Une étude a rapporté une survie moindre chez les patients avec TEP positive et une PS100B augmentée. La survie à 2 ans de 100 % chez les patients avec marqueurs élevés mais TEP négative passait à 52 % chez les patients avec PS100B augmentée et TEP positive [AUKEMA2010A]. L'étude de Essler *et al.*, conduite sur 125 patients, a montré que la positivité de la TEP multipliait par 17 fois le risque de décès, alors que les LDH élevées augmentaient le risque de 6,1, la PS100B élevée l'augmentait de 6,5 et le taux de MIA élevé de 4,2 [ESSLER2011].

Bastiaannet *et al.*, en 2006, ont montré que la SUV moyenne semblait être un facteur pronostique indépendant de survie sans progression en analyse multivariée [BASTIAANNEET2006]. La survie sans progression était significativement augmentée chez les patients avec une fixation faible des métastases ganglionnaires comparativement aux patients avec une fixation intense (SUVmoyen : seuil à 5,2). Ces résultats ont été confirmés par une étude plus récente du même groupe [BASTIAANNEET2012] avec une survie sans progression à 5 ans de 41 % pour les patients avec une SUV moyenne basse et de 23 % pour les patients avec une SUV moyenne plus élevée [BASTIAANNEET2012]. En revanche, la SUV moyenne ne paraissait pas être corrélée à la survie globale, mais le nombre de lésions FDG positives paraissait être un autre facteur de mauvais pronostic [BASTIAANNET2006, BASTIAANNEET2012, ESSLER2011].

Une étude a montré une corrélation entre la SUVmax du primitif et le risque de récidive précoce chez un nombre limité de patients [KANG2011] avec notamment une valeur de SUVmax plus élevée pour les mélanomes ulcérés. Une autre étude évaluant 62 patients n'a pas confirmé la valeur pronostique de la SUV moyenne initiale mais les patients avaient une maladie moins avancée par rapport à l'étude précédente. Cette étude a confirmé la valeur pronostique de la PS100B en termes de survie sans progression ; les valeurs ne paraissaient pas corrélées avec les valeurs de SUV moyenne. [KRUIJFF2011]. Une étude rétrospective récente portant sur 41 patients a montré que des autres

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

paramètres évalués sur la tumeur primitive comme le MTV (metabolic tumor volume) et la TLG (total lesion glycolysis) pouvaient aussi avoir une valeur pronostique en termes de survie sans progression ou survie globale, comme la SUV [SON2016].

Enfin, une étude a décrit chez 12 patients la valeur pronostique négative du volume tumoral métabolique évalué par la TEP au FDG avant traitement par les sphères marqués à l'Y90. L'utilisation de la TEP dans cette indication reste expérimentale [PIDURU2012].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La présence et l'intensité de captation des métastases à la TEP paraît être un facteur pronostique important, en particulier en termes de survie sans progression, mais le choix du paramètre semi-quantitatif le plus performant reste encore à explorer (niveau de preuve D). Son rôle dans cette indication doit être encore exploré et vérifié dans le cadre d'études supplémentaires et prospectives pour confirmer ces données (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée pour l'évaluation pronostique du mélanome.

4.12.7. Mélanomes oculaires ou muqueux

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Mélanome oculaire

Il existe peu d'études sur le mélanome uvéal, avec des résultats hétérogènes. Certaines sont exclusivement centrées sur le mélanome de la choroïde, d'autres incluent tous les mélanomes uvéaux. Souvent, les critères de sélection des patients ne sont pas clairement décrits.

Quatre études ont évalué le rôle de la TEP au FDG dans l'évaluation du primitif [KATO2006, REDDY2005, MATSUO2014, CALCAGNI2013]. La sensibilité de la TEP au FDG était très variable, entre 11 % et 88 %, et corrélée principalement à la taille et à l'épaisseur de la lésion.

Une étude prospective sur 26 patients présentant un mélanome uvéal de taille moyenne à grande (> T1) a montré une relation entre le MRglu (metabolic rate of glucose) et les caractéristiques histologiques du mélanome uvéal. Un MRglu plus élevé a été observé chez les patients avec mélanome à cellules épithélioïdes par rapport à ceux avec mélanome à cellules fusiformes et chez ceux avec mélanome à haut risque par rapport à ceux avec mélanome à bas risque. En revanche, la SUV ne variait pas de manière significative entre les différents groupes de patients [CALCAGNI2013].

D'autres traceurs ont été proposés pour l'évaluation de la lésion primitive, notamment le 123I-IMP, un traceur SPECT qui a montré une sensibilité supérieure par rapport à la TEP au FDG dans un groupe de 19 patients [KATO2006].

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

Six études ont évalué le rôle de la TEP au FDG dans l'évaluation de l'extension à distance, avec des résultats très variables, liés au bas risque métastatique chez ces patients [FINGER2005, FRANCKEN2006, KURLI2005, SERVOIS2010, STROBEL2009, FRETON2012].

Francken *et al.* ont montré une bonne performance dans la détection de métastases à distance, surtout des métastases hépatiques, mais les critères de sélection des patients n'étaient pas clairs. Les sensibilité, spécificité, exactitude, VPP et VPN pour toutes les métastases étaient respectivement de 93 %, 43 %, 77 %, 78 % et 75 % et pour les métastases hépatiques de 100 %, 67 %, 90 %, 88 % et 100 % [FRANCKEN2006].

Kurli *et al.* ont étudié 20 patients avec une suspicion de métastases à distance d'un mélanome de la choroïde et ont montré une VPP de la TEP au FDG de 100 % [KURLI2005]. En revanche, la TEP pouvait fournir des résultats faux positifs qu'il était important d'explorer avant chirurgie [FINGER2005].

Dans l'évaluation des métastases hépatiques, deux études ont montré une sensibilité moindre (41 %), inférieure par rapport à celle de l'IRM (67 %) [SERVOIS 2010] [STROBEL2009]. Au niveau hépatique, les performances de la TEP au FDG paraissaient être inférieures pour la détection des métastases du mélanome uvéal par rapport au mélanome cutané [STROBEL2009]. Concernant les métastases hépatiques du mélanome uvéal, une étude portant sur 71 patients a démontré une valeur pronostique du volume métabolique tumoral et de la Total Glycolysis Activity (TGA) mesurés à la TEP TDM effectuée avant traitement par sphères marquées à l'Y90 pour des métastases hépatiques non opérables en termes de survie globale et progression hépatique [ELDRIDGEHINDY2016].

L'étude de Freton *et al.* a évalué la performance de la TEP dans la stadification et dans la détection d'un deuxième cancer chez 333 patients atteints d'un mélanome uvéal, en grande majorité au stade T1-T2 selon la classification AJCC. Des métastases à distance ont été retrouvées seulement chez 2,1 % des patients et un deuxième cancer chez 3,3 % des patients [FRETON2012].

Mélanome des muqueuses

Une seule étude récente a été publiée sur le mélanome des muqueuses et concerne une série de 10 patients avec un mélanome ORL [HAERLE2012]. Cette étude a reporté d'excellentes performances de la TEP dans la détection de la tumeur primitive et des métastases à distance.

Une étude a évalué les performances de la TEP dans la détection du mélanome digestif en comparaison avec l'endoscopie, mais la TEP ne paraissait pas être supérieure avec un risque de faux positif et faux négatif non négligeable [PRAKOSO2011].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

A l'heure actuelle, les données de la littérature sur le rôle de la TEP dans l'évaluation des mélanomes oculaire et des muqueuses sont limitées, et la TEP paraît être peu utile dans l'évaluation de la tumeur primitive et chez les patients avec un mélanome à faible risque évolutif (niveau de preuve D). Par contre, elle semble avoir de bonnes performances pour les tumeurs plus avancées dans la détection des métastases à distance, mais sa supériorité par rapport à l'imagerie conventionnelle n'a pas été prouvée (niveau de preuve D).

❖ *Recommandation*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée dans le bilan d'extension du mélanome oculaire ou des muqueuses à haut risque métastatique.

4.12.8. Références bibliographiques

[ABBOTT2011] Abbott RA, Acland KM, Harries M, O'Doherty M. The role of positron emission tomography with computed tomography in the follow-up of asymptomatic cutaneous malignant melanoma patients with a high risk of disease recurrence. *Melanoma Res.* 2011;21(5):446-9

[AKCALI2007] Akcali C, Zincirkeser S, Erbagcy Z, Akcali A, Halac M, Durak G, Sager S, Sahin E. Detection of metastases in patients with cutaneous melanoma using FDG-PET/CT. *Journal of International Medical Research* 2007;35(4):547-53.

[AUKEMA2010] Aukema TS, Valdes Olmos RA, Wouters MW, Klop WM, Kroon BB, Vogel WV, Nieweg OE. Utility of preoperative 18F-FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with palpable lymph node metastases. *Annals of Surgical Oncology* 2010;17(10):2773-8.

[AUKEMA2010A] Aukema TS, Olmos RA, Korse CM, Kroon BB, Wouters MW, Vogel WV, Bonfrer JM, Nieweg OE. Utility of FDG PET/CT and brain MRI in melanoma patients with increased serum S-100B level during follow-up. *Annals of Surgical Oncology* 2010;17(6):1657-61.

[BAKER2014] Baker JJ, Meyers MO, Frank J, Amos KD, Stitzenberg KB, Ollila DW. Routine restaging PET/CT and detection of initial recurrence in sentinel lymph node positive stage III melanoma. *Am J Surg.* 2014 Apr;207(4):549-54.

[BASTIAANNET2006] Bastiaannet E, Hoekstra OS, Oyen WJ, Jager PL, Wobbes T, Hoekstra HJ. Level of fluorodeoxyglucose uptake predicts risk for recurrence in melanoma patients presenting with lymph node metastases. *Annals of Surgical Oncology* 2006;13(7):919-26.

[BASTIAANNET2006A] Bastiaannet E, Oyen WJ, Meijer S, Hoekstra OS, Wobbes T, Jager PL, Hoekstra HJ. Impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on surgical management of melanoma patients. *British Journal of Surgery* 2006;93(2):243-9.

[BASTIAANNET2009] Bastiaannet E, Wobbes T, Hoekstra OS, van der Jagt EJ, Brouwers AH, Koelemij R, de Klerk JM, Oyen WJ, Meijer S, Hoekstra HJ. Prospective comparison of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography in patients with melanoma with palpable lymph node metastases: diagnostic accuracy and impact on treatment. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(28):4774-80.

[BASTIAANNET2012] Bastiaannet E, Hoekstra OS, de J, Jr., Brouwers AH, Suurmeijer AJ, Hoekstra HJ. Prognostic value of the standardized uptake value for (18)F-fluorodeoxyglucose in patients with stage IIIB melanoma. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2012;39(10):1592-8.

[BASTIAANNET2012A] Bastiaannet E, Uyl-de Groot CA, Brouwers AH, van der Jagt EJ, Hoekstra OS, Oyen W, Verzijlbergen F, van OB, Thompson JF, Hoekstra HJ. Cost-effectiveness of adding FDG-PET or CT to the diagnostic work-up of patients with stage III melanoma. *Annals of Surgery* 2012;255(4):771-6.

[BEASLEY2012] Beasley GM, Parsons C, Broadwater G, Selim MA, Marzban S, Abernethy AP, Salama AK, Eikman EA, Wong T, Zager JS, Tyler DS. A multicenter prospective evaluation of the clinical utility of F-18 FDG-PET/CT in patients with AJCC stage IIIB or IIIC extremity melanoma. *Annals of Surgery* 2012;256(2):350-6.

[BELHOCINE2002] Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG PET imaging vs sentinel node detection. *Oncologist*. 2002;7(4):271-8.

[BIER2016] Bier G, Hoffmann V, Kloth C, Othman AE, Eigenthaler T, Garbe C, La FC, Pfannenberg C, Nikolaou K, Klumpp B. CT imaging of bone and bone marrow infiltration in malignant melanoma--Challenges and limitations for clinical staging in comparison to 18FDG-PET/CT. *European Journal of Radiology* 2016;85(4):732-8.

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

[BIKHCHANDANI2014] Bikhchandani J, Wood J, Richards AT, Smith RB. No benefit in staging fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in clinically node-negative head and neck cutaneous melanoma [https://dx.doi.org/10.1002/hed.23456]. Head & Neck 2014;36(9):1313-6.

[BRADY2006] Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A, Larson S. Utility of preoperative [(18)]F fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. Annals of Surgical Oncology 2006;13(4):525-32.

[BRONSTEIN2011] Bronstein Y, Ng CS, Hwu P, Hwu WJ. Radiologic manifestations of immune-related adverse events in patients with metastatic melanoma undergoing anti-CTLA-4 antibody therapy. AJR Am J Roentgenol. 2011;197(6):W992-W1000.

[BRONSTEIN2012] Bronstein Y, Ng CS, Rohren E, Ross MI, Lee JE, Cormier J, Johnson VE, Hwu WJ. PET/CT in the management of patients with stage IIIC and IV metastatic melanoma considered candidates for surgery: evaluation of the additive value after conventional imaging. AJR 2012;American(4):902-8.

[CALCAGNI2013] Calcagni ML, Mattoli MV, Blasi MA, Petrone G, Sammarco MG, Indovina L, Mule A, Rufini V, Giordano A. A prospective analysis of 8F-FDG PET/CT in patients with uveal melanoma: comparison between metabolic rate of glucose (MRglu) and standardized uptake value (SUV) and correlations with histopathological features. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2013;40(11):1682-91.

[CARLINO2013] Carlino MS, Saunders CA, Haydu LE, Menzies AM, Martin Curtis C Jr, Lebowitz PF, Kefford RF, Long GV. (18)F-labelled fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) heterogeneity of response is prognostic in dabrafenib treated BRAF mutant metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2013;49(2):395-402.

[CLARK2006] Clark PB, Soo V, Kraas J, Shen P, Levine EA. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. Arch Surg. 2006;141(3):284-8.

[ELDRIDGEHINDY2016] Eldredge-Hindy H, Ohri N, Anne PR, Eschelman D, Gonsalves C, Intenzo C, Bar-Ad V, Dicker A, Doyle L, Li J, Sato T. Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy for Liver Metastases From Uveal Melanoma: Clinical Outcomes and the Predictive Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. American Journal of Clinical Oncology 2016;39(2):189-95.

[ESSLER2011] Essler M, Link A, Belloni B, Mirceva V, Souvatzoglou M, Thaler M, Haller B, Hein R, Krause BJ. Prognostic value of [18F]-fluoro-deoxy-glucose PET/CT, S100 or MIA for assessment of cancer-associated mortality in patients with high risk melanoma. PLoS ONE 2011;6(9):e24632.

[FALK2007] Falk MS, Truitt AK, Coakley FV, Kashani-Sabet M, Hawkins RA, Franc B. Interpretation, accuracy and management implications of FDG PET/CT in cutaneous malignant melanoma. Nucl Med Commun. 2007;28(4):273-80.

[FINGER2005] Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. British Journal of Ophthalmology 2005;89(10):1270-4.

[FINK2004] Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N, Jurecka W, Steiner A. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. Melanoma Res. 2004;14(2):141-5.

[FINKELESTEIN2004] Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, Galen B, Choyke P, White DE, Rosenberg SA, Sherry RM. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. Ann Surg Oncol. 2004;11(8):731-8.

[FRANCKEN2005] Francken AB, Hong AM, Fulham MJ, Millward MJ, McCarthy WH, Thompson JF. Detection of unsuspected spinal cord compression in melanoma patients by 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. European Journal of Surgical Oncology 2005;31(2):197-204.

[FRANCKEN2006] Francken AB, Fulham MJ, Millward MJ, Thompson JF. Detection of metastatic disease in patients with uveal melanoma using positron emission tomography. European Journal of Surgical Oncology 2006;32(7):780-4.

[FRETON2012] Freton A, Chin KJ, Raut R, Tena LB, Kivela T, Finger PT. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. European Journal of Ophthalmology 2012;22(2):236-43.

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

[FUSTER2004] Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A. Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? *J Nucl Med.* 2004;45(8):1323-7.

[GELLEN2015] Gellen E, Santha O, Janka E, Juhasz I, Peter Z, Erdei I, Lukacs R, Fedinecz N, Galuska L, Remenyik E, Emri G. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG-PET/CT in early and late stages of high-risk cutaneous malignant melanoma. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2015;29(10):1938-44.

[GHANEM2005] Ghanem N, Altehoefer C, Hogerle S, Nitzsche E, Lohrmann C, Schafer O, Kotter E, Langer M. Detectability of liver metastases in malignant melanoma: prospective comparison of magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *European Journal of Radiology* 2005;54(2):264-70.

[HAERLE2012] Haerle SK, Soyka MB, Fischer DR, Murer K, Strobel K, Huber GF, Holzmann D. The value of 18F-FDG-PET/CT imaging for sinonasal malignant melanoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2012;269(1):127-33.

[HAFNER2004] Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Künzi W, Meuli-Simmen C, Neff P, Meyer V, Mihic D, Garzoli E, Jungius KP, Seifert B, Dummer R, Steinert H. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol.* 2004;150(4):677-86

[HARRIS2005] Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, Davis ID, Scott AM. Impact of 2-deoxy-2[F-18]fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography on the management of patients with advanced melanoma. *Molecular Imaging & Biology* 2005;7(4):304-8.

[HAVENGA2003] Havenga K1, Cobben DC, Oyen WJ, Nienhuijs S, Hoekstra HJ, Ruers TJ, Wobbes T. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29(8):662-4

[HEUSNER2011] Heusner T, Golitz P, Hamami M, Eberhardt W, Esser S, Forsting M, Bockisch A, Antoch G. "One-stop-shop" staging: should we prefer FDG-PET/CT or MRI for the detection of bone metastases? *European Journal of Radiology* 2011;78(3):430-5.

[HORN2006] Horn J, Lock-Andersen J, Sjostrand H, Loft A. Routine use of FDG-PET scans in melanoma patients with positive sentinel node biopsy. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2006;33(8):887-92.

[IAGARU2007] Iagaru A, Quon A, Johnson D, Gambhir SS, McDougall IR. 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the management of melanoma. *Molecular Imaging & Biology* 2007;9(1):50-7.

[JIMENEZREQUENA2010] Jimenez-Requena F, Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gambhir SS, Schwimmer J, Perez-Vazquez JM, Carreras-Delgado JL. Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2010;37(2):284-300.

[JOUVET2014] Jouvet JC, Thomas L, Thomson V, Yanes M, Journe C, Morelec I, Bracoud L, Durupt F, Giammarile F, Berthezenne Y. Whole-body MRI with diffusion-weighted sequences compared with 18 FDG PET-CT, CT and superficial lymph node ultrasonography in the staging of advanced cutaneous melanoma: a prospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2014;28(2):176-85

[KANG2011] Kang S, Ahn BC, Hong CM, Song BI, Lee HJ, Jeong SY, Lee SW, Lee J, Lee SJ. Can (18)F-FDG PET/CT predict recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma? *Nuclear-Medizin* 2011;50(3):116-21.

[KATO2006] Kato K, Kubota T, Ikeda M, Tadokoro M, Abe S, Nakano S, Nishino M, Kobayashi H, Ishigaki T. Low efficacy of 18F-FDG PET for detection of uveal malignant melanoma compared with 123I-IMP SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* 2006;47(3):404-9.

[KRUIJFF2011] Kruijff S, Bastiaannet E, Speijers MJ, Kobold AC, Brouwers AH, Hoekstra HJ. The value of pre operative S-100B and SUV in clinically stage III melanoma patients undergoing therapeutic lymph node dissection. *European Journal of Surgical Oncology* 2011;37(3):225-32.

[KURLI2005] Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC, Finger PT. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):193-9

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

[LAURENT2010] Laurent V, Trausch G, Bruot O, Olivier P, Felblinger J, Regent D. Comparative study of two whole-body imaging techniques in the case of melanoma metastases: advantages of multi-contrast MRI examination including a diffusion-weighted sequence in comparison with PET-CT. European Journal of Radiology 2010;75(3):376-83.

[LAZAGA2013] Lazaga FJ, Oz OK, ms-Huet B, Anderson J, Mathews D. Comparison of whole-body vs limited whole-body 18F-FDG PET/CT scan in malignant cutaneous melanoma. Clinical Nuclear Medicine 2013;38(11):882-4.

[MATSUO2014] Matsuo T, Ogino Y, Ichimura K, Tanaka T, Kaji M. Clinicopathological correlation for the role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography in detection of choroidal malignant melanoma. International Journal of Clinical Oncology 2014;19(2):230-9.

[MAUBEC2007] Maubec E, Lumbroso J, Masson F, Suciu V, Kolb F, Mamelle G, Cavalcanti A, Boitier F, Spatz A, Auperin A, Leboulleux S, Avril MF. F-18 fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography scan in the initial evaluation of patients with a primary melanoma thicker than 4 mm. Melanoma Research 2007;17(3):147-54.

[MAYERHOEFER2012] Mayerhoefer ME, Prosch H, Herold CJ, Weber M, Karanikas G. Assessment of pulmonary melanoma metastases with 18F-FDG PET/CT: which PET-negative patients require additional tests for definitive staging? European Radiology 2012;22(11):2451-7.

[MCARTHUR2012] McArthur GA, Puzanov I, Amaravadi R, Ribas A, Chapman P, Kim KB, Sosman JA, Lee RJ, Nolop K, Flaherty KT, Callahan J, Hicks RJ. Marked, homogeneous, and early [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography responses to vemurafenib in BRAF-mutant advanced melanoma. Journal of Clinical Oncology 2012;30(14):1628-34.

[MCIVOR2014] McIvor J, Siew T, Campbell A, McCarthy M. FDG PET in early stage cutaneous malignant melanoma . Journal of Medical Imaging & Radiation Oncology 2014;58(2):149-54.

[MENA2016] Mena E, Taghipour M, Sheikbahaei S, Mirpour S, Xiao J, Subramaniam RM. 18F-FDG PET/CT and Melanoma: Value of Fourth and Subsequent Posttherapy Follow-up Scans for Patient Management. Clinical Nuclear Medicine 2016;41(9):e403-e409.

[MOTTAGHY2007] Mottaghy FM, Sunderkotter C, Schubert R, Wohlfart P, Blumstein NM, Neumaier B, Glatting G, Ozdemir C, Buck AK, Scharffetter-Kochanek K, Reske SN. Direct comparison of [18F]FDG PET/CT with PET alone and with side-by-side PET and CT in patients with malignant melanoma.[Erratum appears in Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 Sep;34(9):1365]. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2007;34(9):1355-64.

[NIEBLING2013] Niebling MG, Bastiaannet E, Hoekstra OS, Bonenkamp JJ, Koelemij R, Hoekstra HJ. Outcome of clinical stage III melanoma patients with FDG-PET and whole-body CT added to the diagnostic workup. Ann Surg Oncol. 2013;20(9):3098-105.

[NIEDERKOHRR2007] Niederkohr RD, Rosenberg J, Shabo G, Quon A. Clinical value of including the head and lower extremities in 18F-FDG PET/CT imaging for patients with malignant melanoma. Nuclear Medicine Communications 2007;28(9):688-95.

[PERIC2011] Peric B, Zagar I, Novakovic S, Zgajnar J, Hocevar M. Role of serum S100B and PET-CT in follow-up of patients with cutaneous melanoma. BMC Cancer. 2011 Aug 2;11:328.

[PFANNENBERG2007] Pfannenberg C, Aschoff P, Schanz S, Eschmann SM, Plathow C, Eigenthaler TK, Garbe C, Brechtel K, Vonthein R, Bares R, Claussen CD, Schlemmer HP. Prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and whole-body magnetic resonance imaging in staging of advanced malignant melanoma. European Journal of Cancer 2007;43(3):557-64.

[PFLUGER2011] Pfluger T, Melzer HI, Schneider V, La FC, Coppenrath E, Berking C, Bartenstein P, Weiss M. PET/CT in malignant melanoma: contrast-enhanced CT vs plain low-dose CT. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2011;38(5):822-31.

[PIDURU2012] Piduru SM, Schuster DM, Barron BJ, Dhanasekaran R, Lawson DH, Kim HS. Prognostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in predicting survival in patients with unresectable metastatic melanoma to the liver undergoing yttrium-90 radioembolization. Journal of Vascular & Interventional Radiology 2012;23(7):943-8.

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

[PLEISS2007] Pleiss C, Risse JH, Biersack HJ, Bender H. Role of FDG-PET in the assessment of survival prognosis in melanoma. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals* 2007;22(6):740-7.

[PRAKOSO2011] Prakoso E, Fulham M, Thompson JF, Selby WS. Capsule endoscopy vs positron emission tomography for detection of small-bowel metastatic melanoma: a pilot study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;73(4):750-6.

[REDDY2005] Reddy S, Kurli M, Tena LB, Finger PT. PET/CT imaging: detection of choroidal melanoma. *British Journal of Ophthalmology* 2005;89(10):1265-9.

[REINHARDT2006] Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J, Roedel R, Strunk H, Bieber T, Biersack HJ, Tuting T. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(7):1178-87.

[RODRIGUEZRIVERA2014] Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, Meguerditchian AN. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology* 2014;23(1):11-6.

[SACHPEKIDIS2015] Sachpekidis C, Larribere L, Pan L, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A, Hassel JC. Predictive value of early 18F-FDG PET/CT studies for treatment response evaluation to ipilimumab in metastatic melanoma: preliminary results of an ongoing study. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2015;42(3):386-96.

[SCHMITT2016] Schmitt RJ, Kreidler SM, Glueck DH, Amaria RN, Gonzalez R, Lewis K, Bagrosky BM, Kwak JJ, Koo PJ. Correlation between early 18F-FDG PET/CT response to BRAF and MEK inhibition and survival in patients with BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nuclear Medicine Communications* 2016;37(2):122-8.

[SERVOIS2010] Servois V, Mariani P, Malhaire C, Petras S, Piperno-Neumann S, Plancher C, Levy-Gabriel C, Lumbroso-le RL, Desjardins L, Salmon RJ. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *European Journal of Surgical Oncology* 2010;36(2):189-94.

[SINGH2008] Singh B, Ezziddin S, Palmedo H, Reinhardt M, Strunk H, Tuting T, Biersack HJ, Ahmadzadehfari H. Preoperative 18F-FDG-PET/CT imaging and sentinel node biopsy in the detection of regional lymph node metastases in malignant melanoma. *Melanoma Research* 2008;18(5):346-52.

[SINGNURKAR2016] Singnurkar A, Wang J, Joshua AM, Langer DL, Metser U. 18F-FDG-PET/CT in the Staging and Management of Melanoma: A Prospective Multicenter Ontario PET Registry Study. *Clinical Nuclear Medicine* 2016;41(3):189-93.

[SON2016] Son SH, Kang SM, Jeong SY, Lee SW, Lee SJ, Lee J, Ahn BC. Prognostic Value of Volumetric Parameters Measured by Pretreatment 18F FDG PET/CT in Patients With Cutaneous Malignant Melanoma. *Clinical Nuclear Medicine* 2016;41(6):e266-e273.

[STAS2002]. Stas M, Stroobants S, Dupont P, Gysen M, Hoe LV, Garmyn M, Mortelmans L, Wever ID. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. *Melanoma Res.* 2002 Oct;12(5):479-90

[STROBEL2007] Strobel K, Skalsky J, Steinert HC, Dummer R, Hany TF, Bhure U, Seifert B, Perez LM, Joller-Jemelka H, Kalff V. S-100B and FDG-PET/CT in therapy response assessment of melanoma patients. *Dermatology* 2007;215(3):192-201.

[STROBEL2007A] Strobel K, Skalsky J, Kalff V, Baumann K, Seifert B, Joller-Jemelka H, Dummer R, Steinert HC. Tumour assessment in advanced melanoma: value of FDG-PET/CT in patients with elevated serum S-100B. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2007;34(9):1366-75.

[STROBEL2007B] Strobel K, Dummer R, Husarik DB, Perez LM, Hany TF, Steinert HC. High-risk melanoma: accuracy of FDG PET/CT with added CT morphologic information for detection of metastases. *Radiology* 2007;244(2):566-74.

[STROBEL2008] Strobel K, Dummer R, Steinert HC, Conzett KB, Schad K, Lago MP, Soyka JD, Veit-Haibach P, Seifert B, Kalff V. Chemotherapy response assessment in stage IV melanoma patients-comparison of 18F-FDG-PET/CT, CT, brain MRI, and tumormarker S-100B. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2008;35(10):1786-95.

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

[STROBEL2009] Strobel K, Bode B, Dummer R, Veit-Haibach P, Fischer DR, Imhof L, Goldinger S, Steinert HC, von Schulthess GK. Limited value of 18F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2009;36(11):1774-82.

[SWETTER2002] Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2002 Aug;9(7):646-53

[TAN2012] Tan JC, Chatterton BE. Is there an added clinical value of "true"whole body(18)F-FDG PET/CT imaging in patients with malignant melanoma? Hellenic Journal of Nuclear Medicine 2012;15(3):202-5.

[VEITHAIBACH2009] Veit-Haibach P, Vogt FM, Jablonka R, Kuehl H, Bockisch A, Beyer T, Dahmen G, Rosenbaum S, Antoch G. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FDG-PET/CT in primary staging of cutaneous malignant melanoma. European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2009;36(6):910-8.

[VEREECKEN2005] Vereecken P, Laporte M, Petein M, Steels E, Heenen M. Evaluation of extensive initial staging procedure in intermediate/high-risk melanoma patients. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology 2005;19(1):66-73.

[WAGNER2005] Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ, III, Hutchins G, Love C, Wenck S, Daggy J. Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. Cancer 2005; 104(3):570-579.

[WAGNER2011] Wagner T, Meyer N, Zerdoud S, Julian A, Chevreau C, Payoux P, Courbon F. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography fails to detect distant metastases at initial staging of melanoma patients with metastatic involvement of sentinel lymph node. British Journal of Dermatology 2011;164(6):1235-40.

[WAGNER2012] Wagner T, Chevreau C, Meyer N, Mourey L, Courbon F, Zerdoud S. Routine FDG PET-CT in patients with a high-risk localized melanoma has a high predictive positive value for nodal disease and high negative predictive value for the presence of distant metastases. Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology 2012;26(11):1431-5.

[WIEDER2013] Wieder HA, Tekin G, Rosenbaum-Krumme S, Klode J, Altenbernd J, Bockisch A, Nagarajah J. 18FDG-PET to assess recurrence and long term survival in patients with malignant melanoma. Nuclear-Medizin 2013;52(5):198-203.

[WOLCHOK2009] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15(23):7412-20.

[XING2011] Xing Y, Bronstein Y, Ross MI, Askew RL, Lee JE, Gershenwald JE, Royal R, Cormier JN. Contemporary diagnostic imaging modalities for the staging and surveillance of melanoma patients: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103(2):129-42.

[ZUKOTYNSKI2014] Zukotynski K, Yap JT, Giobbie-Hurder A, Weber J, Gonzalez R, Gajewski TF, O'Day S, Kim K, Hodi FS, Van den Abbeele AD. Metabolic response by FDG-PET to imatinib correlates with exon 11 KIT mutation and predicts outcome in patients with mucosal melanoma. Cancer Imaging 2014;14:30.

4.13. Sarcomes osseux

4.13.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Jean-Louis Alberini (médecin nucléaire, Institut Curie, Paris).

4.13.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2005-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une équation de recherche complémentaire sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® a été également réalisée, sans restriction la période. Elle est présentée en Annexe.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adultes et enfants

Pathologies concernées : ostéosarcomes, sarcomes d'Ewing et sarcomes des tissus mous de haut grade ; exclusion des sarcomes rétropéritonéaux, des ostéosarcomes craniofaciaux, des synovialosarcomes, des sarcomes utérins, des sarcomes de la paroi thoracique, des GIST et des sarcomes de Kaposi

Technique concernée : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques

Étapes du parcours de soins concernées : bilan d'extension initial, détection de la récidive, valeur pronostique, évaluation de la réponse thérapeutique

Types d'études retenus : méta-analyses, revues de la littérature et études prospectives ou rétrospectives bien conduites ; exclusion des rapports de cas

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative)

Seules les références avec mélange de sarcomes des tissus mous et sarcomes osseux (STS+BS pour soft-tissue sarcomas and bone sarcomas) ont été conservées lorsqu'elles concernaient le bilan d'extension initial ou la valeur pronostique de la TEP pré-thérapeutique, dans la mesure où les performances de la TEP au FDG peuvent être évaluées sans différence majeure entre les STS et les BS. En revanche, les références concernant la prédiction de la réponse histologique et la valeur pronostique de la TEP post-thérapeutique avec mélange de STS+BS n'ont pas été conservées en raison des différences de prise en charge thérapeutique et de pronostic existant entre les STS et les BS.

Sarcomes osseux

Seuls les références avec des sarcomes de haut grade ont été sélectionnées, car les sarcomes de bas grade présentent un faible métabolisme, à l'origine d'une moindre sensibilité de la TEP au FDG pour les détecter ou détecter une éventuelle extension métastatique, et ne sont pas traités par chimiothérapie néoadjuvante, excluant tout intérêt de la TEP pour la prédition de la réponse histologique à la CNA (ou monitoring).

❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 136 références issues de l'équation de recherche bibliographique initiale, 107 études ont été exclues pour les raisons suivantes :

- Population non retenue : 1 étude ($n = 10$) ;
- Pathologie non retenue : 90 études (autres pathologies cancéreuses ou non cancéreuses, types histologiques de sarcome non retenus (utérin, rétropéritonéal...), mélange de sarcomes des tissus mous et ostéosarcomes, sarcomes de bas grade), études méthodologiques ;
- Technique non retenue : 7 études (4 pour autre technique que la TEP (ganglion sentinelle, perfusion isolée, IRM ou imagerie en général), 3 pour TEP avec autre traceur que FDG (thallium-201, F-MISO, FLT)) ;
- Type de publication non retenue : 6 études (2 revues et 4 pour méthodologie insuffisante) ;

La recherche bibliographique sur la base de cette équation de recherche a donc permis de sélectionner 29 études.

La recherche complémentaire a permis de retenir 25 publications supplémentaires sur la base des mêmes critères de sélection.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 54 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.13.3. Bilan d'extension initial

❖ Synthèse des données de la littérature

Les caractéristiques des études analysées sont présentées dans le Tableau 46.

La première étude prospective comparant la TEP au FDG à la scintigraphie osseuse pour la détection des métastases osseuses sur un effectif de 70 patients avec 38 ostéosarcomes et 32 sarcomes d'Ewing, réalisée par une équipe allemande [FRANZIUS2000], a montré que la TEP au FDG était plus performante que la scintigraphie osseuse en mode balayage corps entier, tout particulièrement pour les sarcomes d'Ewing. La sensibilité de la TEP était de 100 % *versus* 68 % pour la scintigraphie osseuse. Une meilleure sensibilité de la TEP-TDM par rapport à l'imagerie conventionnelle (TDM, IRM, scintigraphie osseuse) pour la détection de lésions osseuses a été montrée dans une étude rétrospective incluant 64 enfants, que ce soit lors du bilan initial ou lors du suivi [QUARTUCCIO2015]. Dans le cas des sarcomes d'Ewing, la précision de la TEP était plus élevée lors du suivi que lors du bilan initial (85 % *vs* 69 %). Un bénéfice diagnostique était apporté par la TEP-TDM pour 9 des 20 ostéosarcomes et 21 des 44 patients avec sarcome d'Ewing. La meilleure sensibilité de la TEP-

Sarcomes osseux

TDM au FDG pour la détection des métastases osseuses dans les sarcomes d'Ewing par rapport aux ostéosarcomes a été rapportée dans une étude rétrospective incluant 46 patients avec sarcomes osseux dont 24 ostéosarcomes et 22 sarcomes d'Ewing parmi 212 patients [CHAREST2009], comme pour Franzius *et al.* [FRANZIUS2000]. À la différence de la scintigraphie osseuse, pour laquelle l'activité physiologique des cartilages fertiles de croissance gêne l'analyse des zones épiphysaires et, par conséquent, peut empêcher la détection de métastases osseuses, l'absence d'activité métabolique physiologique en TEP permettait d'obtenir une meilleure sensibilité évaluée à 92 % dans la cohorte la plus large étudiée rétrospectivement comprenant 206 patients avec ostéosarcomes [BYUN2013]. Pour la scintigraphie osseuse, le seul avantage identifié était la meilleure sensibilité de détection de métastases de la voûte crânienne [FRANZIUS2000, NEWMAN2013]. Dans une étude rétrospective incluant 21 patients avec 9 ostéosarcomes et 12 sarcomes d'Ewing, la scintigraphie osseuse n'apportait pas de valeur diagnostique supplémentaire par rapport à la TEP-TDM [WALTER2012]. Par ailleurs, la TEP permettait la détection de métastases des tissus mous et ganglionnaires avec une sensibilité élevée, évaluée à 96 % pour la détection de métastases ganglionnaires d'après une analyse par lésion présentée dans une étude prospective menée sur 46 enfants avec sarcomes dont 11 ostéosarcomes et 23 sarcomes d'Ewing, bien supérieure à celle de l'imagerie morphologique estimée à 25 %, que ce soit en TDM ou en IRM [VOLKER2007].

Pour la détection des métastases pulmonaires, dont il faut rappeler le taux élevé de survenue pour les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing, il a été démontré que la TDM thoracique était supérieure à la TEP dans une étude rétrospective incluant 71 patients avec 32 ostéosarcomes et 39 sarcomes d'Ewing [FRANZIUS2001], en notant qu'un résultat positif, correspondant à un foyer hypermétabolique pulmonaire au regard d'un nodule pulmonaire en TDM, était en faveur de son caractère malin. La sensibilité, la spécificité et la précision de la TEP étaient respectivement de 50 %, 100 % et 92 % contre 75 %, 100 % et 94 % pour la TDM thoracique. La meilleure sensibilité de la TDM par rapport à la TEP pour la détection des métastases pulmonaires a été confirmée dans d'autres études rétrospectives [IAGARU2006, GYORKE2006, VOLKER2007, LONDON2012, QUARTUCCIO2015] en notant une proportion significative de nodules pulmonaires supracentimétriques détectés en TDM sans caractère hypermétabolique en TEP. Ces apparentes discordances ne permettaient pas d'exclure la présence de métastases pulmonaires. Une valeur seuil de la SUVmax de 1,1 a été proposée pour orienter vers le caractère malin de nodules pulmonaires de plus de 6 mm de diamètre avec une forte probabilité [CISTARO2012] : les sensibilité et spécificité étaient alors respectivement de 90 % et 87 % dans une cohorte de 18 patients consécutifs avec sarcomes osseux pour lesquels il existait 63 nodules pulmonaires [CISTARO2012]. Pour la détection des métastases pulmonaires, une meilleure spécificité de la TEP par rapport à la TDM thoracique a amené à considérer la valeur complémentaire de la TEP [IAGARU2006, LONDON2012, QUARTUCCIO2015]. Dans une étude rétrospective [GERTH2007] incluant 53 patients avec sarcomes d'Ewing, la TEP-TDM était plus performante que la TEP seule. En particulier, elle permettait de détecter plus de lésions (20 % de plus), notamment des métastases pulmonaires, avec une sensibilité de 87 % pour la TEP-TDM *versus* 71 % pour la TEP seule. Dans une étude rétrospective incluant 50 patients, mais rassemblant des STS+BS, dont 18 ostéosarcomes et 20 sarcomes d'Ewing, la meilleure sensibilité de la TEP-TDM par rapport à la TEP seule a été retrouvée pour la détection de métastases ganglionnaires (96 % vs 86 %).

Sarcomes osseux

et pour la détection de métastases à distance (86 % vs 66 %) [TATEISHI2007A]. La meilleure précision globale de la TEP-TDM par rapport à la TEP seule (83 % vs 70 %) a été rapportée par les mêmes auteurs dans une étude rétrospective incluant 32 sarcomes osseux, dont 16 ostéosarcomes et 8 sarcomes d'Ewing [TATEISHI2007]. Les résultats d'une méta-analyse n'ont pas été retenus, en l'absence de certitude que les études sélectionnées ne concernaient que les sarcomes osseux [LIU2015].

Ostéosarcomes

Les meilleures performances diagnostiques de la TEP par rapport à la scintigraphie osseuse ou l'imagerie morphologique, obtenues en particulier avec les appareils de TEP-TDM, ont été démontrées dans une revue systématique de la littérature [QUARTUCCIO2013] colligeant les résultats de 13 études pour un effectif de 289 patients, sauf pour les métastases pulmonaires où la TDM possède une meilleure sensibilité. Parmi ces 13 études, plusieurs concernaient spécifiquement une population pédiatrique, fréquemment affectée par les sarcomes osseux [FRANZIUS2001, TATEISHI2007A, VOLKER2007, WALTER2011, CISTARO2012, LONDON2012, WALTER2012, QUARTUCCIO2015]. Les auteurs citaient l'étude rétrospective de Kneisl *et al.* dans laquelle les résultats de la TEP-TDM influençaient peu la prise en charge, puisque le stade métastatique n'était modifié et revu à la hausse que pour un seul patient sur 38 patients avec ostéosarcomes (3 %) et 3 patients sur 17 avec sarcomes d'Ewing (18 %) [KNEISL2006]. Ces résultats sont en contradiction avec une autre étude rétrospective incluant des patients avec STS+BS, dont 16 ostéosarcomes et 8 sarcomes d'Ewing, dans laquelle la stadification pré-opératoire était plus précise avec la TEP-TDM, notamment pour le stade M de la classification TNM [TATEISHI2007]. Dans une étude rétrospective incluant 30 patients avec sarcomes osseux, dont 14 ostéosarcomes et 7 sarcomes d'Ewing [FUGLO2012], les performances de la TEP-TDM pour la détection des métastases à distance étaient bonnes, avec toutefois une proportion importante de faux positifs pour les métastases ganglionnaires, probablement en lien avec des phénomènes inflammatoires. La valeur positive prédictive n'était que de 27 % dans le cas des métastases ganglionnaires.

Sarcomes d'Ewing

Dans une revue systématique et méta-analyse, colligeant les résultats de 5 études rétrospectives représentant un effectif de 279 patients, les sensibilité et spécificité poolées pour la détection de métastases étaient respectivement de 96 % et 92 % dans une population de tumeurs de la famille des sarcomes d'Ewing [TREGLIA2012]. Cette revue n'a cependant pas inclus une étude rétrospective plus récente comparant TEP et scintigraphie osseuse pour 63 patients sur 91 patients avec sarcomes d'Ewing dans laquelle la concordance était de 98 % [NEWMAN2013]. Les auteurs concluaient qu'une TEP réalisée lors du bilan d'extension initial des sarcomes d'Ewing était suffisante et ne nécessitait pas d'autre investigation lorsqu'elle était négative, compte tenu de son excellente valeur prédictive négative. En revanche, lorsqu'elle était positive, la réalisation d'une scintigraphie osseuse complémentaire et d'un myélogramme ou d'une biopsie ostéo-médullaire était justifiée. Ces résultats confirmaient ceux d'une étude rétrospective incluant 23 patients, dont 10 sarcomes d'Ewing et 13 tumeurs primitives neuroectodermiques, dans laquelle la TEP détectait beaucoup plus de métastases osseuses que la scintigraphie osseuse [GYORKE2006], mais moins de métastases pulmonaires que la TDM, comme pour l'étude citée précédemment qui incluait ostéosarcomes et

Sarcomes osseux

sarcomes d'Ewing [FRANZIUS2001]. À partir de l'étude rétrospective de 60 patients avec sarcomes d'Ewing, Ulaner *et al.* [ULANER2014] ont proposé un algorithme pour le bilan d'extension initial des sarcomes d'Ewing avec la réalisation d'une TEP-TDM, éventuellement complétée par une scintigraphie osseuse dans le cas de sarcomes d'Ewing osseux sclérotiques ou de sarcomes d'Ewing des tissus mous, pour lesquels les métastases osseuses peuvent ne pas être détectées par TEP-TDM.

Sarcomes osseux

Tableau 46 : Caractéristiques des études concernant le bilan d'extension initial pour les sarcomes osseux et les sarcomes des parties molles

Référence	Type	n	BS	STS	Distributio n	Age	Intervalle	pedia	TEP ou TEP-TDM	Commentaires	Indices
[GYORKE2006]	R	10/23	x	x	10SE	moy 28	6-62		TEP	La sensibilité et la spécificité de la TEP étaient de 96 % et 78 % pour l'analyse par examen, avec une sensibilité supérieure à celle de la scintigraphie osseuse, mais inférieure à celle de la TDM pour la détection de petites métastases pulmonaires	Analyse visuelle, Semi-Q
[IAGARU2006]	R	13/44	x	x	6OS+7SE	moy 37	2-84		TEP et TEP-TDM	Pour la détection de métastases pulmonaires, la TDM avait une meilleure sensibilité que la TEP seule, qui offre toutefois une meilleure spécificité	Analyse visuelle
[KNEISL2006]	R	55	x		38OS+17SE	non disponib le	6-29		TEP	La TEP détectait des métastases pour 22 % des patients (12/55 dont 8 extra-pulmonaires) et modifiait le stade en métastatique pour 1/38 patients avec OS (3 %) et 3/17 patients avec SE (18 %)	Analyse visuelle
[GERTH2007]	R	53	x		53SE	med 16	4-38		TEP-TDM	La TEP-TDM détectait plus de lésions que la TEP seule (124/609 ;21 %), avec de meilleures performances. La sensibilité, la spécificité et la précision de la TEP-TDM étaient respectivement de 87 %, 97 % et 94 % vs 71 %, 95 % et 88 % pour la TEP seule	Analyse visuelle
[TATEISHI2007A]	R	38/50	x	x	18OS+20SE	moy 13	3-17	x	TEP-TDM	La TEP-TDM détectait plus de métastases ganglionnaires que la TEP seule ou l'imagerie conventionnelle, avec un taux respectivement de 96 %, 86 % et 92 % ($p = 0,002$), et plus de métastases à distance, avec un taux respectivement de 86 %, 66 % et 70 % ($p = 0,008$)	Analyse visuelle
[TATEISHI2007]	R	24/117	x	x	16OS+8SE	moy 42			TEP et TEP-TDM	La combinaison de la TEP avec l'imagerie conventionnelle (IRM, TDM diagnostique corps entier, scintigraphie osseuse) permettait une stadification ganglionnaire correcte dans 97 % des cas (114/117) et une stadification métastatique correcte dans 93 % des cas (109/117). La combinaison de la TEP-TDM et de l'imagerie conventionnelle était précise pour le bilan de stadification pré-opératoire	Analyse visuelle
[VOLKER2007]	P	34/46	x	x	11OS+23SE	moy 13	1-18	x	TEP	La TEP avait une meilleure sensibilité que l'imagerie conventionnelle pour la détection de métastases ganglionnaires (95 % vs 25 %) et de métastases osseuses (90 % vs 57 %), mais moins bonne que la TDM pour la détection de métastases pulmonaires (25 % vs 100 %)	Analyse visuelle
[CHAREST2009]	R	46/212	x	x	24OS+22SE	moy 47	2-90		TEP-TDM	La TEP-TDM avait une meilleure sensibilité pour la détection de métastases osseuses pour les sarcomes d'Ewing que pour les ostéosarcomes	Analyse visuelle, Semi-Q
[PIPERKOVA2009]	R	15/93	x	x	15OS	moy 50	16-87		TEP-TDM	La TEP-TDM était plus précise que la TDM pour le bilan initial	Analyse visuelle
[WALTER2011]	R	20/29	x	x	non disponible	moy 14	1-18	x	TEP et TEP-TDM	La SUVmax et le rapport tumeur/foie étaient plus élevés pour les OS que les SE. La SUVmax était corrélée à l'expression de Ki67 ($p < 0,001$)	Semi-Q
[CISTARO2012]	R	17	x		11OS+6SE	moy 14	7-22	x	TEP-TDM	Un seuil de SUVmax supérieur à 1 permettait de discriminer les lésions pulmonaires malignes et bénignes. La TEP-TDM avait une sensibilité et une spécificité respectivement de 90 % et 87 %	Analyse visuelle, Semi-Q
[FUGLO2012]	R	21/89	x	x	14OS+7SE	moy 30	11-79		TEP-TDM	La TEP-TDM détectait des métastases à distance avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 95 % et 96 %, mais avec une proportion élevée de faux positifs pour les métastases ganglionnaires	Analyse visuelle, Semi-Q
[LONDON2012]	R	41	x		20OS+21SE	moy 13	2-19	x	TEP-TDM	La TEP-TDM avait une meilleure sensibilité que l'imagerie conventionnelle pour la détection de métastases à distance (98 % vs 83 %), mais moins bonne que la TDM pour la détection de métastases pulmonaires (80 % vs 93 %) avec une meilleure spécificité (96 % vs 87 %)	Analyse visuelle, Semi-Q
[WALTER2012]	R	21/29	x	x	9OS+12SE	med 12	na	x	TEP-TDM	La scintigraphie osseuse n'apportait pas d'informations complémentaires par rapport à la TEP-TDM pour la détection de métastases osseuses	Analyse visuelle

Sarcomes osseux

Référence	Type	n	BS	STS	Distributio n	Age	Intervalle	pedia	TEP ou TEP-TDM	Commentaires	Indices
[BYUN2013]	R	206	x	206OS	med 15	4-71			TEP-TDM	La TEP-TDM avait une meilleure sensibilité que la scintigraphie osseuse (95 % vs 76 %), mais la combinaison des 2 modalités permettait de détecter plus de lésions	Analyse visuelle
[NEWMAN2013]	R	91	x	91SE	med 15	4-56			TEP	La TEP pouvait être considérée comme suffisamment performante pour la détection de métastases osseuses et identifiait tous les patients avec des métastases médullaires. Si des métastases osseuses étaient détectées en TEP, la scintigraphie osseuse pouvait détecter des lésions supplémentaires	Analyse visuelle
[ULANER2014]	R	60	x	60SE	med 20	6-38			TEP-TDM	La scintigraphie osseuse ne modifiait pas la stadification réalisée par la TEP-TDM en cas de forme lytique du SE et peut ne pas être réalisée. Elle détectait des lésions non détectées par la TEP-TDM en cas de forme sclérotique	Analyse visuelle
[QUARTUCCIO2015]	R	64	x	20OS+44SE	med 15	14-23		x	TEP-TDM	La TEP-TDM détectait plus de métastases osseuses que l'imagerie conventionnelle pour les ostéosarcomes et était complémentaire de la TDM pour l'évaluation de nodules pulmonaires grâce à une meilleure spécificité.	Analyse visuelle

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG est plus performante que la scintigraphie osseuse ou l'imagerie conventionnelle pour la détection de métastases osseuses, ou ganglionnaires et des tissus mous, lors du bilan d'extension initial, en particulier pour les sarcomes d'Ewing. En revanche, la TDM possède une meilleure sensibilité pour la détection des métastases pulmonaires pour les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension initial des sarcomes osseux.

4.13.4. Diagnostic de la récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Le nombre d'études consacrées à la détection de récidives et analysables est faible : seules deux études rétrospectives ont été sélectionnées (Tableau 47). D'autres études incluant des patients avec STS+BS ou s'intéressant en même temps au bilan d'extension initial et aux récidives pour lesquelles il n'était pas possible d'individualiser les données spécifiques pour les récidives de sarcomes osseux ont été exclues. Les résultats de la méta-analyse de Liu *et al.* n'ont pas été retenus, en l'absence de certitude que les études sélectionnées ne concernaient que les sarcomes osseux [LIU2015]. Une étude rétrospective a étudié les performances de la TEP-TDM pour 53 patients avec sarcomes d'Ewing [SHARMA2013] basées sur une analyse qualitative et quantitative. La sensibilité, la spécificité et la précision étaient respectivement de 95 %, 87 % et 92 %. Les récidives étaient majoritairement locales, puis osseuses, pulmonaires et ganglionnaires. Dans une autre étude rétrospective [CHANG2015], il était rappelé les difficultés pour la détection des récidives locales après résection chirurgicale et/ou au contact de matériel prothétique par l'imagerie morphologique. Parmi 109 patients avec antécédent d'ostéosarcomes, une récidive était observée dans 8 % des cas. La combinaison d'une SUVmax supérieure à 4,6 et d'une variation relative de SUVmax supérieure à 75 % permettait d'obtenir une sensibilité, une spécificité et une précision respectives de 78 %, 94 % et 93 %, valeurs supérieures à celles observées lorsque ces deux paramètres étaient étudiés chacun de façon séparée.

Tableau 47 : Caractéristiques des études sur le bilan de récidives pour les sarcomes osseux

Référence	Type	n	Distribution	Age	Intervalle	TEP ou TEP-TDM	Commentaires	Indices
[SHARMA2013]	R	53	53SE	med 18	7-58	TEP-TDM	La TEP-TDM avait une précision diagnostique élevée pour la détection de récidive pour des patients avec SE, suspectée cliniquement, ou par imagerie, ou durant le suivi	Analyse visuelle, Semi-Q
[CHANG2015]	R	109	109OS	moy 17	non disponible	TEP-TDM	La combinaison d'une SUVmax supérieure à 4,6 et d'une variation relative supérieure à 75 % était plus utile pour prédire une récidive locale que chacun de ces paramètres pris séparément, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 78 % et 94 %	Analyse visuelle, Semi-Q

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

Même si le nombre d'études évaluant les performances de la TEP au FDG pour la détection de récidives est très limité, la TEP au FDG semble présenter des performances supérieures aux faibles performances de l'imagerie morphologique dans cette indication, sous réserve néanmoins des risques de faux positifs liés à d'éventuels remaniements inflammatoires post-opératoires (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée en cas de suspicion de récidive d'un sarcome osseux.

4.13.5. Valeur pronostique en pré-thérapeutique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Les caractéristiques des études analysées sont présentées dans le Tableau 48.

La valeur de SUVmax avant CNA n'était pas corrélée à la survie globale dans une étude rétrospective incluant 31 patients avec ostéosarcomes de haut grade [COSTELLOE2009]. En revanche, une valeur élevée de SUVmax (avec un seuil supérieur à 15) ($p = 0,015$) était de mauvais pronostic pour la survie sans progression et une valeur élevée de la TLG ($p = 0,021$) était de mauvais pronostic pour la survie globale.

Une valeur de SUVmax supérieure à 10 avait une valeur pronostique, avec une survie à 5 ans de 33 % *versus* 81 % lorsque la SUVmax était inférieure à 10, dans une étude rétrospective incluant 89 patients, avec des STS+BS [FUGLO2012]. Deux études rétrospectives provenant de cette même équipe basée à Copenhague [FUGLO2012] avec des résultats issus de la même cohorte de 92 patients avec STS+BS ont analysé la valeur pronostique pour la survie globale (avec un suivi moyen de 6,5 ans) de différents paramètres de quantification de l'activité métabolique tumorale pré-thérapeutique. La SUVmax et le rapport des SUVmax tumeur/SUVmax bruit de fond, ce dernier étant défini par une région d'intérêt placée du côté controlatéral à la tumeur, ont été étudiés dans une première étude [ANDERSEN2015]. Le MTV établi à partir d'un seuil de 40 % de la SUVmax et la TLG ont été étudiés dans une deuxième étude [ANDERSEN2015A]. En extrayant les résultats obtenus pour les 37 patients avec sarcomes osseux, l'analyse des courbes ROC ne permettait pas d'identifier de valeur pronostique pour la survie globale avec la SUVmax et le rapport tumeur/bruit de fond, basée respectivement sur un seuil de 11,6 pour la SUVmax et de 8 pour le rapport tumeur/bruit de fond [ANDERSEN2015]. Une valeur de SUVmax inférieure à 11,6 avait une valeur pronostique, avec une survie à 5 ans de 74 % *versus* 49 % lorsque la SUVmax était supérieure à 11,6, d'après l'analyse Kaplan-Meier. La survie moyenne était respectivement de 9 ans *versus* 4,2 ans ($p = 0,04$). La différence n'était pas significative avec le rapport tumeur/bruit de fond ($p = 0,12$). La TLG était un facteur pronostique indépendant pour la survie globale, avec une puissance statistique plus forte que le MTV mesuré à 40 % de la SUVmax, basée respectivement sur un seuil de 149,4 g pour la TLG et de

Sarcomes osseux

32,6 mL pour le MTV, d'après l'analyse ROC ($p = 0,002$ vs $p = 0,01$), et de façon encore plus évidente avec l'analyse Kaplan-Meier ($p < 0,001$ vs $p = 0,02$) [ANDERSEN2015A].

Une corrélation entre la SUVmax et la survie globale ($p < 0,001$) ou la survie sans rechute ($p < 0,001$) a été identifiée également dans une étude rétrospective incluant 120 patients, avec STS+BS [SKAMENE2014]. Quand la SUVmax était supérieure à 10,3, les risques de décès et de progression étaient multipliés respectivement par 2,4 et 2. La SUVmax était un facteur pronostique indépendant pour la survie globale et la survie sans rechute. Il n'était toutefois pas possible dans cette étude de différencier les résultats obtenus avec STS+BS.

La SUVmax de la tumeur primitive était plus élevée pour les patients métastatiques au diagnostic que les patients non métastatiques dans une étude rétrospective incluant 54 patients avec sarcomes d'Ewing, ce qui représente indirectement une valeur pronostique pour la survie quand la différence de pronostic entre les patients métastatiques et les patients non métastatiques est prise en compte [GUPTA2011].

Le MTV pré-thérapeutique, mesuré avec un seuil de SUVmax supérieur à 2, était un facteur prédictif, indépendant de la présence de métastases et permettait de mieux prédire la survie en association avec la réponse histologique, dans une étude rétrospective incluant 83 patients avec ostéosarcomes des extrémités [BYUN2013A]. De plus, un MTV supérieur à 105 mL et une mauvaise réponse histologique étaient des facteurs indépendants de mauvais pronostic pour la survie sans métastase [BYUN2013A].

Une valeur de SUVmax supérieure à 5,8 avait une valeur pronostique pour la survie globale dans une étude rétrospective incluant 34 patients avec sarcomes d'Ewing, pour lesquels la médiane de survie était de 999 jours pour l'analyse univariée [HWANG2016]. La SUVmax était un facteur pronostique indépendant puissant ($p = 0,003$) par rapport au stade AJCC ($p = 0,030$) ou l'âge ($p = 0,023$) pour l'analyse multivariée. La SUVmax était plus élevée pour les patients métastatiques, c'est-à-dire avec un stade IV de l'AJCC par rapport à ceux ayant un stade II.

Une valeur de SUVmax supérieure à 6 avait une valeur pronostique pour la survie sans progression à 3 ans pour les sarcomes d'Ewing (37 % vs 75 %, $p = 0,004$) et les ostéosarcomes (32 % vs 66 %, $p = 0,1$) dans une étude rétrospective incluant 77 patients avec 32 ostéosarcomes et 45 sarcomes d'Ewing, pour l'analyse univariée. La SUVmax était le seul facteur pronostique pré-thérapeutique indépendant ($p = 0,017$) par rapport à l'histologie, le taux de LDH et de phosphatases alcalines pour l'analyse multivariée [PALMERINI2017].

Sarcomes osseux

Tableau 48 : Caractéristiques des études concernant la valeur pronostique de la TEP pré-thérapeutique pour les sarcomes osseux et les sarcomes des parties molles

Référence	Type	n	BS	STS	Distribution	Age	Intervalle	TEP ou TEP-TDM	Commentaires	Indices
[COSTELLOE2009]	R	31	x		31OS	moy 27	9-65	TEP-TDM	Une SUVmax élevée avant CNA avait une valeur pronostique pour la survie sans progression ($p = 0,008$) avec un seuil de 15 g/mL ($p = 0,015$). Une valeur élevée de la TLG avant CNA était associée à une moins bonne survie globale ($p = 0,021$)	SemiQ
[GUPTA2011]	R	54	x		54SE	moy 18	na	TEP	La SUVmax avant CNA était plus élevée pour les patients métastatiques au diagnostic ($p < 0,01$)	SemiQ
[FUGLO2012]	R	21/89	x	x	14OS+7SE	moy 30	11-79	TEP-TDM	Une SUVmax élevée avant CNA, avec un seuil de 10, avait une valeur pronostique péjorative mesurée par la survie à 5 ans (81 % vs 33 %)	Analyse visuelle, SemiQ
[BYUN2013A]	R	83	x		83OS	moy 16	8-37	TEP-TDM	Le MTV avant CNA, basé sur un seuil de SUVmax de 2, avait une valeur prédictive de la présence de métastases et une valeur supérieure à 105 mL associée à une mauvaise réponse histologique avait une valeur prédictive pour la survie sans métastases	SemiQ
[SKAMENE2014]	R	55/120	x	x	39OS+16SE	na	na	TEP-TDM	La SUVmax avant CNA était un facteur pronostique indépendant pour la survie sans maladie et la survie globale. Il existait une corrélation entre la SUVmax et la survie globale ou la survie sans maladie ($p < 0,001$). Lorsque la SUVmax était supérieure à 10,3, le risque de décès était multiplié par 2,4 et le risque de progression par 2	SemiQ
[ANDERSEN2015]	R	26/92	x	x	20OS+6SE	med 33	11-79	TEP-TDM	La SUVmax avant CNA avait une valeur pronostique pour tous les patients ($p = 0,02$, HR = 3,66), ce qui n'était pas le cas avec le rapport de fixation tumeur sur bruit de fond	SemiQ
[ANDERSEN2015A]	R	26/92	x	x	20OS+6SE	med 33	11-79	TEP-TDM	La TLG avant CNA était un facteur pronostique indépendant pour la survie globale, en plus du grade histologique	SemiQ
[HWANG2016]	R	34	x		34SE	Moy 14	3-43	TEP-TDM	La SUVmax avant CNA avait une valeur pronostique pour la survie globale avec un seuil de 5,8 g/mL en analyse univariée ($p = 0,002$) et multivariée ($p = 0,003$), ainsi que l'âge ($p = 0,023$) et le stade ($p = 0,03$)	SemiQ
[PALMERINI2017]	R	77	X		32OS+45SE	med 16	3-39	TEP-TDM	Une SUVmax élevée avant CNA avait une valeur pronostique pour la survie sans événement à 3 ans avec un seuil de 6 pour les SE ($p = 0,004$) et les OS ($p = 0,1$). La SUVmax était le seul facteur pronostique indépendant avant CNA ($p = 0,017$) par rapport à l'histologie, l'âge, le genre, les LDH et les phosphatases alcalines	SemiQ

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La littérature met en évidence des résultats contradictoires, certaines études n'ont pas dissocié les résultats obtenus pour les sarcomes osseux et les sarcomes des parties molles, et aucun paramètre quantitatif évident ne semble identifié (la valeur pronostique de la SUVmax semble plus élevée que celle du rapport tumeur/bruit de fond et celle de la TLG plus élevée que celle du MTV) (niveau de preuve C).

Néanmoins, l'existence d'un lien entre l'activité et le volume métaboliques tumoraux avec la présence de métastases constituerait un argument en faveur d'un plus mauvais pronostic (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée pour l'évaluation pronostique dans le but d'orienter les traitements ultérieurs des sarcomes osseux.

4.13.6. Évaluation de la réponse thérapeutique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La prédiction de la réponse histologique à la CNA la plus précoce possible permettrait d'éviter la poursuite d'une CNA sans efficacité pour les patients qui se révéleraient de mauvais répondeurs lors de l'analyse histologique. Pour les sarcomes osseux, selon la classification de Salzer-Kuntschik (grade 1 à 3), une bonne réponse histologique en relation avec la nécrose chimio-induite est définie par la présence de moins de 10 % de cellules tumorales viables, ce qui revient à un taux de nécrose tumorale supérieur ou égal à 90 %. Cette nécrose tumorale est corrélée à la diminution de la captation tumorale de FDG, ou variation relative de l'activité métabolique entre l'examen initial pré-thérapeutique avant CNA et celui réalisé en pré-opératoire après CNA.

Dans la majorité des études, les paramètres de quantification utilisés pour évaluer la réponse métabolique tumorale, en utilisant un seuil pour différencier bons et mauvais répondeurs, étaient uniquement la SUVmax et sa variation relative mesurée avant et après CNA (correspondant au ratio SUVmax avant CNA - SUVmax après CNA / SUVmax avant CNA). D'autres paramètres de quantification que la SUVmax ont été étudiés, tels que le MTV, la TLG et le TBR (ou rapport Tumeur / Côté controlatéral sain), ainsi que leur variation relative. Il faut noter que la variation relative de la SUVmax peut présenter une grande variabilité et n'est pas toujours corrélée à la réponse histologique. Dans une analyse des études concernant la prédiction de la réponse histologique à la CNA par la TEP-TDM pour les ostéosarcomes [CALDARELLA2012], les auteurs rappelaient que la SUVmax correspond au pixel le plus actif de la lésion et ne permet pas de prendre en compte une vaste zone nécrotique qui serait associée à une faible quantité de tissu tumoral viable hypermétabolique. Ainsi, l'importance de la variation relative de la SUVmax, mesurée sur une zone réduite de la tumeur correspondant potentiellement aux cellules tumorales viables, peut ne pas

Sarcomes osseux

apparaître comme significative, malgré une importante nécrose tumorale. Cette situation conduit potentiellement à des résultats faux négatifs (mauvaise réponse métabolique malgré une bonne réponse histologique). De plus, une activité élevée de la SUVmax après thérapie pouvait aussi bien être en rapport avec la persistance de tissu tumoral viable qu'avec la présence d'une inflammation et d'une fibrose réactive correspondant à une réponse thérapeutique [JONES1996, SCHULTE1999, HAWKINS2002, IAGARU2008, GUPTA2011]. L'hypothèse de phénomènes inflammatoires induits par la chimiothérapie, en particulier avec l'ifosfamide [IAGARU2008], a été avancée pour expliquer les cas de résultats faux négatifs observés. Toutefois, la diminution de l'activité métabolique tumorale était mieux corrélée à la nécrose tumorale que la diminution de taille évaluée en IRM [HAMADA2009, DENECKE2010, BAJPAI2011, IM2012, LONDON2012, BYUN2013B] ou en TDM [PIPERKOVA2009]. Il faut rappeler que la scintigraphie osseuse n'a pas de place dans cette indication.

Paramètres de quantification

Une étude prospective a comparé la variabilité inter-observateurs des principaux paramètres de quantification, à savoir SUVmax, SUVpeak, SUVmean, SUV déterminée par segmentation automatique et TBR, dans une cohorte de 33 patients avec sarcomes de haut grade, dont 8 avec ostéosarcomes, pour lesquels des TEP-TDM étaient réalisées avant et après CNA [BENZ2008A]. La variabilité inter-observateurs était la plus faible avec la SUVmax et également la SUVpeak, considérées comme les deux paramètres les plus robustes pour mesurer l'activité métabolique tumorale.

Différences observées entre ostéosarcomes et sarcomes d'Ewing

La SUVmax mesurée sur l'examen TEP pré-thérapeutique «était plus élevée pour les ostéosarcomes que les sarcomes d'Ewing dans deux études incluant respectivement 34 et 29 patients [VOLKER2007, WALTER2011], mais cette différence n'était pas identifiée dans d'autres études incluant respectivement 33, 31 et 36 patients [HAWKINS2002, GASTON2011, KIM2011]. Dans l'une de ces deux études [VOLKER2007, WALTER2011], rétrospective, incluant 20 patients avec sarcomes osseux, dont 12 ostéosarcomes et 8 sarcomes d'Ewing, une corrélation entre la SUVmax et l'index de prolifération Ki67 était identifiée pour les sarcomes osseux ($p < 0,001$), ce qui pourrait suggérer l'hypothèse d'une prolifération plus importante pour les ostéosarcomes que les sarcomes d'Ewing pour expliquer que la SUVmax soit plus élevée pour les ostéosarcomes [WALTER2011].

Le nombre d'études dans la littérature s'intéressant à la prédiction de la réponse histologique à la CNA par la TEP-TDM est plus important dans le cadre des ostéosarcomes que des sarcomes d'Ewing. La SUVmax après CNA et sa variation relative ne permettaient pas de différencier bons et mauvais répondeurs de façon statistiquement significative pour les sarcomes d'Ewing, alors que c'était le cas pour les ostéosarcomes dans une étude prospective incluant 27 patients avec 11 ostéosarcomes et 16 sarcomes d'Ewing [DENECKE2010]. Les seuils utilisés pour cette analyse et identifiés par l'analyse des courbes ROC étaient une SUVmax après CNA de 2,8 et une variation relative de la SUVmax de 70 %. L'aire sous la courbe était optimale pour les ostéosarcomes lorsque le seuil utilisé pour la variation relative de la SUVmax était de 62 %. Une étude rétrospective incluant 31 patients avec 19 ostéosarcomes et 12 sarcomes d'Ewing a comparé les performances pour différencier bons et mauvais répondeurs à partir de plusieurs paramètres de quantification obtenus avant et après CNA,

Sarcomes osseux

avec SUVmax et SUVmean, MTV, pourcentage tumoral de la dose injectée ainsi que la variation relative de l'ensemble de ces paramètres [GASTON2011]. Il n'y avait pas de corrélation entre la variation relative de la SUVmax et la réponse histologique pour l'ensemble des sarcomes osseux, avec toutefois une valeur statistique quasiment significative pour les ostéosarcomes. La variation relative de la SUVmax était plus faible pour les ostéosarcomes que les sarcomes d'Ewing. Le MTV après CNA était plus élevé pour les ostéosarcomes que pour les sarcomes d'Ewing ($p = 0,004$). Sa variation relative était plus faible pour les ostéosarcomes que pour les sarcomes d'Ewing en cas de réponse histologique. Le seuil de diminution de la variation relative du MTV était de 50 % pour les ostéosarcomes (ou une SUVmax après CNA inférieur à 2,5) et de 90 % pour les sarcomes d'Ewing.

L'activité métabolique tumorale résiduelle après CNA était plus élevée pour les ostéosarcomes que pour les sarcomes d'Ewing [VOLKER2007], alors que la variation relative de la SUVmax était plus faible pour les ostéosarcomes après CNA [GASTON2011].

A l'inverse des résultats qui viennent d'être présentés, l'utilisation d'une diminution supérieure à 55 % de la SUVmax pour définir une réponse métabolique était performante à la fois pour les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing, dans une étude prospective incluant 33 enfants avec 18 ostéosarcomes et 15 sarcomes d'Ewing, tout en notant que la SUVmax après CNA ne correspondait pas toujours à une bonne réponse histologique, à cause de l'inflammation [HAWKINS2002].

Analyse et métá-analyse pour les ostéosarcomes (Tableau 49)

Une analyse de la littérature [CALDARELLA2012], colligeant 22 études menées entre 1996 et 2012, aboutissait à la conclusion qu'une diminution de l'activité métabolique tumorale était corrélée à la réponse histologique. Les auteurs insistaient sur les limites des critères utilisés pour quantifier l'activité métabolique tumorale dans ces 22 études, à savoir essentiellement la SUVmax avant et après CNA et sa variation relative.

La SUVmax avant CNA ne prédisait pas la réponse histologique dans 2 études prospectives incluant chacune 31 patients avec ostéosarcomes [BAJPAI2011, BYUN2015], alors que la SUVmax après CNA prédisait la réponse histologique dans 3 études incluant respectivement 70, 27 et 30 patients [CHEON2009, DENECKE2010, BYUN2014].

Une métá-analyse s'est intéressée aux études de la prédiction de la réponse histologique à la CNA par la TEP [HONGTAO2012]. La sensibilité et la spécificité poolées étaient respectivement de 73 % et 86 % lorsque le paramètre étudié était une SUVmax après CNA inférieure ou égale à 2,5, et de 69 % et 65 % lorsque le paramètre étudié était une variation relative de la SUVmax inférieure ou égale à 50 %. La SUVmax inférieure ou égale à 2,5 après CNA était plus performante pour différencier bons et mauvais répondeurs que la variation relative de la SUVmax inférieure ou égale à 50 %, avec une aire sous la courbe respectivement de 0,81 et 0,72 lors de l'analyse des courbes ROC. Ces données étaient établies à partir de 8 études menées entre 2002 et 2011, représentant un effectif maximal de 178 patients. Les critères de sélection pour cette métá-analyse étaient des études de plus de 10 patients, lorsque les TEP-TDM étaient réalisées avant et après CNA, avec correction d'atténuation et dans l'intention de prédire la réponse histologique à la CNA. La bonne réponse histologique était définie suivant la classification de Salzer-Kuntschik. Un certain nombre de limites étaient relevées

dans cette méta-analyse sur ces 8 études retenues : le nombre moyen de patients était de 25 par étude, les délais entre CNA et TEP-TDM ou TEP-TDM et chirurgie étaient très variables, le volume tumoral et les délais entre injection et acquisition des TEP-TDM n'étaient pas pris en compte dans l'analyse, alors que l'influence de ces éléments sur la précision des mesures de SUV est connue.

Résultats des études en fonction des paramètres étudiés

Le TBR ou sa variation relative ont montré une très bonne corrélation avec la nécrose tumorale, meilleure que la variation relative de la SUV, dans une étude prospective incluant 11 patients [YE2008]. Un seuil de 46 % pour la variation relative du TBR permettait de classer correctement bons et mauvais répondeurs. Dans cette étude, le TBR après CNA était prédictif de la réponse histologique, ce qui n'était pas le cas pour la SUV. Toutefois, son importante variabilité était une limite importante pour son utilisation à différencier bonne et mauvaise réponse histologique. En effet, le TBR est délimité manuellement sur 2 zones : la tumeur et le côté controlatéral, augmentant la variabilité entre les observateurs [BENZ2008A].

La valeur de SUV après CNA et sa variation relative permettaient de différencier bons et mauvais répondeurs avec des valeurs prédictives positive et négative de 100 % lorsqu'un seuil de 2,5 de la SUV était utilisé, et des valeurs prédictives positive et négative respectives de 80 et 100 % lorsqu'un seuil de 50 % de la variation relative était utilisé, dans une étude prospective incluant 11 patients [HAMADA2009]. Il n'existe pas de corrélation entre les modifications de taille en IRM et la réponse histologique.

Une SUVmax après CNA inférieure à 2,5 ou sa variation relative supérieure à 50 % étaient corrélées à la réponse histologique pour respectivement 58 % et 68 % des patients, dans une étude prospective incluant 40 patients avec ostéosarcomes des extrémités [HAWKINS2009]. Le seuil de 2,5 utilisé pour la SUVmax après CNA était associé à la survie sans progression à 4 ans (73 % vs 39 %, p = 0,021), mais ni la variation relative de la SUVmax après CNA, ni la réponse histologique n'étaient prédictives de la survie sans progression.

Plusieurs paramètres de quantification avec les SUVmax avant et après CNA, ainsi que sa variation relative, la variation relative du MRV et celle du MTV ont été évalués dans une étude prospective incluant 31 patients [CHEON2009]. Ces 5 paramètres prédisaient la réponse histologique d'après l'analyse des courbes ROC, sauf la SUVmax avant CNA. Les auteurs ont proposé un modèle pour différencier bons et mauvais répondeurs avec des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 97 % et 95 %. Celui-ci consistait à utiliser les SUVmax après CNA : lorsque la valeur était inférieure ou égale à 2 ou supérieure à 5, les patients étaient respectivement classés comme bons ou mauvais répondeurs et lorsque la valeur était comprise entre 2 et 5, la variation relative du MTV était prise en compte avec un seuil de 65 % pour classer les bons et mauvais répondeurs [CHEON2009]. Une valeur supérieure à 5 pour la SUVmax après CNA prédictive de la mauvaise réponse histologique a été confirmée dans une étude prospective incluant 26 patients [KONG2013].

Les différents paramètres de quantification de l'activité métabolique testés avant et après CNA étaient corrélés à l'importance de la nécrose tumorale, dans une étude prospective incluant 31 patients avec ostéosarcomes [BAJPAI2011]. Ces paramètres étaient la SUVmax et un paramètre dénommé Metabolic Burden (dont la détermination est assez proche de la TLG, mais en notant

Sarcomes osseux

toutefois une approximation des volumes, qui étaient assimilés à des ellipsoïdes), ainsi que leur variation relative. Dans cette étude, 82 % des patients étaient correctement identifiés comme bons ou mauvais répondeurs uniquement par la diminution relative de la SUVmax, avec la meilleure prédition de la réponse histologique en utilisant un seuil de 52 %. Dans l'analyse multivariée, la combinaison de deux paramètres de quantification, à savoir un volume supérieur à 300 mL avant CNA et une diminution relative de la SUVmax inférieure à 52 %, permettait de prédire l'absence de réponse histologique [BAJPAI2011].

Les différents paramètres de quantification de l'activité métabolique testés étaient également corrélés à l'importance de la nécrose tumorale et permettaient de différencier bons et mauvais répondeurs de façon statistiquement significative, à la différence du MRV et de sa variation relative, dans une étude prospective incluant 20 patients avec TEP-TDM réalisées avant et après CNA, dont 14 étudiés de manière prospective avec une TEP-TDM réalisée après une cure de CNA, dite intermédiaire [IM2012]. Ces paramètres étaient la SUVmax après CNA ou intermédiaire, les MTV et TLG définis pour un seuil de SUV supérieur à 2 et leur variation relative. Pour les 14 patients étudiés avec une TEP-TDM intermédiaire, les SUVmax, MTV et TLG intermédiaires, et leur variation relative, permettaient également de différencier bons et mauvais répondeurs. La meilleure précision diagnostique était obtenue avec la SUVmax après CNA, ainsi qu'avec les SUVmax, MTV et TLG intermédiaires.

Le MTV a démontré qu'il était une mesure fiable de l'activité métabolique tumorale, corrélée avec le MRV avant CNA [IM2012, BYUN2013B]. Par rapport au MRV, le MTV reflète mieux la masse tumorale [BYUN2014] et sa variation relative est mieux corrélée à la réponse histologique que celle du MRV [IM2012, BYUN2013B, BYUN2014].

Parmi les études publiées par Byun *et al.*, l'une d'entre elles [BYUN2013B] a étudié de façon prospective dans une cohorte de 27 patients, la combinaison de paramètres de quantification utilisés en TEP avec la variation relative de la SUVmax et ceux de l'IRM de diffusion avec les modifications du MRV et des valeurs moyennes des coefficients de diffusion (apparent diffusion coefficient ou ADC pour les anglo-saxons). Les auteurs confirmaient que les modifications du MRV ne permettaient pas de prédire la réponse histologique et n'étaient pas corrélées aux variations relatives de la SUVmax et des ADC. Ils proposaient de combiner la variation relative de la SUVmax avec celle des ADC pour prédire la réponse histologique, permettant d'obtenir les meilleures performances avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 83 % et 87 % pour une diminution de la SUVmax supérieure à 31 % et une augmentation des ADC supérieure à 13 %.

Les variations relatives du MTV ou de la TLG après CNA avaient une valeur prédictive indépendante pour la réponse histologique, ce qui n'était pas le cas pour les modifications du MRV, excepté une augmentation du MRV après CNA qui était corrélée à une mauvaise réponse histologique, dans une autre étude prospective incluant 30 patients réalisée par la même équipe [BYUN2014]. Après un cycle de CNA, des valeurs du MTV supérieure à 47 mL ou de la TLG supérieure à 190 g étaient associées à une mauvaise réponse histologique de façon indépendante. Le MTV et la TLG étaient établis à partir d'un seuil de la SUVmax supérieure à 2,5. La variation relative de la TLG était l'indice le plus performant pour prédire la réponse histologique, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 88 % et 85 %.

Sarcomes osseux

L'index de rétention mesuré à partir des SUVmax et SUVmoy entre les acquisitions réalisées 60 min puis 150 min après injection du FDG a été étudié, ainsi que la SUVmax mesurée avant, après CNA et sa variation relative, dans une étude prospective incluant 31 patients [BYUN2015]. Une valeur élevée de l'index de rétention indiquait une accumulation progressive du FDG entre 60 min et 150 min après injection du FDG. Avant la CNA, seul l'index de rétention mesuré à partir de la SUVmoy prédisait la réponse histologique ($p = 0,031$) ; après la CNA, la SUVmax ($p = 0,01$), ainsi que sa variation relative ($p = 0,028$) et l'index de rétention mesuré à partir de la SUVmax ($p = 0,042$) prédisaient la réponse histologique. Cet index de rétention serait le reflet du caractère agressif des tumeurs, à l'origine d'une moins bonne réponse histologique. Les seuils à utiliser pour différencier bonne et mauvaise réponse histologique avec les meilleures performances étaient mesurés par analyse ROC. Pour pallier aux manques de performances de chacun de ces 4 paramètres pris isolément (sensibilité de 58 % pour la variation relative de la SUVmax et spécificité de 58 % pour la SUVmax après CNA, l'index de rétention mesuré à partir de la SUVmax après CNA ou à partir de la SUVmoy avant CNA), les auteurs proposaient de combiner deux paramètres pour obtenir les meilleures performances de prédiction de la réponse histologique : d'une part, la SUVmax après CNA ou la variation relative de la SUVmax et d'autre part, l'index de rétention mesuré à partir de la SUVmoy avant CNA ou l'index de rétention mesuré à partir de la SUVmax après CNA.

Analyse pour les sarcomes d'Ewing

Les résultats sont contradictoires, avec pour deux études [DENECKE2010, GASTON2011], l'impossibilité de différencier bons et mauvais répondeurs à partir de la SUVmax mesurée après CNA, ainsi que sa variation relative. En revanche, la réponse métabolique définie par une SUVmax après CNA inférieure à 2,5 ou sa variation relative supérieure à 50 % étaient corrélées à la réponse histologique pour respectivement 68 % et 69 % des patients, dans une étude prospective incluant 34 patients [HAWKINS2005]. Le seuil de 2,5 utilisé pour la SUVmax après CNA était associé à la survie sans progression à 4 ans (72 % vs 27 %, $p = 0,01$), ce qui n'était pas le cas avec la variation relative de la SUVmax, en utilisant un seuil de 50 %. Dans une étude rétrospective, la variation relative de la SUVmax était corrélée au pourcentage de nécrose tumorale pour 14 patients ($p < 0,01$) [GUPTA2011].

Sarcomes osseux

Tableau 49 : Caractéristiques des études évaluant la valeur prédictive de la TEP pour la réponse histologique pour les sarcomes osseux

Référence	Type	n	Distribution	Âge	Intervalle	pedia	TEP ou TEP-TDM	Commentaires	Indices
[HAWKINS2002]	P	33	18OS+15SE	moy 13	6-19	x	TEP	La SUVmax après CNA et sa variation relative étaient corrélées à la réponse histologique	SemiQ
[HAWKINS2005]	P	34/36	36SE	moy 19	6-46		TEP	Une SUVmax après CNA inférieure à 2,5 ou sa variation relative supérieure à 50 % étaient corrélées à la réponse histologique pour respectivement 68 % et 69 % des patients	
[YE2008]	P	15	15OS	na	na		TEP	Le TBR était meilleur que la SUVmax pour prédire la réponse histologique avec un seuil inférieur à 46 % pour 8 bons répondeurs et supérieur à 49 % pour 7 mauvais répondeurs	SemiQ
[IAGARU2008]	R	14	7OS+1SE	moy 36	18-56		TEP et TEP-TDM	Le degré de nécrose après CNA était corrélé à la TEP pour 57 % des patients, avec plusieurs discordances pouvant être expliquées par l'inflammation induite par la chimiothérapie utilisant de l'ifosfamide	SemiQ
[CHEON2009]	P	70	OS	med 14	5-59		TEP	Lorsque la SUVmax était inférieure à 2 ou supérieure à 5, les patients étaient respectivement classés comme bons ou mauvais répondeurs et lorsque la valeur était comprise entre 2 et 5, la variation relative du MTV, avec un seuil de 65 %, était prise en compte pour orienter les patients en bons ou mauvais répondeurs. Les valeurs prédictives pour différencier bons et mauvais répondeurs étaient alors de 97 % et 95 %	SemiQ
[HAMADA2009]	P	11	11OS	na	na		TEP	La SUVmax après CNA était plus basse et sa variation relative était plus élevée pour les bons répondeurs que les mauvais répondeurs. Les valeurs prédictives étaient de 100 % avec une SUVmax après CNA inférieure à 2,5 pour prédire une bonne réponse histologique. Les valeurs prédictives positive et négative d'une variation relative de la SUVmax inférieure ou égale à 50 % étaient de 80 % et 100 %	SemiQ
[HAWKINS2009]	P	40	40OS	Med 15	7-31		TEP	Une SUVmax après CNA inférieure à 2,5 ou sa variation relative supérieure à 50 % étaient corrélées à la réponse histologique pour respectivement 58 % et 68 % des patients	
[DENECKE2010]	P	27	11OS+16SE	moy 14	3-18	x	TEP	La SUVmax après CNA et sa variation relative permettaient de discriminer bons et mauvais répondeurs avec OS mais pas ceux avec SE	Analyse visuelle, SemiQ
[GASTON2011]	R	31	19OS+12SE	med 25	14-62		TEP	La variation relative de la SUVmax n'était pas corrélée à la réponse histologique pour les SE ou les OS, à la différence du MTV. Une diminution de 50 % du MTV était associée à la réponse histologique pour les OS, mais pas pour les SE. Une diminution de 90 % du MTV était associée à la réponse histologique pour les SE	SemiQ
[KIM2011]	R	36	19OS+17SE	moy 9	3-19	x	TEP	La SUVmax avant CNA n'était pas différente entre les patients avec OS ou SE, alors que la SUVmax après CNA était plus élevée pour les patients avec OS. Une SUVmax après CNA inférieure à 2,5 mais surtout sa variation relative supérieure à 50 % étaient corrélées à la réponse histologique	SemiQ

Sarcomes osseux

Référence	Type	n	Distribution	Âge	Intervalle	pedia	TEP ou TEP-TDM	Commentaires	Indices
[BAJPAI2011]	P	31	31OS	med 17	5-66		TEP-TDM	La SUVmax avant CNA et sa variation relative avec un seuil de 52 % permettaient de discriminer bons et mauvais répondeurs avec OS. Un TLG avant CNA supérieur à 300mL et une diminution de SUVmax inférieure à 52 % prédisait l'absence de réponse histologique	SemiQ
[GUPTA2011]	R	54	54SE	moy 18	na		TEP	La variation relative de la SUVmax était corrélée à la réponse histologique ($p < 0,01$)	SemiQ
[IM2012]	P	20	20OS	med 15	10-25	x	TEP-TDM	SUVmax, le MTV et la TLG, ainsi que leur variation relative étaient corrélés à la réponse histologique	SemiQ
[BYUN20013B]	P	28	28OS	moy 21; med 15	14-23		TEP-TDM	La combinaison d'une variation relative de la SUVmax (< 31 %) et d'une variation relative des coefficients de diffusion (> 13 %) permettait de prédire au mieux la réponse histologique	SemiQ
[KONG2013]	P	26	26OS	moy 21	9-55		TEP	Une SUVmax avant CNA supérieure à 5 était corrélée à l'absence de réponse histologique. Une SUVmax après CNA était corrélée à la réponse histologique	Analyse visuelle, Semi-Q
[BYUN2014]	P	30	30OS	med 15	14-23		TEP-TDM	Un MTV supérieur à 47 mL ou une TLG après un cycle de CNA étaient des facteurs indépendants prédictifs de la réponse histologique	Semi-Q
[BYUN2015]	P	31	31OS	med 15	14-21		TEP-TDM	L'index de rétention (mesuré sur des acquisitions réalisées 60 min et 150 min après injection) était corrélé à la réponse histologique	SemiQ
[PALMERINI2017]	R	77	32OS+45SE	med 16	3-39		TEP-TDM	Une SUVmax avant CNA supérieure à 6 était corrélée à la réponse histologique. La SUVmax après CNA était corrélée à la réponse histologique pour les SE, mais pas pour les OS	SemiQ

Valeur pronostique de la réponse métabolique à la CNA

Les caractéristiques des études analysées sont présentées dans le Tableau 50.

Comme indiqué précédemment, dans deux études prospectives incluant respectivement 34 patients avec sarcomes d'Ewing [HAWKINS2005] et 40 patients avec ostéosarcomes [HAWKINS2009], un seuil de la SUVmax après CNA de 2,5 était associé à la survie sans progression à 4 ans dans les 2 cas ($p = 0,01$ et $p = 0,021$, respectivement), ce qui n'était pas le cas pour la variation relative de la SUVmax. Ces résultats doivent être analysés avec précaution, pour deux raisons : d'une part, le seuil de significativité statistique était obtenu pour l'ensemble des patients, qu'ils présentent ou non une maladie métastatique au diagnostic, alors que cet élément possède une valeur pronostique, et d'autre part, il n'est pas certain que l'utilisation d'un seul et même paramètre de quantification (dans ce cas, une SUVmax après CNA de 2,5) soit judicieux à la fois pour les ostéosarcomes et pour les sarcomes d'Ewing. Il faut noter que la significativité statistique disparaissait dans le groupe de 34 patients avec ostéosarcomes non métastatiques ($p = 0,34$).

La valeur pronostique sur la survie sans progression ou la survie globale de plusieurs paramètres de quantification, avec la SUVmax avant et après CNA et la TLG (mesurée en utilisant un seuil à 45 % de la SUVmax), a été étudiée dans une étude rétrospective incluant 31 patients avec ostéosarcomes [COSTELLOE2009]. Une valeur de SUVmax après CNA supérieure à 5 ($p = 0,006$) et l'augmentation de la TLG après la CNA ($p = 0,016$) étaient de mauvais pronostic pour la survie sans progression. Une valeur de SUVmax après CNA supérieure à 3,3 était de mauvais pronostic pour la survie globale ($p = 0,043$). Un taux de nécrose tumorale supérieur à 90 % était bien associé d'une part, à une meilleure survie globale et une meilleure survie sans progression ($p = 0,018$ et $p = 0,08$ respectivement) et d'autre part, à une diminution de la SUVmax. Le taux de réponse histologique était plus faible pour les patients avec SUVmax restant élevée après CNA (20 % vs 67 %, $p = 0,02$) et une réponse métabolique (définie par une variation relative de la SUVmax supérieure ou égale à 55 %) était associée à une meilleure survie sans progression à 3 ans, uniquement pour les 45 patients avec sarcomes d'Ewing (80 % vs 20 %, $p = 0,05$), ce qui n'était pas le cas pour les 32 patients avec ostéosarcomes dans une étude rétrospective incluant 77 patients [PALMERINI2017].

Tableau 50 : Caractéristiques des études concernant la valeur pronostique de la TEP post-thérapeutique pour les sarcomes osseux

Référence	Type	n	Distribution	Âge	Intervalle TEP ou TEP-TDM	Commentaires	Indices	
[HAWKINS2005]	P	36	36SE	moy 19	6-46	TEP	Une SUVmax après CNA inférieure à 2,5 était corrélée à la survie sans progression à 4 ans pour les patients avec métastase ou non	Semi-Q
[COSTELLOE2009]	R	31	31OS	moy 27	9-65	TEP-TDM	Une SUVmax élevée après CNA était associée à une moins bonne survie sans progression et une moins bonne survie globale. Une augmentation de la TLG après CNA était associée à une moins bonne survie sans progression	Semi-Q
[HAWKINS2009]	P	40	40OS	med 15	7-31	TEP	Une SUVmax après CNA inférieure à 2,2 était corrélée à la survie sans progression à 4 ans pour les patients avec métastase ou non	Semi-Q
[PALMERINI2017]	R	77	32OS+45SE	med 16	3-39	TEP-TDM	Une diminution de la SUVmax après CNA supérieure ou égale à 55% était corrélée à la survie sans événement à 3 ans pour les SE ($p = 0,05$), mais pas pour les OS. Une SUVmax élevée après CNA était corrélée à la survie sans événement à 3 ans ($p=0,02$)	Semi-Q

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La SUVmax avant CNA (reflet de l'activité métabolique tumorale) semble plus élevée pour les ostéosarcomes que les sarcomes d'Ewing. La variation relative de la SUVmax semble plus faible pour les ostéosarcomes. Les paramètres de quantification pour prédire la réponse histologique pour les ostéosarcomes et les sarcomes d'Ewing doivent être différents. Il semble que la TEP au FDG soit plus performante pour prédire la réponse histologique pour les ostéosarcomes. S'il ressort de ces études que les seuils à utiliser pour différencier bonne et mauvaise réponse histologique seraient respectivement de 2,5 pour la SUVmax après CNA et de 50 % à 55 % pour la variation relative de la SUVmax, l'utilisation de ce seul paramètre qu'est la SUVmax ne permet pas d'obtenir des performances suffisamment bonnes pour prédire la réponse histologique pour les ostéosarcomes, bien que meilleures que celles du volume tumoral mesuré en IRM (niveau de preuve B2).

Pour cette raison, d'autres paramètres de quantification ont été étudiés (MTV, TLG, index de rétention) qui prennent en compte le volume et l'activité métabolique tumorale, ainsi que sa variation au cours du temps après l'injection de FDG, et il semblerait que l'association de plusieurs paramètres permettraient d'améliorer les performances (variations relatives de la SUVmax et des ADC, variation relative du MTV ou de la TLG) (niveau de preuve C).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée pour prédire la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante des sarcomes osseux.

4.13.7. Références bibliographiques

[ANDERSEN2015] Andersen KF, Fuglo HM, Rasmussen SH, Petersen MM, Loft A. Semi-quantitative calculations of primary tumor metabolic activity using F18 FDG PET/CT as a predictor of survival in 92 patients with high-grade bone and soft tissue sarcoma. Medicine 2015;94(28):e1142.

[ANDERSEN2015A] Andersen KF, Fuglo HM, Rasmussen SH, Petersen MM, Loft A. Volume-based F18 FDG PET/CT imaging markers provide supplemental prognostic information to histologic grading in patients with high-grade bone and soft tissue sarcoma. Medicine 2015;94(51):e2319.

[BAJPAI2011] Bajpai J, Kumar R, Sreenivas V, Sharma MC, Khan SA, Rastogi S, Malhotra A, Gamnagatti S, Kumar R, Safaya R, Bakhshi S. Prediction of chemotherapy response by PET-CT in osteosarcoma: correlation with histologic necrosis. J Pediatr Hematol Oncol 2011;33(7):e271-8.

[BENZ2008A] Benz MR, Evilevitch V, Allen-Auerbach MS, Eilber FC, Phelps ME, Czernin J, Weber WA. Treatment monitoring by 18F-FDG PET/CT in patients with sarcomas: interobserver variability of quantitative parameters in treatment-induced changes in histopathologically responding and nonresponding tumors. J Nucl Med 2008;49(7):1038-46.

[BYUN2013] Byun BH, Kong CB, Lim I, Kim BI, Choi CW, Song WS, Cho WH, Jeon DG, Koh JS, Lee SY, Lim SM. Comparison of (18)F-FDG PET/CT and (99 m)Tc-MDP bone scintigraphy for detection of bone metastasis in osteosarcoma. Skeletal Radiol 2013;42(12):1673-81.

[BYUN2013A] Byun BH, Kong CB, Park J, Seo Y, Lim I, Choi CW, Cho WH, Jeon DG, Koh JS, Lee SY, Lim SM. Initial metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT can predict the outcome of osteosarcoma of the extremities. J Nucl Med 2013;54(10):1725-32.

Sarcomes osseux

[BYUN2013B] Byun BH, Kong CB, Lim I, Choi CW, Song WS, Cho WH, Jeon DG, Koh JS, Lee SY, Lim SM. Combination of 18F-FDG PET/CT and diffusion-weighted MR imaging as a predictor of histologic response to neoadjuvant chemotherapy: preliminary results in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2013;54(7):1053-9.

[BYUN2014] Byun BH, Kong CB, Lim I, Kim BI, Choi CW, Song WS, Cho WH, Jeon DG, Koh JS, Lee SY, Lim SM. Early response monitoring to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma using sequential 18F-FDG PET/CT and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(8):1553-62.

[BYUN2015] Byun BH, Kim SH, Lim SM, Lim I, Kong CB, Song WS, Cho WH, Jeon DG, Lee SY, Koh JS, Chung SK. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma using dual-phase 18F-FDG PET/CT. *Eur Radiol* 2015;25:2015-24.

[CALDARELLA2012] Caldarella C, Salsano M, Isgrò MA, Treglia G. The role of Fluorine-18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in assessing the response to neoadjuvant treatments in patients with osteosarcoma. *Int J Mol Imaging* 2012;2012:870301.

[CHANG2015] Chang KJ, Kong CB, Cho WH, Jeon DG, Lee SY, Lim I, Lim SM. Usefulness of increased 18F-FDG uptake for detecting local recurrence in patients with extremity osteosarcoma treated with surgical resection and endoprosthetic replacement. *Skeletal Radiol* 2015;44(4):529-37.

[CHAREST2009] Charest M, Hickeson M, Lisbona R, Novales-Diaz JA, Derbekyan V, Turcotte RE. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(12):1944-51.

[CHEON2009] Cheon GJ, Kim MS, Lee JA, Lee SY, Cho WH, Song WS, Koh JS, Yoo JY, Oh DH, Shin DS, Jeon DG. Prediction model of chemotherapy response in osteosarcoma by 18F-FDG PET and MRI. *J Nucl Med* 2009;50(9):1435-40.

[CISTARO2012] Cistaro A, Lopci E, Gastaldo L, Fania P, Brach Del PA, Fagioli F. The role of 18F-FDG PET/CT in the metabolic characterization of lung nodules in pediatric patients with bone sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7):1206-10.

[COSTELLOE2009] Costelloe M, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, Raymond AK, Lewis VO, Anderson PM, Bassett RL Jr, Harrell RK, Marom EM. 18F FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2009;50(3):340-7.

[DENECKE2010] Denecke T, Hundsdorfer P, Misch D, Steffen IG, Schonberger S, Furth C, Plotkin M, Ruf J, Hautzel H, Stover B, Kluge R, Bierbach U, Otto S, Beck JF, Franzius C, Henze G, Amthauer H. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(10):1842-53.

[FRANZIUS2000] Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27(9):1305-11.

[FRANZIUS2001] Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, Rummeny EJ, Bielack S, Jürgens H, Schober O. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001;12(4):479-86.

[FUGLO2012] Fuglo HM, Jorgensen SM, Loft A, Hovgaard D, Petersen MM. The diagnostic and prognostic value of 18F-FDG PET/CT in the initial assessment of high-grade bone and soft tissue sarcoma. A retrospective study of 89 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39(9):1416-24.

[GASTON2011] Gaston LL, Di Bella C, Slavin J, Hicks RJ, Choong PF. 18F-FDG PET response to neoadjuvant chemotherapy for Ewing sarcoma and osteosarcoma are different. *Skeletal Radiol* 2011;40(8):1007-15.

[GERTH2007] Gerth HU, Juergens KU, Dirksen U, Gerss J, Schober O, Franzius C. Significant benefit of multimodal imaging: PET/CT compared with PET alone in staging and follow-up of patients with Ewing tumors. *J Nucl Med* 2007;48(12):1932-9.

[GUPTA2011] Gupta K, Pawaskar A, Basu S, Rajan MG, Asopa RV, Arora B, Nair N, Banavali S. Potential role of FDG PET imaging in predicting metastatic potential and assessment of therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in Ewing sarcoma family of tumors. *Clin Nucl Med* 2011;36(11):973-7.

[GYORKE2006] Györke T, Zajic T, Lange A, Schafer O, Moser E, Mako E, Brink I. Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. *Nuclear Medicine Communications* 2006;27(1):17-24.

Sarcomes osseux

[HAMADA2009] Hamada K, Tomita Y, Inoue A, Fujimoto T, Hashimoto N, Myoui A, Yoshikawa H, Hatazawa J. Evaluation of chemotherapy response in osteosarcoma with FDG-PET. Annals of Nuclear Medicine 2009;23(1):89-95.

[HAWKINS2002] Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU 3rd, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography. Cancer 2002;94(12):3277-84.

[HAWKINS2005] Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, Rajendran JG, Vernon CB, Conrad EU, III, Eary JF. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. J Clin Oncol 2005;23(34):8828-34.

[HAWKINS2009] Hawkins DS, Conrad EU, Butrynski JE, Schuetze SM, Eary JF. [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography response is associated with outcome for extremity osteosarcoma in children and young adults. Cancer 2009;115(15):3519-25.

[HONGTAO2012] Hongtao L, Hui Z, Bingshu W, Xiaojin W, Zhiyu W, Shuier Z, Aina H, Yuanjue S, Dalu M, Zan S, Yang Y. 18F-FDG positron emission tomography for the assessment of histological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcomas: a meta-analysis. Surg Oncol 2012;21(4):e165-70.

[HWANG2016] Hwang JP, Lim I, Kong CB, Jeon DG, Byun BH, Kim BI, Choi CW, Lim SM. Prognostic value of SUVmax Measured by pretreatment Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Ewing sarcoma. PLoS One. 2016;11(4):e0153281.

[IAGARU2006] Iagaru A, Quon A, McDougall IR, Gambhir SS. F-18 FDG PET/CT evaluation of osseous and soft tissue sarcomas. Clin Nucl Med 2006;31(12):754-60.

[IAGARU2008] Iagaru A, Masamed R, Chawla SP, Menendez LR, Fedenko A, Conti PS. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas. Clin Nucl Med 2008;33(1):8-13.

[IM2012] Im HJ, Kim TS, Park SY, Min HS, Kim JH, Kang HG, Park SE, Kwon MM, Yoon JH, Park HJ, Kim SK, Park BK. Prediction of tumour necrosis fractions using metabolic and volumetric 18F-FDG PET/CT indices, after one course and at the completion of neoadjuvant chemotherapy, in children and young adults with osteosarcoma. Eur Mol Imag 2012;39(1):39-49.

[JONES1996] Jones DN, McCowage GB, Sostman HD, Brizel DM, Layfield L, Charles HC, Dewhirst MW, Prescott DM, Friedman HS, Harrelson JM, Scully SP, Coleman RE. Monitoring of neoadjuvant therapy response of soft-tissue and musculoskeletal sarcoma using Fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 1996;37(9):1438-44.

[KIM2011] Kim DH, Kim SY, Lee HJ, Song BS, Kim DH, Cho JB, Lim JS, Lee JA. Assessment of chemotherapy response using FDG-PET in pediatric bone tumors: a single institution experience. Cancer Res Treat 2011;43(3):170-5.

[KNEISL2006] Kneisl JS, Patt JC, Johnson JC, Zuger JH. Is PET useful in detecting occult nonpulmonary metastases in pediatric bone sarcomas? Clin Orthop Relat Res 2006;450:101-4.

[KONG2013] Kong CB, Byun BH, Lim I, Choi CW, Lim SM, Song WS, Cho WH, Jeon DG, Koh JS, Yoo JY, Lee SY. 18F-FDG PET SUVmax as an indicator of histopathologic response after neoadjuvant chemotherapy in extremity osteosarcoma. Eur J Nucl Med Mol Imag 2013;40(5):728-36.

[LIU2015] Liu F, Zhang Q, Zhu D, Li Z, Li J, Wang B, Zhou D, Dong J. Performance of positron emission tomography and positron emission tomography positron/computed tomography using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose for the diagnosis, staging and recurrence assessment of bone sarcoma. Medicine 2015;94(36):e1462.

[LONDON2012] London K, Stege C, Cross S. 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. Pediatr Radiol 2012;42(4): 418-430.

[NEWMAN2013] Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing Sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2013;60(7):1113-7.

Sarcomes osseux

[PALMERINI2017] Palmerini E, Colangeli M, Nanni C, Fanti S, Marchesi E, Paioli A, Picci P, Cambioli S, Donati D, Cevolani L, De Paolis M, Gambarotti M, Ferrari S. The role of FDG PET/CT in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for localized bone sarcomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(2):215-223.

[PIPERKOVA2009] Piperkova E, Mikhaeil M, Mousavi A, Libes R, Viejo-Rullan F, Lin H, Rosen G, Abdel-Dayem H. Impact of PET and CT in PET/CT studies for staging and evaluating treatment response in bone and soft tissue sarcomas. Clin Nucl Med 2009;34(3):146–50.

[QUARTUCCIO2013] Quartuccio N, Treglia G, Salsano M, Mattoli MV, Muoio B, Piccardo A, Lopci E, Cistaro A. The role of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in staging and restaging of patients with osteosarcoma. Radiol Oncol 2013;47(2):97-102.

[QUARTUCCIO2015] Quartuccio N, Fox J, Kuk D, Wexler LH, Baldari S, Cistaro A, Schoder H. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT vs conventional imaging for initial staging and follow-up. Am J Roentgenol 2015;204(1):153-60.

[SCHULTE1999] Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P, Kotzerke J, Guhlmann A, Delling G, Reske SN. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. J Nucl Med 1999;40(10):1637-43.

[SHARMA2013] Sharma P, Khangembam BC, Suman KCS, Singh H, Rastogi S, Khan SA, Bakhshi S, Thulkar S, Bal C, Malhotra A, Kumar R. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detecting recurrence in patients with primary skeletal Ewing sarcoma. Eur J Nucl Med Mol Imag 2013;40(7):1036-43.

[SKAMENE2014] Skamene SR, Rakheja R, Dalhstrom KR, Roberge D, Nahal A, Charest M, Turcotte R, Hickeson M, Freeman C. Metabolic activity measured on PET/CT correlates with clinical outcomes in patients with limb and girdle sarcomas. J Surg Oncol 2014;109(5):410-4.

[TATEISHI2007] Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Kim EE. Bone and soft-tissue sarcoma: preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. Radiology 2007;245(3):839-47.

[TATEISHI2007A] Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, Sakurada A, Terauchi T, Arai Y, Imai Y, Kim EE. Accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas. J Pediatr Hematol Oncol 2007;29(9):608-12.

[TREGLIA2012] Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. Skeletal Radiol 2012;41(3):249-56.

[ULANER2014] Ulaner GA, Magnan H, Healey JH, Weber WA, Meyers PA. Is methylene diphosphonate bone scan necessary for initial staging of Ewing sarcoma if 18F-FDG PET/CT is performed? Am J Roentgenol 2014;202(4):859-67.

[VOLKER2007] Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, Ruf J, Furth C, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Amthauer H. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. J Clin Oncol 2007;25(34):5435-41.

[WALTER2011] Walter F, Federman N, Apichairuk W, Nelson S, Phelps ME, Allen-Auerbach M, Walter MA, Czernin J. 18F-fluorodeoxyglucose uptake of bone and soft tissue sarcomas in pediatric patients. Pediatr Hematol Oncol 2011;28(7):579-87.

[WALTER2012] Walter F, Czernin J, Hall T, Allen-Auerbach M, Walter MA, Dunkelmann S, Federman N. Is there a need for dedicated bone imaging in addition to 18F-FDG PET/CT imaging in pediatric sarcoma patients? J Pediatr Hematol Oncol 2012;34(2):131-6.

[YE2008] Ye Z, Zhu J, Tian M, Zhang H, Zhan H, Zhao C, Yang D, Li W, Lin N. Response of osteogenic sarcoma to neoadjuvant therapy: evaluated by 18F-FDG-PET. Ann Nucl Med 2008;22(6):475-80.

4.14. Lymphomes

4.14.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Docteur Caroline Bodet-Milin (médecin nucléaire, CHU de Nantes, Nantes), le Professeur Emmanuel Itti (médecin nucléaire, CHU Henri Mondor, Créteil) et le Docteur Olivier Casasnovas (hématologue, CHU Le Bocage, Dijon).

4.14.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (OVID), sur la période 2011-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

La sélection bibliographique complémentaire a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® sans restriction sur la période, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Enfin, une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée à partir de sites d'émetteurs internationaux de recommandations et de bases de données, et dont la liste est fournie en Annexe également.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte (n > 20)

Pathologie concernée : lymphomes

Technique concernée : TEP au 18-FDG ou à la 18F-Fluorothymidine ou à la 11C-Methionine, éventuellement en comparaison à d'autres techniques

Étapes du parcours de soins concernées : bilan initial, évaluation thérapeutique intermédiaire, évaluation thérapeutique finale, surveillance et suivi post-thérapeutique

Types d'études retenus : méta-analyses et études prospectives ou rétrospectives bien conduites, analyses de la littérature, recommandation de sociétés savantes ; exclusion des rapports de cas ou des cohortes de faible effectif

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), pertinence diagnostique ou comparaison de courbes ROC, pourcentage de détection tumorale, valeur pronostique sur la survie

Lymphomes

❖ Résultats de la sélection bibliographique

Parmi les 294 références issues de l'équation de recherche bibliographique, les études portant sur les populations pédiatriques (18 études) ainsi que celles portant sur d'autres radiopharmaceutiques que le FDG (9 études) ont été exclues.

Afin d'argumenter le propos, 52 références antérieures à la période 2011-2017 ont également été ajoutées.

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 140 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.14.3. Bilan d'extension initial et bilan d'une récidive

❖ Synthèse des données de la littérature

Une synthèse de la littérature réalisée à l'occasion de la 12^{ème} conférence internationale sur les lymphomes malins à Lugano confirme que la plupart des lymphomes est avide de FDG et que cette avidité pour le FDG est > 90 % dans le LH, le LBDGC et le lymphome folliculaire (LF), types histologiques qui représentent 70 % de l'ensemble des lymphomes (Tableau 51) [BARRINGTON2014]. Ces résultats sont concordants avec ceux publiés dans le Journal of Nuclear medicine en 2010 à partir d'une étude portant sur 766 patients et qui évaluait également l'avidité du FDG en fonction du type histologique de lymphomes. Dans ce travail, l'avidité du FDG était de 100 % (n = 233) pour le LH, de 97 % pour le LBDGC (216/222) et de 95 % pour le LF (133/140). L'avidité du FDG pour les autres types de lymphomes était également étudiée mais au sein de populations plus limitées [WEILERSAGIE2010].

Tableau 51 : Avidité pour le FDG selon le type de lymphome

Histologie	Taux d'avidité (%)
Lymphomes agressifs	
B Diffus à grandes cellules	97-100
Burkitt	100
Anaplasique à grandes cellules	94-100
Cellules du manteau	100
T/NK*	83-100
T périphérique	86-98
Lymphomes indolents	
Folliculaire	91-100
Zone marginale (nodal)	100
Zone marginale (extra-nodal)	53-67
MALT**	54-81
Lymphocytique	47-83
Lymphome de Hodgkin	
	97-100

Tableau adapté de [BARRINGTON2014] totalisant 2060 patients; seules les histologies dont plus de 20 cas ont été publiés, sont rapportées ici.

*NK = Natural Killer, ** MALT = Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

Le Tableau 52, inspiré de celui issu des recommandations de Barrington *et al.*, publiées en 2014, et actualisé, montre l'impact de la TEP sur la stadification initiale et la re-stadification des lymphomes et sur la prise en charge thérapeutique. Selon les résultats d'une vingtaine d'études publiées depuis le début des années 2000 incluant essentiellement des LH, LBDGC et LF, la réalisation d'une TEP au diagnostic modifiait le stade de la maladie dans 15 % à 40 % des cas selon les études et la décision

Lymphomes

thérapeutique dans 3 % à 25 % des cas [BARRINGTON2014]. Très récemment, le travail de Metser *et al.* incluant 142 patients porteurs de LF a montré que la TEP permettait de voir plus de lésions ganglionnaires et extra-ganglionnaires que la TDM. Dans cette étude, l'impact de la TEP sur la décision thérapeutique était surtout marqué chez les patients avec des stades limités : 24 % des patients avec un stade à priori limité (stade I/II) étaient classés en stade III/IV sur les données de la TEP ($p < 0,0001$) [METSER2017].

Pour la détection des atteintes ostéo-médullaires, plusieurs séries rétrospectives ont montré que des fixations focales intenses ostéo-médullaires étaient hautement suspectes de dissémination et permettaient de se passer de la BOM systématique lors du bilan initial des LH et LBDGC [PAKOS2005, ADAMS2014, BERTHET2013, KHAN2013, RICHARDSON2012, CHEN2011]. Une méta-analyse portant sur 9 études publiée en 2014 et incluant 955 patients porteurs de LH a démontré que les valeurs poolées de sensibilité et spécificité de la TEP au FDG pour le diagnostic d'infiltration ostéo-médullaire étaient respectivement de 96,9 % et 99,7 % [ADAMS2014]. Le taux global de TEP au FDG faussement négative (TEP négative et BOM positive) était de 1,1 %. Cette étude jugée de qualité élevée malgré les biais engendrés par la méta-analyse (variabilité des méthodologies, stades de maladie différents et gold standards non uniformes) concluait que la TEP au FDG était une méthode pertinente pour évaluer l'envahissement ostéo-médullaire et pouvait remplacer la biopsie chez les patients porteurs de maladie de Hodgkin nouvellement diagnostiquée. Plus récemment, Zwarthoed *et al.* ont évalué la pertinence de la BOM de façon rétrospective chez 180 patients porteurs de LH dans des formes localisées défavorables ou des formes avancées, inclus dans deux études. Ils ont confirmé dans cette étude les performances de la TEP au FDG pour le diagnostic des infiltrations ostéo-médullaires, à condition de ne retenir que les atteintes focalisées, avec une bonne reproductibilité inter-individuelle. De plus dans cette étude, une TEP positive (lésion focale) sur le squelette au diagnostic était un facteur pronostique péjoratif sur la survie sans progression [ZWARTHOED2017].

Pour le LBDGC, une méta-analyse incluant 7 études et 654 patients, également publiée par Adams *et al.* en 2014, attribuait à la TEP des valeurs respectives de sensibilité et spécificité poolées de 88,7 % et 99,8 %. Sur l'ensemble des études, le taux de faux négatifs de la TEP au FDG (TEP négative et BOM positive) était de 3,1 % sans impact thérapeutique car les patients faussement négatifs étaient des patients avec un score pronostique clinicobiologique défavorable et/ou pour lesquels la BOM positive ne modifiait pas le stade de la maladie [ADAMS2014A]. En revanche, dans 12,5 % des cas, la TEP au FDG était positive alors que la BOM était négative. Les auteurs concluaient que la TEP au FDG était performante pour la détection de l'infiltration ostéo-médullaire des patients porteurs de LBDGC nouvellement diagnostiqués, permettant de surseoir à la réalisation systématique de la BOM. Ils soulignaient néanmoins qu'une TEP au FDG négative ne permettait pas d'exclure formellement l'hypothèse d'une infiltration ostéo-médullaire, notamment d'une éventuelle lymphopathie de bas grade sous-jacente.

Enfin, récemment, Ujjani *et al.* ont évalué rétrospectivement la pertinence de la TEP au FDG pour la détection de l'envahissement ostéo-médullaire chez 149 patients porteurs de LBDGC, de LH ou de LF avec des sensibilités et spécificités respectives de 75 % et 92 % pour le LBDGC, 100 % et 74 % pour le LH et seulement 67 % et 85 % pour le diagnostic initial des LF [UJJANI2016].

Lymphomes

Les données publiées sur la pertinence de la TEP au FDG pour le diagnostic des lymphomes primitifs du système nerveux central sont faibles du fait de la rareté de cette entité. Dans une méta-analyse récente incluant 129 patients porteurs de lymphomes cérébraux primitifs issus de 8 études, les valeurs poolées de sensibilité et de spécificité de la TEP au FDG pour la détection des lésions cérébrales étaient de 88 % and 86 % respectivement [ZOU2017]. Malgré ces excellents résultats, l'IRM cérébrale restait l'examen recommandé en première intention pour l'évaluation initiale des lymphomes du système nerveux central. En effet l'insuffisance des données publiées associée à la fixation physiologique du traceur sur le cerveau, au faible volume de certaines tumeurs, à l'existence d'atteintes leptomeningées parfois diffuses sont autant de limites possibles à la TEP au FDG. De plus, l'IRM est indispensable pour caractériser la tumeur, et notamment la différencier des autres atteintes tumorales du système nerveux central, déterminer son extension anatomique en vue d'un prélèvement histologique. Certaines études anciennes avaient néanmoins suggéré l'intérêt potentiel de la TEP au FDG pour distinguer un lymphome cérébral d'autres tumeurs cérébrales [KOSAKA2008, PALMEDO2006]. Une étude rétrospective de Makino *et al.* a même montré que, lorsque l'IRM ne pouvait différencier un lymphome cérébral d'un gliome de haut grade, l'utilisation de la TEP au FDG avec mesure de la SUVmax tumorale pouvait améliorer la précision du diagnostic par rapport à l'IRM conventionnelle [MAKINO2011].

En 2005, Shoder *et al.* ont démontré dans une étude rétrospective portant sur 97 patients que l'intensité de fixation des lymphomes agressifs était plus intense que celle obtenue dans les lymphomes indolents, faisant suggérer que la quantification de la fixation du FDG permettait de distinguer les lymphomes agressifs ($SUV_{max} > 10$) des lymphomes indolents ($SUV_{max} < 10$) [SCHODER2005]. Ces données étaient également retrouvées en 2008 par Bodet-Milin *et al.* puis Noy *et al.*, qui ont démontré la pertinence de la TEP au FDG pour guider la biopsie dans les zones de fixation les plus intenses lors de la recherche d'une transformation agressive d'un lymphome indolent [NOY2009, BODETMILIN2008].

Dans un souci constant d'améliorer la survie des patients traités pour LH ou LNH, plusieurs études ont cherché à identifier des marqueurs pronostiques métaboliques dès le bilan initial afin d'identifier précocement les patients à risque d'évolution défavorable. Chihara *et al.* et Gallichio *et al.* ont démontré la pertinence pronostique de la SUVmax sur la survie de LBDGC. Pour Chihara *et al.*, la PFS et l'OS à 3 ans tendaient à être plus courts chez les patients dont la SUVmax de la lésion la plus fixante au diagnostic était supérieure à 30 ($p = 0,06$ et $p = 0,03$ respectivement). Pour Gallichio *et al.*, la SUVmax au diagnostic initial était le seul facteur pronostique sur la survie sans événements chez 52 patients porteurs de LBDGC. De plus, il existait une corrélation entre la valeur de SUVmax de la lésion la plus fixante et le score pronostique IPI. Plusieurs publications récentes ont également montré que la détermination de la charge tumorale globale grâce au volume métabolique tumoral total (VMT) semblait également apporter une valeur ajoutée en tant que marqueur pronostique indépendant [SONG2012, SONG2012A, SASANELLI2014, XIE2016, ESFAHANI2013, ADAMS2015, XIE2015, SONG2016, SONG2012B, KANOUN2014, MEIGNAN2016, COTTEREAU2016, KIM2013].

Lymphomes

Tableau 52 : FDG au TEP au FDG et stadification initiale et re-stadification des lymphomes

Références	Nombre de patients	Type histologique	Augmentation du stade (%)	Diminution du stade (%)	Modifications thérapeutique (%)	Type d'étude	Niveau de preuve
[BANGERTER1998]	44	LH	12	2	14	rétrospective	C
[PARTRIDGE2000]	44	LH	41	7	25	rétrospective	C
[JERUSALEM2001]	33	LH	10	10	3	rétrospective	C
[WEIHRAUCH2002]	22	LH	18	0	5	rétrospective	C
[MUNKER2004]	73	LH	29	3	NS	rétrospective	B
[BUCHMANN2001]	52	LH (n = 27), LNH (n = 25)	8	0	8	rétrospective	C
[WIRTH2002]	50	LH (n = 19), LNH (n = 31)	14	0	18	rétrospective	C
[RAANANI2006]	103	LH (n = 32), LNH (n = 68)	31	1	25	rétrospective	B
[RIGACCI2007]	186	LH	14	1	6	prospective	B
[PODOLOFF2007]	-	TEP au FDG indiquée pour la stadification des lymphomes, comme examen de référence pour le suivi (LBDGC, LH) et pour détecter une atteinte extra-ganglionnaire ou une transformation (LBDGC, LH, LF)					recommandations B
[ELSTROM2008]	87	LH (n = 37), LNH (n = 50)	13	0	3	rétrospective	B
[PELOSI2008]	65	LH (n = 30), LNH (n = 35)	11	5	8		
[KWEET2008]	1 160	TEP-TDM plus performante que TEP seule ou TDM seule pour la stadification/re-stadification					Revue systématique A
[PAPAJIK2011]	122	LNH					
[CHESON2014]	-	TEP-TDM au FDG intégrée formellement dans le bilan initial standard de tous les lymphomes avides pour ce traceur					recommandations A
[KARAM2006]	17	LF	41	0	29	rétrospective	C
[JANIKOVA2008]	82	LF	NS	NS	18	rétrospective	B
[WIRTH2008]	42	LF stades I-II	29	0	45	rétrospective	C
[NGEOW2009]	122	LH (n = 21), LNH (n = 101)	17	0	N/A	prospective	B
[LEDORTZ2010]	45	LF	8	0	18	rétrospective	B
[LUMINARI2013]	142	LF	11	1	NS	rétrospective	B
[METSER2017]	197	LF	23,9	5,1	NS	prospective	A
[ADAMS2017]	349	LF	18,7		NS	Méta-analyse	A
[WEILERSAGIE2010]	766	Toutes histologies	Revue exhaustive du taux de fixation du FDG selon l'histologie				

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au bilan initial des lymphomes avides de FDG permet d'une part de mieux évaluer l'extension de la maladie, et d'autre part, de faciliter l'évaluation de la réponse thérapeutique.

L'évaluation par TEP au FDG présente une sensibilité et une spécificité de plus de 95 % dans les LH, LBDGC et LF, supérieures à celles de la TDM seule, permettant des modifications du stade dans 20 % à 30 % des cas, avec un impact thérapeutique majeur sur les stades I/II engendrant des modifications de prise en charge thérapeutique dans environ 15 % des cas (niveau de preuve A).

Des fixations focales intenses au niveau ostéo-médullaire sont hautement suspectes de dissémination et permettent de se passer de la BOM dans le LH et dans le LBDGC. Une fixation ostéo-médullaire diffuse sans lésion focale fait évoquer une hyperplasie réactionnelle dans le LH ou dans le LBDGC avec un syndrome inflammatoire important. Dans le LBDGC, une BOM reste néanmoins potentiellement indiquée en cas de TEP au FDG normale (notamment si une lymphopathie de bas grade est suspectée et que le résultat de la BOM peut induire une modification de prise en charge thérapeutique). Dans le LF, la BOM reste indiquée à chaque fois que sa positivité peut induire une modification de la prise en charge thérapeutique (niveau de preuve A). L'IRM constitue l'examen de

Lymphomes

référence pour le bilan des lymphomes primitifs du système nerveux central (niveau de preuve A). La captation du FDG est plus élevée dans les lymphomes agressifs qu'indolents, et la TEP au FDG permet de cibler la biopsie chez les patients porteurs de lymphomes indolents présentant une suspicion de transformation (niveau de preuve B1). Parmi différents marqueurs pronostiques métaboliques, la détermination de la charge tumorale globale grâce au volume métabolique tumoral total (TMTV) semble apporter une valeur ajoutée en tant que marqueur pronostique indépendant mais la variabilité des méthodes de segmentation des volumes, des seuils utilisés et des populations de patients ne permet pas encore de valider définitivement son utilisation en routine clinique (niveau de preuve C).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée au bilan initial des LF, LH et LBDGC et autres lymphomes avides de FDG.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan d'extension ostéo-médullaire des LH et des LBDGC et permet de surseoir, dans la grande majorité des cas, à la réalisation systématique de la BOM.

La TEP au FDG est recommandée pour guider la biopsie en cas de signes cliniques, biologiques ou radiologiques faisant suspecter une transformation agressive d'une lymphopathie indolente.

4.14.4. Évaluation de la réponse thérapeutique en évaluation intermédiaire

❖ Synthèse des données de la littérature

De nombreuses publications, basées sur différents critères d'évaluation ont montré l'intérêt pronostique de la TEP au FDG intermédiaire (iTep) et son intérêt comme marqueur de substitution de chimiosensibilité dans le LH et le LBDGC. En revanche, deux études ont évalué l'intérêt de l'iTEP dans le LF, avec des résultats discordants (Tableau 53).

Lymphomes

Tableau 53 : Valeurs pronostiques de la TEP précoce

étude	n	Temps d'imagerie	Suivi médian	TEP (-)	TEP(+)	traitement	Type d'étude	Grade
[JERUSALEM2000]	28 LNH (16 LBDGC)	2-5 cures	17,5 mois	2 y PFS 62 %	2 y PFS 0 %	0 % ritux	prospective	B
[SPAEPEN2002]	70 LNH (47 LBDGC)	3-4 cures	36,3 mois	2 y PFS 85 %	2 y PFS 4 %	0 % ritux	prospective	A
[MIKHAEEL2005]	121 LNH (75 LBDGC)	2-3 cures	24,4 mois	5 y PFS = 87 %	5 y PFS = 34 %	20 % ritux	rétrospective	B
[HAIOUN2005]	90 LNH (85 LBDGC)	2 cures	24 mois	2 y EFS = 82 %	2 y EFS = 43 %	41 % ritux	prospective	A
[DUPUIS2009]	103 LBDGC	4 cycles	53 mois	5 y EFS = 80 %	5 y EFS = 36 %	49 % ritux	prospective	A
[YANG2011]	161 LBDGC	3-4 cycles	30,8 mois	3 y PFS = 86 %	3 y PFS = 29 %	100 % ritux	prospective	A
[SAFAR2012]	112 LBDGC	2 cures	38 mois	3 y PFS = 84 % (77 % avec ΔSUV, n = 85)	3 y PFS = 47 % (38 % avec ΔSUV, n = 85)	100 % ritux	rétrospective	B
[ITTI2013]	114 LBDGC	2 cures	39 mois	3 y PFS = 81 % (79 % avec ΔSUV)	3 y PFS = 59 % (44 % avec ΔSUV)	100 % ritux	rétrospective	A (international validation study)
[NOLS2014]	73 LBDGC	3-4 cures	28,8 mois	PFS = 84 % (78 % avec ΔSUV)	PFS = 47 % (50 % avec ΔSUV)	? % ritux	rétrospective	B
[MAMOT2015]	138 LBDGC	2 cures	≥ 24 mois	2 y EFS = 74 %	2 y EFS = 48 %	100 % ritux	prospective	A
[HUTCHINGS2005]	85 LH	2-3 cures	40,2 mois	5 y PFS = 92 %	5 y PFS = 39 %	ABVD	rétrospective	B
[KOSTAKOGLU 2006]	47 lymphomes (24 LBDGC, 23 LH)	1 cure	28 mois	2 y PFS = 100 %	2 y PFS 13 %	ABVD	rétrospective	B
[GALLAMINI2007]	260 LH	2 cures	26,3 mois	2 y PFS = 96 %	2 y PFS = 13 %	ABVD	rétrospective	B
[CERCI2010]	104 LH	2 cures	36 mois	3 y EFS = 91 %	3 y EFS = 53 %	ABVD	prospective	B
[LEROUX2011]	90 LH	4 cures	49 mois	2 y PFS = 95 %	2 y PFS = 16 %	ABVD	prospective	A
[STRAUS2011]	99 LH	2 cures	39,6 mois	2 y PFS = 88 %	2 y PFS = 54 %	AVG	prospective	A
[ZINZANI2011B]	304 LH	2 cures	31 mois	9 y PFS = 92 %	9 y PFS = 27 %	ABVD	rétrospective	B
[MARKOVA2012]	69 LH	4 cures	55 mois	4 y PFS = 96 %	4 y PFS = 78 %	BEACOPP	rétrospective	B
[BIGGI2013]	260 LH	2 cures	37 mois	3 y FFS = 95 %	3 y FFS = 28 %	ABVD	rétrospective	A (international validation study)
[OKI2014]	229 LH	2-3 cures	45 mois	3 y PFS: 95,9 % (formes limitées), 83,3 % (formes limitées, bulky), 71,0 % (formes avancées)	3 y PFS: 76,9 % (formes limitées), 20,0 % (formes limitées, bulky), 44,4 % (formes avancées)	ABVD	N/A	B
[ROSSI2014]	59 LH	2 cures	50 mois	4 y PFS = 81 % (82 % avec ΔSUV)	4 y PFS = 45 % (30 % avec ΔSUV)	Contenant une anthracycline	rétrospective	B
[DUPUIS2012]	121 LF	4 cures	23 mois	2 y PFS = 86 %	2 y PFS = 61 %	R-CHOP	prospective	A
[LU2014]	57 LF	3 cures	42 mois	3 y PFS = 78 mois	3 y PFS = 51 mois (p = 0.35)		rétrospective	B

Les iTEP doivent être réalisées (après deux et/ou quatre cures) selon les recommandations IHP de 2007 [JUWEID2006] à distance de la dernière cure (entre j 17 et j 21 pour des cycles de 21 jours et entre j 10 et j 14 pour des cycles de 14 jours).

L'échelle de Deauville (Tableau 54) qui s'appuie sur 5 paliers a été validée dans des études internationales multicentriques dans le LH et le LBDGC et les experts s'étaient accordés pour définir le seuil de positivité à partir de l'échelon 4 [MEIGNAN2009, MEIGNAN2012]. En effet, Itti *et al.* [ITTI2013] et Galamini *et al.* [GALLAMINI2014] avaient montré dans deux études multicentriques la

Lymphomes

valeur prédictive de l'iTEP sur la PFS dans, respectivement, le LBDGC et le LH. Ce seuil de positivité peut néanmoins varier dans le cadre d'essais cliniques en fonction de la question posée : si l'objectif de l'étude est une valeur prédictive positive élevée en vue d'une escalade thérapeutique, le seuil de positivité sera élevé soit une fixation des masses résiduelles supérieures ou égales à l'échelon 4. En revanche, si l'objectif de l'étude est une valeur prédictive négative élevée en vue d'une désescalade, le seuil de positivité sera abaissé avec une fixation des MR considérées comme positives à partir de l'échelon 3 [BARRINGTON2010].

Tableau 54 : Échelle de Deauville

Score 1	Pas d'hyperfixation
Score 2	Fixation \leq médiastin
Score 3	Fixation $>$ médiastin mais \leq foie
Score 4	Fixation $>$ foie
Score 5	Fixation $>>$ foie et/ou progression
X	Nouveaux sites de fixation probablement non liés au lymphome

Le résultat rendu est dichotomique (TEP positive ou négative) en prenant le score 3 comme seuil de positivité (fixation $>$ foie). Ainsi selon la classification de Lugano (Tableau 55) maintenant recommandée pour l'évaluation thérapeutique, des scores de 1 à 3 correspondent ainsi à une réponse métabolique complète et des scores de 4-5 à une réponse métabolique partielle.

Tableau 55 : Critères de Lugano

Catégorie	Critères de réponse en TEP-TDM
Réponse métabolique complète	Scores 1, 2 ou 3* dans des sites ganglionnaires ou extra-ganglionnaires avec ou sans masse résiduelle
Réponse métabolique partielle	Scores 4 ou 5, avec diminution de la fixation par rapport à la TEP pré-thérapeutique ; lors d'une évaluation précoce \rightarrow réponse partielle, lors d'une évaluation de fin de traitement \rightarrow maladie résiduelle. Moelle osseuse : fixation ostéo-médullaire $>$ moelle normale mais diminuée par rapport à la TEP pré-thérapeutique
Maladie métabolique stable	Scores 4 ou 5 sans modification significative par rapport à la TEP pré-thérapeutique
Maladie métabolique progressive	Scores 4 ou 5 avec une augmentation de la fixation par rapport à la TEP pré-thérapeutique et/ou nouveaux foyers attribuables au lymphome

Adapté de Cheson et al. J Clin Oncol 2014

* un score 3 représente probablement une réponse complète lors d'un traitement standard, mais dans les essais de désescalade thérapeutique basée sur la TEP, il pourrait être préférable de considérer un score 3 comme une mauvaise réponse pour éviter de sous-traiter le patient

La valeur des analyses semi-quantitatives telle que la SUVmax a également été étudiée et apparaissait comme un outil complémentaire intéressant dans le LBDGC [CASASNOVAS2011, ITTI2009]. En effet, le pourcentage de réduction de la SUVmax dans la lésion fixant le plus le FDG avant et pendant le traitement (Δ SUVmax) semblait représenter le processus dynamique de destruction tumorale de façon plus précise qu'une échelle visuelle ou qu'une valeur seuil de SUVmax [LIN2007]. Le groupe d'experts de l'International Workshop on PET in Lymphoma avait validé en 2012 l'utilisation d'une analyse semi-quantitative par le Δ SUVmax pour le LBDGC dans les essais

Lymphomes

cliniques et plusieurs études prospectives internationales sont en cours pour valider l'utilisation de cette mesure en routine clinique [MEIGNAN2012, MEIGNAN2015].

Néanmoins l'impact d'une modification thérapeutique induite par la TEP n'a pas encore été totalement démontré dans toutes les indications [BARRINGTON2014, CHESON2011, HUTCHINGS2009, MEIGNAN2012, MEIGNAN2014, MEIGNAN2015]. Dans le lymphome de Hodgkin, il est maintenant démontré dans les formes disséminées et localisées traitées par ABVD que si la TEP après deux cycles est positive, l'intensification du traitement utilisant du BEACOPP escaladé permet une amélioration significative de la PFS [GALLAMINI2011, PRESS2016, ANDRE2017]. Dans les formes disséminées traitées par ABVD, la négativité de la TEP à deux cycles permet d'arrêter la Bléomycine (AVD) sans compromettre le contrôle de la maladie [JOHNSON2016]. À l'inverse, dans les formes localisées, la négativité de la TEP intermédiaire ne permet pas de se passer de l'irradiation sans augmentation du risque de rechute [ANDRE2017, RADFORD2015]. Dans les autres types de lymphome il n'est pas encore recommandé, à ce jour, en dehors d'une progression évidente et franche de la maladie, de modifier la prise en charge thérapeutique sur les données de l'iTEP.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La valeur pronostique de la TEP intermédiaire (deux ou quatre cures de chimiothérapie) est largement démontrée dans le LH et le LBDGC pour identifier précocement les patients répondeurs de patients non-répondeurs (niveau de preuve A).

L'adaptation des stratégies thérapeutiques en fonction de l'iTEP a été démontrée dans les LH traités par ABVD ou BEACOPP (niveau de preuve A).

L'adaptation des stratégies thérapeutiques en fonction de l'iTEP, bien que souvent réalisée en routine, n'est pas encore démontrée dans les autres types de lymphome et les essais en cours apporteront des réponses prochainement (niveau de preuve C).

L'interprétation de l'iTEP doit être exprimée en utilisant l'échelle de Deauville et la classification de Lugano dans les comptes-rendus d'examen.

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature

La TEP au FDG est recommandée lors de l'évaluation intermédiaire des LH et LBDGC pour identifier les patients répondeurs des patients non-répondeurs.

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée pour adapter la stratégie thérapeutique (escalade, désescalade) des LBDGC.

La TEP au FDG est recommandée pour adapter la stratégie thérapeutique dans certaines formes de LH.

4.14.5. Évaluation de la réponse thérapeutique en fin de traitement

❖ Synthèse des données de la littérature

La TEP au FDG est considérée depuis 2007 comme l'examen de référence pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement des LH et LBDGC [JUWEID2006]. En effet, la valeur pronostique d'une TEP négative en fin de traitement a largement été démontrée dans le LH et le LBDGC [BARRINGTON2014] (Tableau 56).

Tableau 56 : Tableau récapitulatif des études évaluant la TEP en fin de traitement

Etude	n	Conclusions	Type d'étude	Grade
[CHESON2007]	-	La TEP permet d'éliminer la catégorie de réponse complète incertaine (CRu). Dans lymphomes avides de FDG (LBDGC, LH), une TEP négative indique une rémission complète, quelque soit la taille des masses résiduelles, une TEP positive indique une réponse incomplète	Recommandations	A
[TERASAWA2008]	728 LH et LNH	Qualité des études limitée (5/19 prospectives), hétérogénéités de population; sensibilité-spécificité 80 %-90 % pour LH et 70 %-95 % pour LNH agressif	Revue systématique	A
[IJLSTRA2006]	705 LH et LNH	Qualité des études limitée (5/15 prospectives), hétérogénéités de population; sensibilité-spécificité = 84 %-90 % pour LH et 72 %-100 % pour LNH	Revue systématique	A
[KOBE2008]	817 LH	Une TEP négative après 6-8 cures de BEACOPP a une forte valeur prédictive négative (2 y PFS 96 % chez les patients TEP(-) vs 86 % chez les patients TEP(+)	Prospective	A
[KOBE2014]	739 LH	La TEP en fin de traitement a une meilleure valeur pronostique quand on tient compte de la taille des masses résiduelles dans le LH	Prospective	A
[TROTMAN2011]	122 LF	42 mo PFS 70,7 % chez les patients TEP(-) après 6-8 cures R-CHOP/R-CVP vs 32,9 % chez les patients TEP(+)	Prospective	B
[DUPUIS2012]	121 LF	2 y PFS = 87 % chez les patients TEP (-) après 6 cures de R-CHOP vs 51 % chez les patients TEP(+)	Prospective	A
[PYO2013]	577 LF	Le taux de réponse complète poolé est supérieur en cas de TEP(-) qu'en cas de TDM(-), 75 % vs 63 %, respectivement	Revue systématique	A
[LUMINARI2014]	220 LF	3 y PFS = 66 % chez les patients TEP (-) après 6 cures de R-CHOP/R-FM ou 8 cures de R-CVP vs 51 % chez les patients TEP(+)	Prospective	B

Si les critères IHP définissant le bruit de fond du médiastin comme seuil visuel de positivité permettaient d'obtenir d'excellentes valeurs prédictives négatives de la TEP de fin de traitement (de l'ordre de 85 % dans l'ensemble des études), leur faible valeur prédictive positive (qui ne dépassait pas 65 % notamment pour les LH) a conduit à tolérer un niveau plus élevé de fixation résiduelle en fin de traitement et donc à définir le bruit de fond hépatique comme nouveau seuil de positivité [BARRINGTON2014, MANOHAR2013, ELSTROM2013, KAJARY2014]. Il est donc maintenant recommandé d'utiliser l'échelle de Deauville (Tableau 54) et la classification de Lugano (Tableau 55) comme critère d'interprétation de fin de traitement. Les scores de 1-2 correspondent à une réponse métabolique complète et des scores de 4-5 à une réponse métabolique partielle traduisant la persistance d'une maladie résiduelle. Le score 3, est à interpréter avec plus de prudence, correspondant le plus souvent à une réponse complète. Une majoration d'intensité de fixation d'un score 4 vers un score 5, la persistance d'un score 5 sans diminution de fixation ou l'apparition de nouveaux foyers traduisent un échec du traitement ou à une progression métabolique.

Lymphomes

L'applicabilité de ces critères exige que la TEP au FDG de fin du traitement soit effectuée un minimum de 3 semaines après la chimiothérapie (idéalement, 6 à 8 semaines) [CHESON2014, BARRINGTON2014], 2 semaines après l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques [HANAOKA2011] et environ 3 mois après la radiothérapie.

L'attitude thérapeutique pour les patients non en RC sur la TEP au FDG de fin de traitement reste à codifier. La persistance d'une lésion hypermétabolique résiduelle doit conduire autant que possible à une biopsie pour confirmation anatomo-pathologique de la persistance de cellules tumorales et pour déterminer la suite de la prise en charge thérapeutique.

❖ *Conclusions et niveau de preuve*

La TEP est considérée comme l'examen de référence pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement des lymphomes habituellement avides pour le FDG (LH, LBDGC, LF) (niveau de preuve A). De nombreuses séries l'attestent même si la plupart sont antérieures à l'harmonisation des critères d'interprétation de 2007 et 2014.

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour l'évaluation de fin de traitement des LH, LBDGC, LF et autres lymphomes avides de FDG pour s'assurer de la réponse métabolique complète.

4.14.6. Surveillance

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Les premières études évaluant l'intérêt d'un suivi thérapeutique systématique par TEP au FDG des patients porteurs de LNH et de LH ont été publiées par El Galaly *et al.* en 2011 et 2012. Dans ces études, les valeurs prédictives positives de la TEP au FDG étaient respectivement de 21 % pour les LNH et 28 % pour les LH et les valeurs prédictives négatives de 100 % pour les deux entités [ELGALALY2011, ELGALALY2012]. La TEP au FDG visualisait 10 rechutes non suspectées chez 161 patients atteints de LH et 4 rechutes non suspectées chez 52 patients atteints de LNH. Les auteurs ont conclu que si la TEP au FDG permettait d'exclure toute suspicion de rechute ou de détecter plus précocement les récidives, sa haute sensibilité générât des faux positifs, impliquant la nécessité de confirmer histologiquement tout hypermétabolisme pathologique suspect. De plus le coût lié à la réalisation systématique de la TEP au FDG était élevé. Ces mêmes conclusions étaient émises par Taghipour *et al.* dans plusieurs travaux portant sur l'intérêt de la surveillance systématique par TEP au FDG dans différentes néoplasies dont le LNH [TAGHIPOUR2016, TAGHIPOUR2017].

En revanche, les deux auteurs s'accordaient sur le fait que lorsqu'une rechute est suspectée, la TEP au FDG peut aider à guider la biopsie et permettre le bilan d'extension de la rechute.

Lymphomes

❖ Conclusions et niveaux de preuve

La TEP au FDG a une faible valeur prédictive positive dans le suivi systématique post-thérapeutique des lymphomes (niveau de preuve B1).

En revanche, lorsqu'une rechute est suspectée cliniquement, la TEP au FDG a une excellente valeur prédictive négative pour éliminer la rechute (niveau de preuve B2), ou, le cas échéant permet de guider la biopsie et faire le bilan d'extension de la rechute (niveau de preuve A).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée dans le suivi post-thérapeutique systématique, quel que soit le type de lymphome.

4.14.7. Lymphomes à cellules du manteau et lymphomes T

❖ Synthèse des données de la littérature

Selon les recommandations de Lugano, la TEP au FDG est fortement recommandée au bilan initial de tous les lymphomes ayant une avidité pour le FDG [CHESON2014]. Néanmoins, et comme nous venons de le voir, si la place de la TEP au FDG est aujourd'hui claire et codifiée pour 70 % des lymphopathies (LBDGC, LF et LH), son intérêt dans les autres lymphopathies avides est moins bien documenté. Parmi ces entités, les lymphomes à cellules du manteau (LCM) et les lymphomes de type T constituent les types histologiques pour lesquels les données publiées sont les plus nombreuses.

Lymphome du manteau

Dans le LCM, les données disponibles dans la littérature confirment une captation anormale du FDG chez la quasi-totalité des patients, attestant de la bonne sensibilité de la TEP au FDG pour la stadification initiale de cette pathologie, notamment pour les lésions ganglionnaires et spléniques [BODETMILIN2010, GILL2008, ALAVI2011, HOSEIN2011]. En revanche, la TEP au FDG est prise en défaut pour la détection des atteintes médullaires et digestives. Ainsi dans l'étude rétrospective de Bodet Milin *et al.*, les valeurs de sensibilité de la TEP au FDG pour le diagnostic des atteintes médullaires et digestives étaient respectivement de 32 % et 27 %, *versus* 85 % pour l'atteinte splénique [BODETMILIN2010] démontrant ainsi la nécessité de poursuivre la réalisation des biopsies ostéo-médullaires et digestives lors du bilan d'extension du LCM.

Malgré une captation significative du FDG chez l'ensemble des patients atteints de LCM, la plupart des travaux de la littérature ont mis en évidence une importante hétérogénéité intra-individuelle et inter-individuelle de fixation du FDG avec des valeurs de SUVmax souvent relativement faibles. Les valeurs de SUVmax variaient entre 1,0 et 18,8 et entre 2,5 et 36,7 respectivement dans les séries de Bodet-Milin *et al.* et Mato *et al.* [BODETMILIN2010, MATO2012]. L'oncogenèse du LCM étant un processus multi-étape, avec évolution d'une tumeur peu agressive vers une forme plus agressive [JARES2007], l'hypothèse pouvait être émise que les patients avec des valeurs de SUVmax peu élevées seraient à un stade plus précoce de la maladie, tandis que les patients avec des valeurs de

Lymphomes

SUVmax élevées seraient à un stade plus évolué. Les résultats de l'étude rétrospective de Karam et al. publiée en 2009 allaient dans ce sens et retrouvaient un impact négatif d'une SUVmax élevée sur la survie [KARAM2009]. En effet, dans cette étude, une SUV max ≥ 5 affectait négativement la survie sans évènement (11 % vs 45 %, p = 0,001) et la survie globale (34 % vs 88 %, p = 0,01). Cette observation au diagnostic n'était pas retrouvée dans les séries Mato et al. [MATO2012] et Bodet-Milin et al. [BODETMILIN2010] même si on note dans cette dernière, une tendance négative d'une SUVmax > 6 sur la survie globale (p = 0,07) [BODETMILIN2010].

Pour le suivi thérapeutique, si les travaux de Hossein et al., Mato et al. et Kedmi et al. n'ont montré aucune valeur prédictive significative de la TEP au FDG intermédiaire en termes de PFS ou OS, ces études ont néanmoins rapporté que les patients présentant une TEP au FDG intermédiaire positive avaient tendance à avoir un risque plus élevé de progression, et ce indépendamment du protocole thérapeutique ou des critères d'interprétation choisis [HOSEIN2011, MATO2012, KEDMI2014]. Les études les plus récentes ont confirmé cette tendance en démontrant que la négativité de la TEP au FDG réalisée avant autogreffe chez des patients atteints de LCM était significativement associée à de meilleures survies globale et sans progression [COHEN2013, KOLSTAD2014, MAGNUSSON2014, BACHANOVA2015].

Les données publiées évaluant la valeur pronostique de TEP au FDG de fin de traitement sont également peu nombreuses. Dans leur série rétrospective de 44 patients, Bodet-Milin et al. [BODETMILIN2010] ont montré une survie sans progression significativement inférieure pour les patients qui présentaient un hypermétabolisme résiduel en fin de traitement, selon les critères IHP [CHESON2007]. Des résultats analogues ont été décrits par Mato et al. [MATO2012], Brepoels et al. [BREPOELS2008], Mei et al. [MEI2017], Htet et al. [HTET2016] et plus récemment par Lamonica et al. [LAMONICA2017] en utilisant cette fois-ci les critères de Deauville aujourd'hui recommandés. Certaines études ont également montré des résultats contradictoires tels que ceux de Kedmi et al. [KEDMI2014].

Lymphomes T

Les lymphomes T et les lymphomes NK constituent un groupe hétérogène de LNH relativement rares (moins de 15 % de l'ensemble des LNH). Ce type histologique de lymphomes est subdivisé par l'OMS en plus de 20 entités histologiques différentes. En raison de leur incidence faible, en particulier dans les populations caucasiennes, les données évaluant la place de la TEP au FDG dans ce type histologique sont moins fournies que pour les autres entités de lymphomes, la forme la mieux étudiée étant le lymphome T/NK, entité la plus fréquente en Asie. Les travaux déjà effectués sur les lymphopathies T ont rapporté une avidité variable du FDG en fonction des sous-types histologiques. Dans l'étude de Feeney et al. portant sur 135 patients atteints de lymphomes T, les différents sous-types histologiques étaient avides de FDG mais avec une avidité plus importante dans les sous-types plus agressifs notamment les lymphomes T périphériques, les lymphomes à cellules T de l'adulte leucémisé, les T/NK, les lymphomes anaplasiques et une avidité beaucoup plus modérée pour les lymphomes T cutanés [FEENEY2010].

Les travaux de Casulo et al. et Moon et al. ont démontré la supériorité de la TEP au FDG par rapport au bilan conventionnel pour la stadification des lymphomes T matures ou T/NK permettant la

Lymphomes

détection de sites pathologiques supplémentaires chez respectivement 50 % des patients pour Casulo *et al.* avec un impact modéré sur la modification de stade (moins de 10 %) du fait d'un stade déjà avancé au moment du diagnostic initial pour la majorité des patients [CASULO2013, MOON2013]. En 2015, El Galaly *et al.* ont en revanche rapporté la faible sensibilité de la TEP au FDG, estimée à 18 %, pour détecter les infiltrations ostéo-médullaire chez 124 patients porteurs de lymphomes T, pourtant considérés comme les plus avides de FDG (lymphomes T périphériques, anaplasiques et angio-immunoblastiques) [ELGALALY2015].

Plusieurs études ont rapporté que la valeur ajoutée de la TEP au FDG était moindre dans les entités cutanées de lymphomes T avec un taux de détection inférieur à 50 % pour Kako *et al.* [FEENEY2010, ZINZANI2011, KAKO22007]. Otero *et al.* ont rapporté une captation plus importante du FDG dans les diffusions systémiques de lymphomes T, suggérant l'intérêt potentiel de l'examen dans tous les cas où l'existence d'une atteinte viscérale induit la mise en place d'un traitement systémique [OTERO2009]. Feeney *et al.* ont également démontré une captation plus importante du FDG dans les formes transformées de lymphomes T cutanés de type Sezary, suggérant l'intérêt de la TEP au FDG pour guider la biopsie dès lors qu'une transformation agressive est suspectée [FEENEY2010].

La valeur pronostique de la TEP au FDG a également été explorée pour les lymphomes T. Si la valeur de l'analyse semi-quantitative ne semble avoir qu'un intérêt limité pour les lymphomes T en général, plusieurs études ont démontré la valeur pronostique de la SUVmax au diagnostic chez les patients porteurs de T/NK. Pour ce type histologique, des valeurs basses de SUVmax étaient associées à une meilleure survie globale et à un risque moindre d'échec thérapeutique [JIANG2015, JIANG2015A, CHANG2017, LIANG2016]. En outre, plusieurs études ont montré que la détermination de la charge tumorale globale grâce au TMTV semblait apporter une valeur ajoutée pronostique pour les T/NK et les lymphomes T périphériques [CHANG2017, COTTEREAU2016, COTTEREAU2018].

La place de la TEP au FDG pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire et de fin de traitement a également été étudiée chez les patients porteurs de lymphomes T/NK avec des résultats discordants en fonction des études. Ainsi, en 2009, Cahú *et al.* montraient, sur une population de 54 patients porteurs de lymphomes T/NK, qu'une TEP interprétée négative selon les critères IHP en évaluation intermédiaire ou en fin de traitement n'améliorait pas de façon significative la survie globale et la survie sans progression à 4 ans [CAHÚ2011]. A l'inverse, Li *et al.* [LI2013] démontrent, dans une population de 88 T/NK que PFS et OS à 2 ans étaient respectivement de 57,8 % et 78,0 %, chez les patients TEP négatifs en fin de traitement (critères IHP) versus 0 % et 20,4 % chez les patients TEP positifs ($p < 0,001$ et $p = 0,003$). On retrouve ces discordances dans les études plus récentes dont les TEP ont été effectuées selon les critères recommandés de Deauville. Ainsi, pour Casulo *et al.* qui ont étudié 50 patients porteurs de lymphomes T périphériques, la TEP au FDG intermédiaire avait une valeur prédictive sur la PFS mais pas sur l'OS [CASULO2013]. Pour Jiang *et al.*, un score de Deauville intermédiaire supérieur à 3 était pronostique sur PFS et OS chez 33 patients porteurs de T/NK [JIANG2015]. Pour El Galaly *et al.*, seul un score de Deauville supérieur à 3 en fin de traitement influençait de façon significative PFS et OS chez 124 patients porteurs de lymphomes T périphériques, anaplasiques et angioimmunoblastiques. Dans cette étude, la TEP intermédiaire interprétée selon les mêmes critères n'avait pas d'impact sur la survie [ELGALALY2015].

Lymphomes

❖ Conclusions et niveaux de preuve

Lymphomes du manteau

L'ensemble de ces données souligne l'intérêt de la TEP au FDG pour le bilan initial des patients atteints de LCM avec une excellente sensibilité pour toutes les atteintes hormis la moelle osseuse et le tube digestif pour lesquels la BOM et l'endoscopie restent recommandées (niveau de preuve A).

Certaines données suggèrent la place potentielle de l'analyse semi-quantitative dans cette indication : la détermination des SUV au diagnostic permettrait en effet d'obtenir des informations importantes à visée pronostique (niveau de preuve C).

Pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire, si les différents résultats semblent montrer un impact pronostique de la TEP au FDG, les données publiées sont actuellement trop peu nombreuses et hétérogènes pour permettre de tirer des conclusions définitives. De nouvelles études prospectives standardisées sont nécessaires pour définir le rôle de cette modalité d'imagerie dans l'adaptation de la stratégie thérapeutique (niveau de preuve C).

Pour l'évaluation thérapeutique de fin de traitement, la TEP au FDG permet de vérifier la réponse métabolique complète (niveau de preuve B2). Néanmoins, si les différents résultats semblent montrer l'impact pronostique d'une rémission métabolique complète, les données publiées sont trop peu nombreuses et hétérogènes en termes de critères d'interprétation, de population et de protocoles thérapeutiques (niveau de preuve C).

Lymphomes T

Pour les lymphomes T, la TEP au FDG au bilan initial permet de mieux évaluer l'extension de la maladie que le bilan conventionnel (niveau de preuve A). L'avidité des atteintes pour le FDG est variable en fonction des sous-types histologiques de lymphomes T avec des fixations plus élevées dans les lymphomes T/NK, les lymphomes T périphériques, les lymphomes à cellules T de l'adulte leucémisé et les lymphomes anaplasiques et une avidité beaucoup plus modérée pour les lymphomes T cutanés (niveau de preuve A). La sensibilité de la TEP au FDG est insuffisante pour évaluer l'extension ostéo-médullaire de la maladie et la BOM reste donc recommandée (niveau de preuve B1).

Pour les lymphomes cutanés, la TEP au FDG permet de rechercher des atteintes viscérales dont la présence modifie la stratégie thérapeutique et de guider la biopsie en cas de suspicion de transformation agressive (niveau de preuve B2).

Pour certains sous-types histologiques de lymphomes T les plus avides de FDG (T/ NK et lymphomes T périphériques), la SUVmax et la mesure du TMTV semblent apporter une valeur ajoutée en tant que marqueurs pronostiques indépendants, mais les données publiées sont encore trop peu nombreuses et la variabilité des méthodes de segmentation des volumes, des seuils utilisés et des populations de patients ne permet pas de valider son utilisation en routine clinique (niveau de preuve C).

Si certaines études suggèrent l'intérêt potentiel de l'évaluation métabolique intermédiaire notamment dans les sous-types histologiques de lymphomes T les plus avides de FDG, les données

Lymphomes

publiées sont actuellement trop peu nombreuses et hétérogènes en termes de population et de critères d'interprétation pour permettre de tirer des conclusions définitives. Des études prospectives standardisées sont nécessaires, pour éclaircir le rôle de cette modalité d'imagerie dans l'adaptation de la stratégie thérapeutique (niveau de preuve C).

Pour l'évaluation thérapeutique de fin de traitement, la TEP au FDG permet de vérifier la réponse métabolique complète. Si les différents résultats semblent montrer l'impact pronostique d'une rémission métabolique complète, les données publiées sont encore peu nombreuses et hétérogènes en termes de critères d'interprétation, de population et de protocoles thérapeutiques (niveau de preuve B2).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée au bilan initial des lymphomes à cellules du manteau.

La TEP au FDG est recommandée pour le bilan de fin de traitement des lymphomes à cellules du manteau afin de confirmer la réponse métabolique complète.

La TEP au FDG n'est actuellement pas recommandée de façon systématique pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire des lymphomes à cellules du manteau.

La TEP au FDG peut être proposée au bilan initial des lymphomes T (non cutanés).

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée de façon systématique pour l'évaluation thérapeutique intermédiaire des lymphomes T.

La TEP au FDG peut être proposée pour le bilan de fin de traitement des lymphomes T non cutanés afin de confirmer la réponse métabolique complète.

La TEP au FDG peut être proposée pour rechercher une atteinte viscérale ou une transformation agressive d'un lymphome T cutané.

La TEP au FDG n'est pas actuellement recommandée de façon systématique pour le bilan de fin de traitement des lymphomes T cutanés.

4.14.8. Références bibliographiques

[ADAMS2014] Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JMH, Nivelstein RA. J. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? Ann Oncol. 2014;25:921-7.

[ADAMS2014A] Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JMH, Nivelstein RAJ. FDG PET/CT for the detection of bone marrow involvement in diffuse large B-cell lymphoma: systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:565-74.

[ADAMS2015] Adams HJA, de Klerk JMH, Fijnheer R, Heggelman BGF, Dubois SV, Nivelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic superiority of the National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index over pretreatment whole-body volumetric-metabolic FDG-PET/CT metrics in diffuse large B-cell lymphoma. Eur J Haematol. 2015;94:532-9.

[ADAMS2017] Adams HJ, Nivelstein RA, Kwee TC. Systematic Review on the Additional Value of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography in Staging Follicular Lymphoma. J Comput Assist Tomogr. 2017;41(1):98-103.

Lymphomes

[ALAVI2011] Alavi A, Shrikanthan S, Aydin A, Talanow R, Schuster S. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography findings in mantle cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2011;11:261-6.

[ANDRE2017] André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, Casasnovas O, Brice P, van der Maazen R, Re A, Edeline V, Fermé C, van Imhoff G, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. J Clin Oncol. 2017;35:1786-94.

[BACHANOVA2015] Bachanova V, Burns LJ, Ahn KW, Laport GG, Akpek G, Kharfan-Dabaja MA, Nishihori T, Agura E, Armand P, Jaglowski SM, Cairo MS, Cashen AF, Cohen JB, et al. Impact of Pretransplantation (18)F-fluorodeoxy Glucose-Positron Emission Tomography Status on Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Non-Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21:1605-11.

[BANGERTER1998] Bangerter M, Moog F, Buchmann I, et al. Whole-body 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for accurate staging of Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1998;9:1117-1122.

[BARRINGTON2010] Barrington SF, Qian W, Somer EJ, Franceschetto A, Bagni B, Brun E, Almquist H, Loft A, Højgaard L, Federico M, Gallamini A, Smith P, Johnson P, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:1824-33.

[BARRINGTON2014] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048-58.

[BERTHET2013] Berthet L, Cochet A, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, Humbert O, Toubeau M, Dygai-Cochet I, Legouge C, Casasnovas O, Brunotte F. In newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma, determination of bone marrow involvement with 18F-FDG PET/CT provides better diagnostic performance and prognostic stratification than does biopsy. J Nucl Med. 2013;54:1244-50.

[BIGGI2013] Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. J Nucl Med 2013;54(5):683-690.

[BODETMILIN2008] Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Moreau P, Campion L, Dupas B, Le Gouill S. Investigation of FDG-PET/CT imaging to guide biopsies in the detection of histological transformation of indolent lymphoma. Haematologica. 2008;93:471-2.

[BODETMILIN2010] Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, Sahin M, Moreau A, Maisonneuve H, Morineau N, Jardel H, Moreau P, Gallazini-Crépin C, Gries P, Gressin R, Harousseau J-L, et al. Prognostic impact of 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:1633-42.

[BREPOELS2008] Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, Dierickx D, Vandenberghe P, Thomas J, Mortelmans L, Verhoef G, De Wolf-Peeters C. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma. 2008;49:1693-701.

[BUCHMANN2001] Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, et al. 2-(fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma: A bicenter trial. Cancer. 2001;91:889-899.

[CAHU2011] Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, Maisonneuve H, Houot R, Morineau N, Solal-Celigny P, Godmer P, Gastinne T, Moreau P, Moreau A, Lamy T, Kraber-Bodere F, Le Gouill S. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and aftertreatment in mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. Ann Oncol. 2011;22(3):705-11.

[CASASNOVAS2011] Casasnovas R-O, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Bardet S, Julian A, Thieblemont C, Vera P, Bologna S, Brière J, Jais J-P, Haioun C, Coiffier B, Morschhauser F. SUVmax reduction improves early prognosis value of interim positron emission tomography scans in diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2011;118:37-43.

[CASULO2013] Casulo C, Schöder H, Feeney J, Lim R, Maragulia J, Zelenetz AD, Horwitz S. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the staging and prognosis of T cell lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013;54:2163-7.

[CERCI2010] Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. J Nucl Med 2010;51(9):1337-1343.

Lymphomes

[CHANG2017] Chang Y, Fu X, Sun Z, Xie X, Wang R, Li Z, Zhang X, Sheng G, Zhang M. Utility of baseline, interim and end-of-treatment (18)F-FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients treated with L-asparaginase/pegaspargase. *Sci Rep.* 2017;7:41057.

[CHEN2011] Chen Y-K, Yeh C-L, Tsui C-C, Liang J-A, Chen J-H, Kao C-H. F-18 FDG PET for evaluation of bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2011;36:553-9.

[CHESON2007] Cheson BD. The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21:841-54.

[CHESON2011] Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1844-54.

[CHESON2014] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32:3059-3067.

[COHEN2013] Cohen JB, Hall NC, Ruppert AS, Jones JA, Porcu P, Baiocchi R, Christian BA, Penza S, Benson DM, Flynn J, Andritsos LA, Devine SM, Blum KA. Association of pre-transplantation positron emission tomography/computed tomography and outcome in mantle cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48:1212-7.

[COTTEREAU2016] Cotterneau AS, Becker S, Broussais F, Casasnovas O, Kanoun S, Roques M, Charrier N, Bertrand S, Delarue R, Bonnet C, Hustinx R, Gaulard P, de Leval L, et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTVO) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *Ann Oncol.* 2016;27:719-24.

[COTTEREAU2018] Cotterneau A-S, El-Galaly TC, Becker S, Broussais F, Peterson LJ, Bonnet C, Prior JO, Tilly H, Hutchings M, Casasnovas O, Meignan MA. Predictive value of PET response combined with baseline metabolic tumor volume in peripheral T-cell lymphoma patients. *J Nucl Med.* 2018;59(4):589-595.

[DUPUIS2009] Dupuis J, Itti E, Rahmouni A, et al. Response assessment after an inductive CHOP or CHOP-like regimen with or without rituximab in 103 patients with diffuse large B-cell lymphoma: integrating 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography to the International Workshop Criteria. *Ann Oncol.* 2009;20(3):503-507.

[DUPUIS2012] Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4317-4322.

[ELGALALY2011] El-Galaly T, Prakash V, Christiansen I, Madsen J, Johansen P, Boegsted M, Johnsen H-E, Bukh A. Efficacy of routine surveillance with positron emission tomography/computed tomography in aggressive non-Hodgkin lymphoma in complete remission: status in a single center. *Leuk Lymphoma.* 2011;52:597-603.

[ELGALALY2012] El-Galaly TC, Mylam KJ, Brown P, Specht L, Christiansen I, Munksgaard L, Johnsen HE, Loft A, Bukh A, Iyer V, Nielsen AL, Hutchings M. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with Hodgkin lymphoma in first remission has a low positive predictive value and high costs. *Haematologica.* 2012;97:931-6.

[ELGALALY2015] El-Galaly TC, Pedersen MB, Hutchings M, Mylam KJ, Madsen J, Gang AO, Bøgsted M, de Nully Brown P, Loft A, Nielsen AL, Hendel HW, Iyer V, Gormsen LC. Utility of interim and end-of-treatment PET/CT in peripheral T-cell lymphomas: A review of 124 patients. *Am J Hematol.* 2015;90:975-80.

[ELSTROM2008] Elstrom R, Leonard JP, Coleman M, et al. Combined PET and low-dose, noncontrast CT scanning obviates the need for additional diagnostic contrast-enhanced CT scans in patients undergoing staging or restaging for lymphoma. *Ann Oncol.* 2008;19:1770-1773.

[ELSTROM2013] Elstrom RL. Response assessment in lymphoma: time to lower the bar? *Leuk Lymphoma.* 2013;54:673-4.

[ESFAHANI2013] Esfahani SA, Heidari P, Halpern EF, Hochberg EP, Palmer EL, Mahmood U. Baseline total lesion glycolysis measured with (18)F-FDG PET/CT as a predictor of progression-free survival in diffuse large B-cell lymphoma: a pilot study. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;3:272-81.

Lymphomes

[FEENEY2010] Feeney J, Horwitz S, Gönen M, Schöder H. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:333-40.

[GALLAMINI2007] Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3746-3752.

[GALLAMINI2011] Gallamini A, Patti C, Viviani S, Rossi A, Fiore F, Di Raimondo F, Cantonetti M, Stelitano C, Feldman T, Gavarotti P, Sorasio R, Mulè A, Leone M, et al. Early chemotherapy intensification with BEACOPP in advanced-stage Hodgkin lymphoma patients with a interim-PET positive after two ABVD courses. *Br J Haematol.* 2011;152:551-60.

[GALLAMINI2014] Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, Chauvie S, Kostakoglu L, Gregorian M, Meignan M, Mikhaeel GN, Loft A, Zaucha JM, Seymour JF, Hofman MS, Rigacci L, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica.* 2014;99:1107-13.

[GILL2008] Gill S, Hicks RJ, Seymour JF. What is the role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in mantle cell lymphoma? *Leukemia & Lymphoma.* 2008;49:1653-6.

[HAIOUN2005] Haioun C, Itti E, Rahmouni A, et al. [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106(4):1376-1381.

[HANAOKA2011] Hanaoka K, Hosono M, Usami K, Tatsumi Y, Yamazoe Y, Komeya Y, Tsuchiya N, Ishii K, Sumita M. Fluorodeoxyglucose uptake in the bone marrow after granulocyte colony-stimulating factor administration in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun.* 2011;32:78-83.

[HOSEIN2011] Hosein PJ, Pastorini VH, Paes FM, Eber D, Chapman JR, Serafini AN, Alizadeh AA, Lossos IS. Utility of positron emission tomography scans in mantle cell lymphoma. *American Journal of Hematology.* 2011;86:841-5.

[HTET2016] Htet S, Lane S, Kipp D, Rose H, Campbell P. PET-CT confirmed complete remission and MRD negativity in mantle cell lymphoma patients treated with R-hyper-CVAD results in excellent outcome in the absence of autologous stem cell transplantation: a single-centre case for a transplant-free approach. *Intern Med J.* 2016;46:1113-4.

[HUTCHINGS2005] Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16(7):1160-1168.

[HUTCHINGS2009] Hutchings M, Barrington SF. PET/CT for therapy response assessment in lymphoma. *J Nucl Med.* 2009;50 Suppl1:21S-30S.

[ITTI2009] Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, Haioun C, Meignan M. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med.* 2009;50:527-33.

[ITTI2013] Itti E, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Biggi A, Cashen AF, Véra P, Tilly H, Siegel BA, Gallamini A, Casasnovas R-O, Haioun C. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1312-20.

[JANIKOVA2008] Janikova A, Bolcak K, Pavlik T, et al. Value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of follicular lymphoma: The end of a dilemma? *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8:287-293.

[JARES2007] Jares P, Colomer D, Campo E. Genetic and molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma: perspectives for new targeted therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:750-62.

[JERUSALEM2000] Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Persistent tumor 18F-FDG uptake after a few cycles of polychemotherapy is predictive of treatment failure in non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2000;85(6):613-618.

[JERUSALEM2001] Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica.* 2001;86:266-273

Lymphomes

[JIANG2015] Jiang C, Zhang X, Jiang M, Zou L, Su M, Kosik RO, Tian R. Assessment of the prognostic capacity of pretreatment, interim, and post-therapy (18)F-FDG PET/CT in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. Ann Nucl Med. 2015;29:442-51.

[JIANG2015A] Jiang C, Su M, Kosik RO, Zou L, Jiang M, Tian R. The Deauville 5-Point Scale Improves the Prognostic Value of Interim FDG PET/CT in Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma. Clin Nucl Med. 2015;40:767-73.

[JOHNSON2016] Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, d'Amore F, Enblad G, Franceschetto A, Fulham M, Luminari S, O'Doherty M, Patrick P, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374:2419-29.

[JUWEID2006] Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, Wiseman GA, Kostakoglu L, Scheidhauer K, Buck A, Naumann R, Spaepen K, Hicks RJ, et al. Use of Positron Emission Tomography for Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 2007;25:571-8.

[KAJARY2014] Kajáry K, Molnár Z, Györke T, Szakáll S, Molnár P, Lengyel Z. Comparison of the International Harmonization Project, London and Gallamini criteria in the interpretation of 18F-FDG PET/CT examinations after first-line treatment in Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Commun. 2014;35:169-75.

[KAKO2007] Kako S, Izutsu K, Ota Y, Minatani Y, Sugaya M, Momose T, Ohtomo K, Kanda Y, Chiba S, Motokura T, Kurokawa M. FDG-PET in T-cell and NK-cell neoplasms. Ann Oncol. 2007;18:1685-90.

[KANOUN2014] Kanoun S, Rossi C, Berriolo-Riedinger A, Dygai-Cochet I, Cochet A, Humbert O, Toubeau M, Ferrant E, Brunotte F, Casasnovas R-O. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2014;41:1735-43.

[KARAM2006] Karam M, Novak L, Cyriac J, et al. Role of fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography scan in the evaluation and follow-up of patients with low-grade lymphomas. Cancer. 2006;107:175-183.

[KARAM2009] Karam M, Ata A, Irish K, Feustel PJ, Mottaghy FM, Stroobants SG, Verhoeven GE, Chundru S, Douglas-Nikitin V, Oliver Wong C, Brepoels LM. FDG positron emission tomography/computed tomography scan may identify mantle cell lymphoma patients with unusually favorable outcome. Nucl Med Commun. 2009;30:770-8.

[KEDMI2014] Kedmi M, Avivi I, Ribakovsky E, Benyamin N, Davidson T, Goshen E, Tadmor T, Nagler A, Avigdor A. Is there a role for therapy response assessment with 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in mantle cell lymphoma? Leuk Lymphoma. 2014;55:2484-9.

[KHAN2013] Khan AB, Barrington SF, Mikhaeel NG, Hunt AA, Cameron L, Morris T, Carr R. PET-CT staging of DLBCL accurately identifies and provides new insight into the clinical significance of bone marrow involvement. Blood. 2013;122:61-7.

[KIM2013] Kim TM, Paeng JC, Chun IK, Keam B, Jeon YK, Lee S-H, Kim D-W, Lee DS, Kim CW, Chung J-K, Kim IH, Heo DS. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma. Cancer. 2013;119:1195-202.

[KOBE2008] Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood. 2008;112(10):3989-3994.

[KOBE2014] Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2014;32(17):1776-1781.

[KOLSTAD2014] Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Grønbæk K, Elonen E, Räty R, Pedersen LB, Loft A, Bogsrød TV, Kimby E, Hansen PB, Fagerli U-M, Nilsson-Ehle H, et al. Nordic MCL3 study: 90Y-ibritumomab-tiuxetan added to BEAM/C in non-CR patients before transplant in mantle cell lymphoma. Blood. 2014;123:2953-9.

[KOSAKA2008] Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, Kimura H, Okazawa H, Itoh H. 18F-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. AJR Am J Roentgenol. 2008;190:W365-369.

Lymphomes

[KOSTAKOGLU2006] Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, et al. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer* 2006;107(11):2678-2687.

[KWEE2008] Kwee TC, Kwee RM, Nivelstein RA. Imaging in staging of malignant lymphoma: a systematic review. *Blood*. 2008;111(2):504-16.

[LAMONICA2017] Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, Czuczman MS. 18F-FDG PET for Measurement of Response and Prediction of Outcome to Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Therapy with Bendamustine-Rituximab. *J Nucl Med*. 2017;58:62-8.

[LEDORTZ2010] Le Dortz L, De Guibert S, Bayat S, et al. Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2307-2314.

[LEROUX2011] Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(6):1064-1071.

[LI2013] Li Y-J, Li Z-M, Xia X-Y, Huang H-Q, Xia Z-J, Lin T-Y, Li S, Xia Y, Cai X-Y, Jiang W-Q. Prognostic value of interim and posttherapy 18F-FDG PET/CT in patients with mature T-cell and natural killer cell lymphomas. *J Nucl Med*. 2013;54:507-15.

[LIANG2016] Liang J-H, Ding C-Y, Gale RP, Wang L, Xu J, Qu X-Y, Fan L, Li T-L, Li J-Y, Xu W. Prognostic value of whole-body SUVmax of nodal and extra-nodal lesions detected by 18F-FDG PET/CT in extra-nodal NK/T-cell lymphoma. *Oncotarget*. 2016;8:1737-43.

[LIN2007] Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot J-N, Rahmouni A, Meignan M. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment vs visual analysis. *J Nucl Med*. 2007;48:1626-32.

[LU2014] Lu Z, Lin M, Downe P, Chong S, Ling S. The prognostic value of mid- and post-treatment [(18)F]fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in indolent follicular lymphoma. *Ann Nucl Med* 2014;28(8):805-811.

[LUMINARI2013] Luminari S, Biasoli I, Arcaini L, et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: A retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi. *Ann Oncol*. 2013;24:2108-2112.

[LUMINARI2014] Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2014;25(2):442-447.

[MAGNUSSON2014] Magnusson E, Cao Q, Linden MA, Frolich J, Anand V, Burns LJ, Bachanova V. Hematopoietic cell transplantation for mantle cell lymphoma: predictive value of pretransplant positron emission tomography/computed tomography and bone marrow evaluations for outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14:114-21.

[MAKINO2011] Makino K, Hirai T, Nakamura H, Murakami R, Kitajima M, Shigematsu Y, Nakashima R, Shiraishi S, Uetani H, Iwashita K, Akter M, Yamashita Y, Kuratsu J. Does adding FDG-PET to MRI improve the differentiation between primary cerebral lymphoma and glioblastoma? Observer performance study. *Ann Nucl Med*. 2011;25:432-8.

[MAMOT2015] Mamot C, Klingbiel D, Hitz F, et al. Final Results of a Prospective Evaluation of the Predictive Value of Interim Positron Emission Tomography in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP-14 (SAKK 38/07). *J Clin Oncol* 2015;33(23):2523-2529.

[MANOHAR2013] Manohar K, Mittal BR, Raja S, Bhattacharya A, Malhotra P, Varma S. Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:714-9.

[MARKOVA2012] Markova J, Kahraman D, Kobe C, et al. Role of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in early and late therapy assessment of patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone. *Leuk Lymphoma* 2012;53(1):64-70.

Lymphomes

[MATO2012] Mato AR, Svoboda J, Feldman T, Zielonka T, Agress H, Panush D, Miller M, Toth P, Lizotte PM, Nasta S, Goldberg S, Chong E, Schuster S, et al. Post-treatment (not interim) positron emission tomography-computed tomography scan status is highly predictive of outcome in mantle cell lymphoma patients treated with R-HyperCVAD. *Cancer.* 2012;118:3565-70.

[MEI2017] Mei MG, Cao TM, Chen L, Song J, Siddiqi T, Cai J-L, Farol LT, Al Malki MM, Salhotra A, Aldoss I, Palmer J, Herrera AF, Zain J, et al. Long-Term Results of High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Mantle Cell Lymphoma: Effectiveness of Maintenance Rituximab. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1861-1869.

[MEIGNAN2009] Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2009;50:1257-60.

[MEIGNAN2012] Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C, Polliack A. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26–27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leukemia & Lymphoma.* 2012;53(10):1876-81.

[MEIGNAN2014] Meignan M, Barrington S, Itti E, Gallamini A, Haioun C, Polliack A. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. *Leuk Lymphoma.* 2014;55:31-7.

[MEIGNAN2015] Meignan M, Gallamini A, Haioun C, Barrington S, Itti E, Luminari S, Polliack A. Report on the 5th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 19-20 September 2014. *Leuk Lymphoma.* 2015;56:1229-32.

[MEIGNAN2016] Meignan M, Cottreau AS, Versari A, Chartier L, Dupuis J, Boussetta S, Grassi I, Casasnovas R-O, Haioun C, Tilly H, Tarantino V, Dubreuil J, Federico M, et al. Baseline Metabolic Tumor Volume Predicts Outcome in High-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: A Pooled Analysis of Three Multicenter Studies. *J Clin Oncol.* 2016;34(30):3618-3626.

[METSER2017] Metser U, Dudebout J, Baetz T, Hodgson DC, Langer DL, MacCrostie P, Mak V, Tau N. [(18) F]-FDG PET/CT in the staging and management of indolent lymphoma: A prospective multicenter PET registry study. *Cancer.* 2017;123:2860-6.

[MIKHAEL2005] Mikhaeel NG, Hutchings M, Fields PA, O'Doherty MJ, Timothy AR. FDG-PET after two to three cycles of chemotherapy predicts progression-free and overall survival in high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16(9):1514-1523.

[MOON2013] Moon SH, Cho SK, Kim W-S, Kim SJ, Chan Ahn Y, Choe YS, Lee K-H, Kim B-T, Choi JY. The role of 18F-FDG PET/CT for initial staging of nasal type natural killer/T-cell lymphoma: a comparison with conventional staging methods. *J Nucl Med.* 2013;54:1039-44.

[MUNKER2004] Munker R, Glass J, Griffeth LK, et al. Contribution of PET imaging to the initial staging and prognosis of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2004;15:1699-1704.

[NGEOW2009] Ngeow JY, Quek RH, Ng DC, Hee SW, Tao M, Lim LC, Tan YH, Lim ST. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1543-7.

[NOLS2014] Nols N, Mounier N, Bouazza S, et al. Quantitative and qualitative analysis of metabolic response at interim positron emission tomography scan combined with International Prognostic Index is highly predictive of outcome in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(4):773-780.

[NOY2009] Noy A, Schöder H, Gönen M, Weissler M, Ertelt K, Cohler C, Portlock C, Hamlin P, Yeung HWD. The majority of transformed lymphomas have high standardized uptake values (SUVs) on positron emission tomography (PET) scanning similar to diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol.* 2009;20:508-12.

[OKI2014] Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2014;165(1):112-116.

[OTERO2009] Otero HJ, Jagannathan JP, Prevedello LM, Johnston CJ, Ramaiya NH, Van den Abbeele AD, DiPiro PJ. CT and PET/CT findings of T-cell lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:349-58.

Lymphomes

[PAKOS2005] Pakos EE, Fotopoulos AD, Ioannidis JPA. 18F-FDG PET for evaluation of bone marrow infiltration in staging of lymphoma: a meta-analysis. *J Nucl Med.* 2005;46:958-63.

[PALMEDO2006] Palmedo H, Urbach H, Bender H, Schlegel U, Schmidt-Wolf IGH, Matthies A, Linnebank M, Joe A, Bucerius J, Biersack H-J, Pels H. FDG-PET in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: correlation with MRI and clinical follow-up. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33:164-8.

[PAPAJIK2011] Papajik T, Myslivecek M, Skopalova M, Malan A, Buriankova E, Koza V, Hnatkova M, Trneny M, Sedova Z, Kubova Z, Koranda P, Flodr P, Jarkovsky J, Dusek L, Indrak K. Determining the extent and stage of disease in patients with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma using 18F-FDG-PET/CT. *Neoplasma.* 2011;58(4):291-7.

[PARTRIDGE2000] Partridge S, Timothy A, O'Doherty MJ, et al. 2-Fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D glucose positron emission tomography in the pretreatment staging of Hodgkin's disease: Influence on patient management in a single institution. *Ann Oncol.* 2000;11:1273-1279.

[PELOSI2008] Pelosi E, Pregno P, Penna D, et al. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med.* 2008;113:578-590.

[PODOLOFF2007] Podoloff DA, Macapinlac HA. Pet and PET/CT in management of the lymphomas. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(4):689-96, vii.

[PRESS2016] Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, Rimsza LM, Bartlett NL, Evens AM, Mittra ES, LaCasce AS, Sweetenham JW, Barr PM, et al. US Intergroup Trial of Response-Adapted Therapy for Stage III to IV Hodgkin Lymphoma Using Early Interim Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol.* 2016;34:2020-7.

[PYO2013] Pyo J, Won Kim K, Jacene HA, Sakellis CG, Brown JR, Van den Abbeele AD. End-therapy positron emission tomography for treatment response assessment in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2013;19(23):6566-6577.

[RAANANI2006] Raanani P, Shasha Y, Perry C, et al. Is CT scan still necessary for staging in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma patients in the PET/CT era? *Ann Oncol.* 2006;17:117-122.

[RADFORD2015] Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, Wimperis J, Culligan D, Popova B, Smith P, McMillan A, Brownell A, Kruger A, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372:1598-607.

[RICHARDSON2012] Richardson SE, Sudak J, Warbey V, Ramsay A, McNamara CJ. Routine bone marrow biopsy is not necessary in the staging of patients with classical Hodgkin lymphoma in the 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography era. *Leuk Lymphoma.* 2012;53:381-5.

[RIGACCI2007] Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, et al. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma: A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol.* 2007;86:897-903.

[ROSSI2014] Rossi C, Kanoun S, Berriolo-Riedinger A, et al. Interim 18F-FDG PET SUVmax reduction is superior to visual analysis in predicting outcome early in Hodgkin lymphoma patients. *J Nucl Med* 2014;55(4):569-573.

[SAFAR2012] Safar V, Dupuis J, Itti E, et al. Interim [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol* 2012;30(2):184-190.

[SASANELLI2014] Sasanello M, Meignan M, Haioun C, Berriolo-Riedinger A, Casasnovas R-O, Biggi A, Gallamini A, Siegel BA, Cashen AF, Véra P, Tilly H, Versari A, Itti E. Pretherapy metabolic tumour volume is an independent predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:2017-22.

[SCHODER2005] Schöder H, Noy A, Gönen M, Weng L, Green D, Erdi YE, Larson SM, Yeung HWD. Intensity of 18fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography distinguishes between indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:4643-51.

Lymphomes

[SONG2012] Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Moon J-H, Lee J-O, Lee H-S, Lee S-M, Lee G-W, Lee S-E, Kim S-J. Prognostic value of metabolic tumor volume on PET / CT in primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Science.* 2012;103:477-82.

[SONG2012A] Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Lee S-M, Lee S-E, Lee H-S, Lee G-W, Kim S-J, Lee S-M, Chung D-S. Clinical significance of metabolic tumor volume by PET/CT in stages II and III of diffuse large B cell lymphoma without extranodal site involvement. *Ann Hematol.* 2012;91:697-703.

[SONG2012B] Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, Moon J-H, Ahn J-S, Lee H-S, Lee S-M, Lee G-W, Kim S-J, Lee S-M. Clinical value of metabolic tumor volume by PET/CT in extranodal natural killer/T cell lymphoma. *Leuk Res.* 2013;37:58-63.

[SONG2016] Song M-K, Yang D-H, Lee G-W, Lim S-N, Shin S, Pak KJ, Kwon SY, Shim HK, Choi B-H, Kim I-S, Shin D-H, Kim S-G, Oh S-Y. High total metabolic tumor volume in PET/CT predicts worse prognosis in diffuse large B cell lymphoma patients with bone marrow involvement in rituximab era. *Leuk Res.* 2016;42:1-6.

[SPAEPEN2002] Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Early restaging positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13(9):1356-1363.

[STRAUS2011] Straus DJ, Johnson JL, LaCasce AS, et al. Doxorubicin, vinblastine, and gemcitabine (CALGB 50203) for stage I/II nonbulky Hodgkin lymphoma: pretreatment prognostic factors and interim PET. *Blood* 2011;117(20):5314-5320.

[TAGHIPOUR2016] Taghipour M, Marcus C, Nunna P, Subramaniam RM. Follow-up FDG PET/CT in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma: Value to Clinical Assessment and Patient Management. *Clin Nucl Med.* 2016;41:e93-97.

[TAGHIPOUR2017] Taghipour M, Marcus C, Sheikhhahaei S, Mena E, Prasad S, Jha AK, Solnes L, Subramaniam RM. Clinical Indications and Impact on Management: Fourth and Subsequent Posttherapy Follow-up (18)F-FDG PET/CT Scans in Oncology Patients. *J Nucl Med.* 2017;58:737-43.

[TERASAWA2008] Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008;49(1):13-21.

[TROTMAN2011] Trotman J, Fournier M, Lamy T, et al. Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) after induction therapy is highly predictive of patient outcome in follicular lymphoma: analysis of PET-CT in a subset of PRIMA trial participants. *J Clin Oncol* 2011;29(23):3194-3200.

[UJJANI2016] Ujjani CS, Hill EM, Wang H, Nassif S, Esposito G, Ozdemirli M, Cordova C, Cheson BD. (18) F-FDG PET-CT and trephine biopsy assessment of bone marrow involvement in lymphoma. *Br J Haematol.* 2016;174:410-6.

[WEIHRAUCH2002] Weihrauch MR, Re D, Bischoff S, et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for initial staging of patients with Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 2002;81:20-25.

[WEILERSAGIE2010] Weiler-Sagie M, Bushelev O, Epelbaum R, Dann EJ, Haim N, Avivi I, Ben-Barak A, Ben-Arie Y, Bar-Shalom R, Israel O. (18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: a study of 766 patients. *J Nucl Med.* 2010;51:25-30.

[WIRTH2002] Wirth A, Seymour JF, Hicks RJ, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 2002;112:262-268.

[WIRTH2008] Wirth A, Foo M, Seymour JF, et al. Impact of [18f] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on staging and management of early-stage follicular non-hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:213-219.

[XIE2015] Xie M, Wu K, Liu Y, Jiang Q, Xie Y. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis with 702 participants. *Med Oncol.* 2015;32:446.

[XIE2016] Xie M, Zhai W, Cheng S, Zhang H, Xie Y, He W. Predictive value of F-18 FDG PET/CT quantization parameters for progression-free survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematology.* 2016;21:99-105.

[YANG2011] Yang DH, Min JJ, Song HC, et al. Prognostic significance of interim (1)(8)F-FDG PET/CT after three or four cycles of R-CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Cancer* 2011;47(9):1312-1318.

Lymphomes

[ZIJLSTRA2006] Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen, II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2006;91(4):522-529.

[ZINZANI2011] Zinzani PL. PET in T-Cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6:241-4.

[ZINZANI2011B] Zinzani PL, Rigacci L, Stefoni V, et al. Early interim 18F-FDG PET in Hodgkin's lymphoma: evaluation on 304 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;39(1):4-12.

[ZOU2017] Zou Y, Tong J, Leng H, Jiang J, Pan M, Chen Z. Diagnostic value of using 18F-FDG PET and PET/CT in immunocompetent patients with primary central nervous system lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:41518-28.

[ZWARTHOED2017] Zwarthoed C, El-Galaly TC, Canepari M, Ouvrier MJ, Viotti J, Ettaiche M, Viviani S, Rigacci L, Trentin L, Rusconi C, Luminari S, Cantonetti M, Bolis S, et al. Prognostic Value of Bone Marrow Tracer Uptake Pattern in Baseline PET Scans in Hodgkin Lymphoma: Results from an International Collaborative Study. *J Nucl Med*. 2017;58:1249-54.

4.15. Myélomes

4.15.1. Sous-groupe de rédaction

La sélection des articles, la rédaction de l'argumentaire et la proposition des recommandations ont été réalisées par le Professeur Françoise Kraeber-Bodéré (médecin nucléaire, CHU de Nantes, Nantes) et le Professeur Philippe Moreau (hématologue, CHU de Nantes, Nantes).

4.15.2. Sélection bibliographique

❖ *Équation de recherche bibliographique*

La sélection bibliographique a été réalisée sur la base de l'interrogation de la base de données Medline® (interface OVID), sur la période 2011-2017, avec l'équation de recherche présentée en Annexe.

Une recherche complémentaire de la littérature a été réalisée à partir de sites d'émetteurs internationaux de recommandations, et dont la liste est fournie en Annexe également.

❖ *Critères de sélection des études*

Population : adulte ($n \geq 30$)

Pathologies concernées : myélome multiple (MM), myélome multiple asymptomatique/smoldering multiple myeloma (SMM) et plasmocytome solitaire (PS)

Technique concernée : TEP au FDG, éventuellement en comparaison à d'autres techniques

Étapes du parcours de soins concernées : bilan initial (évaluation de l'atteinte ostéo-médullaire diffuse, des lésions focales (LF), des lésions extra-ostéo-médullaires, de l'intensité de la fixation) ou suivi post thérapeutique (recherche d'une fixation résiduelle)

Types d'études retenus : méta-analyses et études prospectives ou rétrospectives bien conduites, analyses de la littérature, recommandation de sociétés savantes ; exclusion des rapports de cas ou des cohortes de faible effectif

Critères de jugement retenus : performances intrinsèques et extrinsèques sur la détection tumorale et la survie (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, valeur prédictive négative), valeur pronostique sur la survie, corrélation

❖ *Résultats de la sélection bibliographique*

Parmi les 56 références issues de l'équation de recherche bibliographique et de la recherche complémentaire, 16 articles ont été exclus sur la base de leur titre pour les raisons suivantes :

- Technique non retenue : évaluation de nouveaux traceurs non accessibles ou non pertinents pour un travail de recommandations ;
- Critère non retenu : article sur la physio-pathologie.

Myélomes

Parmi les 40 articles, dont le résumé a été lu pour compléter la sélection, 5 articles ont été exclus pour leur petit effectif ($n < 30$).

Parmi les 35 articles lus en intégralité, 6 articles ont été exclus pour des raisons méthodologiques (population non homogène en particulier).

Le processus de recherche et de sélection bibliographiques a permis de retenir au final 29 références. L'argumentaire a été rédigé sur la base de ces références.

4.15.3. Bilan d'extension initial

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La TEP au FDG permet une exploration de la totalité du corps entier et du squelette et présente une sensibilité de l'ordre de 90 % pour la détection de lésions myélomateuses montrant au niveau osseux des lésions focales (LF), des atteintes diffuses ou des atteintes mixtes avec une captation variable du glucose se traduisant par des valeurs variables de SUVmax [WALKER2012, CAVO2017, DAMMACCO2015, WENG2014, LU2012, SAGER2011, MESGUICH2014, RASCHE2017]. Cependant, il n'existe pas de standardisation des critères d'interprétation de la TEP pour la positivité des atteintes osseuses quant à la définition des LF ou celle des atteintes diffuses. La TEP au FDG permet également la détection des lésions extra-médullaires (LEM) chez moins de 10 % des patients au diagnostic [MOREAU2017]. La spécificité de la TEP au FDG dans le MM varie de 70 % à 100 % selon les études [DAMMACCO2015, WENG2014, LU2012]. En cas de suspicion de compression médullaire, la réalisation d'une TDM ou d'une IRM est indispensable [CAVO2017].

Une étude récente sur 227 patients avec un diagnostic initial de MM rapportait un taux de négativité de la TEP au FDG de 11 %. Aucune association n'était montrée entre ce sous-groupe et le degré d'infiltration médullaire ou le taux de prolifération. En revanche, une faible expression du gène codant pour l'hexokinase 2 catalysant la première étape de la glycolyse était retrouvée dans le groupe de patients TEP négatifs ($p < 0,001$) [RASCHE2017].

La sensibilité de la TEP au FDG est supérieure au bilan radiologique du corps entier montrant des lésions supplémentaires chez la moitié des patients avec cependant des faux négatifs pour les lésions de petites tailles détectées par les radiographies standards [VANLAMMERENVENE2012, MESGUICH2014]. Dans une série italienne de 46 patients avec un diagnostic initial de MM, la TEP-TDM au FDG était supérieure aux radiographies planaires chez 46 % of patients, incluant 19 % avec des radiographies négatives [ZAMAGNI2007].

Dans les premières séries de patients, de petite taille, comparant la TEP au FDG et l'IRM, la sensibilité de la TEP au FDG était comparable ou moindre que celle de l'IRM pelvi-rachidienne (IRM-PR) pour les atteintes rachidiennes diffuses mais permettait la détection de LF supplémentaires [MESGUICH2014, DAMMACCO2015, FONTI2008, FONTI2015, ZAMAGNI2007]. Dans la précédente série italienne de 46 patients, chez 30 % des patients, la TEP-TDM ne retrouvait pas l'infiltration ostéo-médullaire détectée en IRM (le plus souvent diffuse) et chez 35 % des patients, la TEP-TDM détectait des lésions

Myélomes

myéломateuses en dehors du champ de vue de l'IRM [ZAMAGNI2007]. En combinant les deux techniques, des sites médullaires ou extra-médullaires de la maladie étaient retrouvés chez 92 % des patients. L'étude prospective comparative française Imajem concluait à des taux de détection comparable de la TEP au FDG et de l'IRM-PR pour la détection des atteintes osseuses, de plus de 90 % [MOREAU2017].

Chez les patients atteints de PS, la TEP au FDG détecte des lésions supplémentaires, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à l'IRM [DAMMACCO2015, CAVO2017].

Chez les patients atteints de SMM, la TEP au FDG permet de détecter des lésions osseuses, et la présence d'une ou plusieurs LF avec ostéolyse sur la TEP au FDG est considérée comme un critère de traitement [ZAMAGNI2016, CAVO2017, RAJKUMAR2014].

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG a une très bonne sensibilité et spécificité pour la détection des lésions osseuses au diagnostic initial de myélome symptomatique. La sensibilité est comparable à celle de l'IRM (niveau de preuve A). Néanmoins, en cas de suspicion de compression médullaire, les performances de la TEP au FDG ne permettent pas de s'affranchir d'une exploration par TDM ou IRM pelvi-rachidienne (niveau de preuve A).

La TEP au FDG permet la détection de lésions extra-médullaires de pronostic défavorable au diagnostic initial de myélome symptomatique (niveau de preuve A).

La TEP au FDG est un examen performant pour le bilan initial des plasmocytomes (niveau de preuve B2).

La TEP au FDG permet de détecter des lésions osseuses chez les patients atteints de SMM (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée au bilan initial du myélome multiple symptomatique.

La TEP au FDG est recommandée au bilan initial des plasmocytomes.

La TEP au FDG peut être proposée en cas de suspicion d'évolution d'un myélome multiple asymptomatique.

4.15.4. Évaluation de la réponse thérapeutique

❖ *Synthèse des données de la littérature*

L'obtention d'une rémission complète métabolique (RCM) en TEP au FDG lors de l'évaluation intermédiaire avant autogreffe ou après autogreffe est associée à une meilleure survie. La TEP au FDG est considérée comme l'imagerie de référence pour l'évaluation thérapeutique dans le MM, permettant d'évaluer la réponse plus précocement que l'IRM, avec une valeur pronostique [CAVO2017]. La TEP au FDG peut être couplée à une technique biologique de détection de la MRD

Myélomes

(minimal residual disease), permettant de définir la réponse complète [KUMAR2016]. Cependant, il n'existe pas de standardisation des critères d'interprétation de la réponse métabolique en TEP au FDG. Par ailleurs, il n'existe pas d'étude évaluant l'efficacité des thérapies guidées par l'imagerie.

Bartel *et al.* montraient en 2009 que la normalisation de la fixation du FDG au niveau des LF après les cycles initiaux de chimiothérapie et avant la procédure d'autogreffe était associée à une meilleure survie sans événement et survie globale [BARTEL2009]. Confrontée aux profils génétiques, la RCM avant autogreffe conférait une meilleure survie globale chez les patients à bas risque et une meilleure survie sans événement chez les patients à haut risque. La même équipe rapportait en 2013, chez des patients traités selon le même protocole intensif (Total Therapy 3), la valeur pronostique de la TEP au FDG précoce réalisée au jour 7 de l'induction dans une série de 302 patients, 277 d'entre eux ayant aussi une étude du profil d'expression des gènes [USMANI2013]. La TEP au FDG était comparée aux radiographies et à l'IRM. L'analyse multivariée concluait qu'un nombre 3 LF sur la TEP au FDG à J7 était associé à une PFS et une survie globale inférieures même dans le groupe de patients à haut risque selon le profil génétique, la TEP au FDG pouvant être envisagée comme un outil d'adaptation thérapeutique précoce.

Dans la série italienne de 192 patients, la persistance d'une $SUV > 4,2$ après l'induction thérapeutique était associée à une PFS réduite [ZAMAGNI2011]. Trois mois après l'autogreffe, une RCM était obtenue chez 65 % des patients, avec une PFS et une survie globale à 4 ans supérieures à celles des patients TEP positifs. De façon intéressante, 23 % des patients obtenant une RC selon les critères conventionnels étaient considérés TEP positifs. L'analyse multivariée montrait que le statut TEP après autogreffe était un facteur pronostique indépendant de la PFS. L'équipe de Bologne a confirmé ces résultats en 2015 chez 282 patients atteints de MM symptomatique traités en première ligne entre 2002 et 2012 [ZAMAGNI2015]. Le suivi était de 67 mois. Après traitement, une RCM était obtenue chez 70 % des patients alors que les méthodes conventionnelles concluaient à 53 % de RC. La négativité de la TEP affectait la PFS et la survie globale positivement. Chez 12 % des patients ayant rechuté, la progression osseuse était uniquement détectée par la TEP au FDG réalisée dans le suivi systématique et l'analyse multivariée montrait qu'une $SUV_{max} > 4,2$ après le traitement de première ligne était un facteur indépendant prédisant la progression sur l'imagerie métabolique. Il n'est pas exclu que ces deux études italiennes aient rapporté les données des mêmes patients.

L'étude prospective Imajem a récemment confirmé l'intérêt de la TEP au FDG pour l'évaluation thérapeutique du MM dans une population de 134 patients traités par lenalidomide, bortezomib et dexamethasone (RVD) avec ou sans autogreffe, suivi par lenalidomide en maintenance [MOREAU2017]. Alors que la normalisation de l'IRM après 3 cycles de RVD et avant la maintenance n'affectait ni la PFS, ni la survie globale, la PFS des patients TEP négatifs à 3 cycles était meilleure que celle des patients TEP positifs (PFS à 30 mois de 78,7 % vs 56,8 %). La normalisation de la TEP au FDG avant la maintenance était associée à une meilleure PFS et survie globale.

L'intérêt de la TEP en post-autogreffe a également été rapporté en 2013 dans une série prospective de 77 patients évalués par TEP au FDG 3 mois après l'autogreffe puis tous les 6 à 12 mois dans le suivi [NANNI2013]. Les patients étaient classés en groupe 1 (rechute) et groupe 2 (absence de rechute). Dans le groupe 1, la durée de la réponse était plus longue quand la TEP était négative (27,6 mois) que positive (18 mois) ($p = 0,05$) avec chez les patients TEP positifs une SUV_{max} inversement corrélée à la

Myélomes

durée de la réponse ($p < 0,01$). Dans le groupe 2, 27 patients avaient une TEP au FDG négative et 13 une TEP positive mais la SUVmax restait stable dans le suivi.

Une autre étude a évalué les performances de la TEP au FDG pour la détection de maladie résiduelle après autogreffe [DERLIN2012, DERLIN2013]. Un total de 197 TEP au FDG a été enregistré chez 99 patients à différents temps, permettant la détection de 576 LF osseuses et LEM sur 79 TEP au FDG avec en plus une infiltration ostéo-médullaire diffuse chez 17 patients. La TEP au FDG avait une sensibilité de 54,6 %, une spécificité de 82,1 %, une valeur prédictive positive de 82,3 %, une valeur prédictive négative 54,2 % et une exactitude de 65,5 %.

Si ces différentes études démontrent l'intérêt certain de la TEP au FDG pour l'évaluation thérapeutique des MM, les critères d'interprétation utilisés sont variables et hétérogènes entre les différentes études. Des travaux européens sont en cours pour standardiser ces critères.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG est plus performante que l'IRM pour l'évaluation thérapeutique dans le MM, permettant d'évaluer la réponse plus précocement que l'IRM, avec une valeur pronostique, notamment chez les patients éligibles à l'autogreffe (niveau de preuve A).

Cependant, les critères d'interprétation et les outils de quantification utilisés en TEP au FDG (SUVmax, MTV, TLG) pour l'évaluation thérapeutique doivent être standardisés et validés par des études prospectives (niveau de preuve B1).

La TEP au FDG peut être couplée à une technique biologique de détection de la MRD, permettant de définir la réponse complète (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG est recommandée pour l'évaluation thérapeutique du myélome multiple notamment pour les patients éligibles à l'autogreffe.

4.15.5. Valeur pronostique au diagnostic initial

❖ *Synthèse des données de la littérature*

Une série importante portant sur 239 patients, traités de façon homogène en première ligne dans le programme de double autogreffe dit « total therapy » du groupe de Little-Rock, Arkansas, a comparé prospectivement la TEP au FDG et l'IRM pour évaluer la valeur pronostique respective de ces examens [BARTEL2009]. En analyse multivariée, le seul examen d'imagerie associé de façon significative à un pronostic défavorable tant pour la survie globale que pour la survie sans événement était la TEP au FDG lorsque le nombre de LF était supérieur à 3 au diagnostic. Le nombre de LF sur l'IRM initiale (7 et plus) affectait la survie sans événement mais pas à la survie globale.

La valeur pronostique du nombre de LF sur la TEP au FDG initiale a été confirmée dans une large série de 192 patients atteints de MM rentrant dans un programme de double autogreffe après une

Myélomes

induction comprenant du thalidomide et de la dexamethasone [ZAMAGNI2011]. Dans cette étude, un nombre d'au moins 3 LF (44 % des cas), une SUV > 4,2 (46 % des cas) et la présence de LEM (6 %) affectaient négativement la survie sans progression (PFS) à 4 ans. La SUV > 4,2 et la présence de LEM étaient associées à une survie globale plus courte.

La valeur pronostique de la TEP au FDG a également été étudiée dans une série de 61 patients au moment du diagnostic de MM (55) ou PS (6) [HAZNEDAR2011]. Une corrélation était retrouvée entre les LEM les plus fixantes, la fixation ostéo-médullaire ($p = 0,027$) et le score ISS (International Staging System) ($p = 0,048$). La SUVmax ostéo-médullaire était corrélée à l'ISS ($p = 0,013$). Les 44 patients positifs en TEP au FDG avaient une survie estimée à 5 ans inférieure (61 %) aux 11 patients TEP au FDG négatifs tous vivants à 5 ans ($p = 0,01$). En analyse multivariée, seules les LEM intenses avaient une valeur pronostique sur la survie globale ($p = 0,03$).

L'étude française Imajem confirmait la valeur pronostique négative des LEM au diagnostic initial de myélome symptomatique [MOREAU2017].

Une autre étude menée chez 59 patients au diagnostic initial de MM ne retrouvait pas de différence en termes de caractéristiques cliniques entre les patients présentant une SUVmax < ou > 4, alors qu'il existait des différences significatives entre les patients avec un nombre de LF < 3 et ceux avec LF > 3 pour la bêta2-microglobuline, les LDH, la présence d'une anémie et le score de Durie-Salmon [PARK2014].

Une corrélation a été rapportée entre les valeurs de SUVmax, le degré d'infiltration médullaire et le ratio de plasmocytes ($r = 0,54$ and $r = 0,74$, $p < 0,01$) chez 42 patients, 32 au diagnostic initial de MM et 10 en évaluation thérapeutique [SAGER2011].

Une étude menée chez 47 patients atteints de MM retrouvait aussi la valeur pronostique du volume métabolique tumoral (MTV) déterminée sur la TEP au FDG pré-thérapeutique sur la survie sans progression et la survie globale [FONTI2012]. Une seconde étude menée dans une large série de 192 patients confirmait la valeur pronostique du MTV et montrait également la valeur pronostique de la TLG (Total lesion glycolysis) [MCDONALD2017]. Dans cette dernière étude, l'analyse multivariée montrait en baseline qu'un TLG > 620 g et un MTV > 210 cm³ affectaient péjorativement la PFS et l'OS après ajustement pour les facteurs pronostiques connus. Combiné avec le score pronostique GEP70, un TLG > 205 g identifiait un sous-groupe de haut risque. De plus, un TLG > 205 g séparait les patients ISS II en deux sous-groupes avec un devenir comparable aux patients ISS I et ISS III.

Chez les patients atteints de PS, la présence d'au moins 2 lésions hypermétaboliques en TEP au FDG est prédictive d'une évolution rapide vers un MM [FOUQUET2014].

Chez les patients suivis pour un SMM, la positivité de la TEP au FDG augmente le risque de progression vers un MM [ZAMAGNI2016]. Dans une série de 120 patients suivis pour un SMM, l'équipe de Bologne *et al.* rapportait une positivité de la TEP au FDG dans 16 % des cas et la probabilité de progression dans les 2 ans était de 58 % pour les patients TEP positifs et 33 % pour les patients TEP négatifs [ZAMAGNI2016].

Ces différentes études démontrent la valeur pronostique certaine de la TEP au FDG au diagnostic initial des MM, mais les critères d'interprétation et les outils de quantification utilisés sont variables

Myélomes

et hétérogènes entre les différentes études. Des travaux européens sont en cours pour standardiser ces critères.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG effectuée au bilan initial du MM est un outil pronostique indépendant. En effet, la valeur de la SUVmax au diagnostic, l'existence de localisations extra-médullaires et le nombre de lésions focalisées sont des facteurs pronostiques indépendants dans la plupart des études (niveau de preuve B1).

Cependant, les outils de quantification utilisés en TEP au FDG (SUVmax, nombre de foyers, MTV, TLG) lors du bilan initial doivent être standardisés avec détermination de seuils critiques puis validés par des études prospectives (niveau de preuve B1).

Chez les patients suivis pour un PS, la positivité de la TEP au FDG augmente le risque de progression vers un MM (niveau de preuve B2).

Chez les patients suivis pour un SMM, la positivité de la TEP au FDG augmente le risque de progression vers un MM (niveau de preuve B2).

❖ *Recommandations*

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur les données de la littérature.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'évaluation pronostique du myélome multiple.

4.15.6. Diagnostic de la récidive

❖ *Synthèse des données de la littérature*

La TEP au FDG a une très bonne sensibilité et spécificité chez les patients suspects de rechute d'un myélome, permettant la détection de lésions osseuses avec une très bonne sensibilité et spécificité et extra-medullaires de mauvais pronostic [CAVO2017].

La valeur pronostique de la TEP au FDG a aussi été évaluée chez les patients atteints de MM suspects de rechute après autogreffe [LAPA2014]. Il a été montré dans une petite série de 37 patients que l'absence de foyer avide de FDG était un facteur pronostique favorable sur le temps jusqu'à la progression (TTP) et la survie globale ($p < 0,01$). La présence de plus de 10 LF était corrélée au TTP ($p < 0,01$) et à la survie globale ($p < 0,05$) et l'intensité de la fixation du FDG et la présence de LEM à un TTP plus court ($p = 0,037$ et $p = 0,049$, respectivement). Le résultat de la TEP au FDG induisait un changement de la prise en charge dans 30 % des cas. Cette publication est critiquable car il n'est pas certain que l'ensemble des patients présentait une rechute confirmée et il est criticable de comparer la survie de patients avec rechute confirmée ou sans rechute confirmée.

❖ *Conclusions et niveaux de preuve*

La TEP au FDG est un examen sensible et spécifique pour la détection des lésions osseuses au bilan de rechute du MM symptomatique (niveau de preuve A).

Myélomes

Lors du bilan de rechute, le nombre de lésions focales et la présence de LEM sont des facteurs pronostiques défavorables sur la survie (niveau de preuve C).

❖ Recommandations

Les recommandations qui suivent s'appuient essentiellement sur un avis d'experts.

La TEP au FDG peut être proposée pour l'exploration d'une suspicion de récidive d'un myélome multiple.

4.15.7. Références bibliographiques

[BARTEL2009] Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114(10):2068-2076.

[CAVO2017] Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):e206-e217.

[DAMMACCO2015] Dammacco F, Rubini G, Ferrari C, Vacca A, Racanelli V. 18F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders. *Clinical & Experimental Medicine* 2015;15(1):1-18.

[DERLIN2012] Derlin T, Weber C, Habermann CR, Herrmann J, Wisotzki C, Ayuk F, Wolschke C, Klutmann S, Kroger N. 18F-FDG PET/CT for detection and localization of residual or recurrent disease in patients with multiple myeloma after stem cell transplantation. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2012;39(3):493-500.

[DERLIN2013] Derlin T, Peldschus K, Munster S, Bannas P, Herrmann J, Stubig T, Habermann CR, Adam G, Kroger N, Weber C. Comparative diagnostic performance of 8F-FDG PET/CT vs whole-body MRI for determination of remission status in multiple myeloma after stem cell transplantation. *European Radiology* 2013;23(2):570-8.

[FONTI2008] Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, et al. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med.* 2008;49:195–200.

[FONTI2012] Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S, De Luca S, Fabbricini R, Catalano L, Pane F, Salvatore M, Pace L. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *Journal of Nuclear Medicine* 2012;53(12):1829-35.

[FONTI2015] Fonti R, Pace L, Cerchione C, Catalano L, Salvatore B, De LS, Pane F, Salvatore M, Del VS. 18F-fdg pet/ct, 99mtc-mibi, and mri in the prediction of outcome of patients with multiple myeloma: A comparative study. *Clinical Nuclear Medicine* 2015;40(4):303-8.

[FOUQUET2014] Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(12):3254-60.

[HAZNEDAR2011] Haznedar R, Aki SZ, Akdemir OU, Ozkurt ZN, Ceneli O, Yagci M, Sucak GT, Unlu M. Value of 18F-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography/computed tomography in predicting survival in multiple myeloma. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2011;38(6):1046-53.

[KUMAR2016] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-46.

[LAPA2014] Lapa C, Lückerath K, Malzahn U, et al. 18 FDG-PET/CT for prognostic stratification of patients with multiple myeloma relapse after stem cell transplantation. *Oncotarget.* 2014;5(17):7381-91.

[LU2012] Lu YY, Chen JH, Lin WY, et al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple Myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2012;37(9):833-7.

Myélomes

[MCDONALD2017] McDonald JE, Kessler MM, Gardner MW, et al. Assessment of Total Lesion Glycolysis by 18F FDG PET/CT Significantly Improves Prognostic Value of GEP and ISS in Myeloma. Clin Cancer Res. 2017;23(8):1981-1987.

[MESGUICH2014] Mesguich C, Fardanesh R, Tanenbaum L, Chari A, Jagannath S, Kostakoglu L. State of the art imaging of multiple myeloma: comparative review of FDG PET/CT imaging in various clinical settings. European Journal of Radiology 2014;83(12):2203-23.

[MOREAU2017] Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study. J Clin Oncol. 2017;35(25):2911-2918.

[NANNI2013] Nanni C, Zamagni E, Celli M, Caroli P, Ambrosini V, Tacchetti P, Brioli A, Zannetti B, Pezzi A, Pantani L, Perrone G, Zompatori M, Cavo M, Colletti PM, Rubello D, Fanti S. The value of 18F-FDG PET/CT after autologous stem cell transplantation (ASCT) in patients affected by multiple myeloma (MM): experience with 77 patients. Clinical Nuclear Medicine 2013;38(2):e74-e79.

[PARK2014] Park S, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH, Hong JY, Choi MK, Kim YS, Jung CW, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Choi JY, Kim K. Positive correlation between baseline PET or PET/CT findings and clinical parameters in multiple myeloma patients. Acta Haematologica 2014;131(4):193-9.

[RAJKUMAR2014] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014 15:538-48.

[RASCHE2017] Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. Blood. 2017;130(1):30-34.

[SAGER2011] Sager S, Ergul N, Ciftci H, Cetin G, Guner SI, Cermik TF. The value of FDG PET/CT in the initial staging and bone marrow involvement of patients with multiple myeloma. Skeletal Radiology 2011;40(7):843-7.

[USMANI2013] Usmani SZ, Mitchell A, Waheed S, et al. Prognostic implications of serial 18-fluoro-deoxyglucose emission tomography in multiple myeloma treated with total therapy 3. Blood. 2013;121(10):1819-23.

[VANLAMMERENVENE2012] van Lammeren-Venema D, Regelink JC, Riphagen II, Zweegman S, Hoekstra OS, Zijlstra JM. 8F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in assessment of myeloma-related bone disease: a systematic review. Cancer 2012;118(8):1971-81.

[WALKER2012] Walker RC, Brown TL, Jones-Jackson LB, et al. Imaging of multiple myeloma and related plasma cell dyscrasias. J Nucl Med. 2012 Jul;53(7):1091-101.

[WENG2014] Weng WW, Dong MJ, Zhang J, Yang J, Xu Q, Zhu YJ, Liu NH. A systematic review of MRI, scintigraphy, FDG-PET and PET/CT for diagnosis of multiple myeloma related bone disease--which is best? Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp 2014;15(22):9879-84.

[ZAMAGNI2007] Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. Haematologica. 2007;92:50-55.

[ZAMAGNI2011] Zamagni E, Patriarca F, Nanni C, Zannetti B, Englano E, Pezzi A, Tacchetti P, Buttignol S, Perrone G, Brioli A, Pantani L, Terragna C, Carobolante F, Baccarani M, Fanin R, Fanti S, Cavo M. Prognostic relevance of 18-F FDG PET/CT in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with up-front autologous transplantation. Blood 2011;118(23):5989-95.

[ZAMAGNI2015] Zamagni E, Nanni C, Mancuso K et al. PET/CT Improves the Definition of Complete Response and Allows to Detect Otherwise Unidentifiable Skeletal Progression in Multiple Myeloma. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4384-90.

[ZAMAGNI2016] Zamagni E, Nanni C, Gay F, Pezzi A, Patriarca F, Bello M, Rambaldi I, Tacchetti P, Hillengass J, Gamberi B, Pantani L, Magarotto V, Versari A, Offidani M, Zannetti B, Carobolante F, Balma M, Musto P, Rensi M, Mancuso K, Dimitrakopoulou-Strauss A, Chauvie S, Rocchi S, Fard N, Marzocchi G, Storto G, Ghedini P, Palumbo A, Fanti S, Cavo M. 18F-

Myélomes

FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. Leukemia 2016;30(2):417-22.

5. GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION

5.1.Coordination

SALAÜN Pierre-Yves, médecin nucléaire, CHRU de Brest, Brest (participation à l'ensemble du travail, excepté, en réunion, lors des décisions en lien avec l'argumentaire sur les lymphomes)

5.2.Groupe de rédaction

❖ *Mission transversale de rédaction :*

BALLEYGUIER Corinne, radiologue, Gustave Roussy, Villejuif

LUCIANI Alain, radiologue, AP-HP, Paris

PHILIP Arnaud, médecin généraliste, Brest

❖ *Chargés de projets par item :*

Carcinomes des VADS – adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu - cancers des glandes salivaires

ABGRAL Ronan, médecin nucléaire, CHRU de Brest, Brest

MALARD Olivier, oto-rhino-laryngologue, CHU de Nantes, Nantes

Néoplasies bronchopulmonaires, médiastinales et pleurales

QUÉRÉ Gilles, oncologue thoracique, CHRU de Brest, Brest

QUERELLOU-LEFRANC Solène, médecin nucléaire, CHRU de Brest, Brest

Cancers digestifs (colorectal, canal anal, œsophage et pancréas)

CORIAT Romain, gastro-entérologue, AP-HP, Paris

WARTSKI Myriam, médecin nucléaire, AP-HP, Paris

Incidentalomes surrenaliens

HINDIÉ Elif, médecin nucléaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux

TABARIN Antoine, endocrinologue, CHU de Bordeaux, Bordeaux

TAIEB David, médecin nucléaire, AP-HM, Marseille

Cancers de la vessie

GIRARD Antoine, médecin nucléaire, Centre Eugène Marquis et Université Rennes 1, Rennes (participation à l'ensemble du travail, excepté, en réunion, lors des décisions en lien avec l'argumentaire sur les cancers de la vessie)

GRELLIER Jean-François, médecin nucléaire, Hôpital Foch, Paris (participation à l'ensemble du travail, excepté, en réunion, lors des décisions en lien avec les aspects de détection de la récidive des cancers de la prostate)

Cancers de la prostate

BRENOT-ROSSI Isabelle, médecin nucléaire, Institut Paoli-Calmettes, Marseille

Cancers du sein

GROHEUX David, médecin nucléaire, AP-HP, Paris (participation à l'ensemble du travail, excepté, en réunion, lors des décisions en lien avec l'argumentaire sur les cancers du sein)

HINDIÉ Elif, médecin nucléaire, CHU de Bordeaux, Bordeaux

Cancers gynécologiques (hors sein : ovaire, endomètre et col de l'utérus)

ROUSSEAU Caroline, médecin nucléaire, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes

Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

DÉANDRÉIS Désirée, médecin nucléaire, Hopital universitaire, Citta della Salute e della Scienza, Université de Turin, Turin

Sarcomes

ALBERINI Jean-Louis, médecin nucléaire, Institut Curie, Paris

Lymphomes

BODET-MILIN Caroline, médecin nucléaire, CHU de Nantes, Nantes

CASASNOVAS Olivier, hématologue, CHU Le Bocage, Dijon

ITTI Emmanuel, médecin nucléaire, CHU Henri Mondor, Paris

Myélomes

KRAEBER-BODÉRÉ Françoise, médecin nucléaire, CHU de Nantes, Nantes

MOREAU Philippe, hématologue, CHU de Nantes, Nantes

5.3.Suivi du projet par l'INCa et la HAS

MOROIS Sophie, chef de projet au département Bonnes Pratiques, INCa

DUPERRAY Marianne, responsable du département Bonnes Pratiques, INCa

DAHAN Muriel, directrice de la Direction Recommandations et du Médicament, INCa

VERMEL Christine, responsable de la Mission qualité et conformité de l'expertise, INCa

LAURENCE Michel, chef du service des Bonnes pratiques professionnelles, HAS

6. SELECTEURS

AGOSTINI Aubert, gynécologue obstétricien, Hôpital La Conception, Marseille

BAGOT Martine, dermatovénéréologue, Hôpital Saint Louis, Paris

BAILLY Matthieu, médecin nucléaire, CHR Orléans, Orléans

BARRANGER Emmanuel, chirurgien oncologique mammaire et gynécologique, CLCC Antoine Lacassagne, Nice

BARRY Béatrix, ORL, Hôpital Bichat, Paris

BERRIOLO RIEDINGER Alina, médecin nucléaire, Centre Georges François Leclerc, Dijon

BERTHET Louis, médecin nucléaire, Centre de Médecine Nucléaire du Parc, Dijon

BESSE Hélène, médecin nucléaire, CHR Orléans, Orléans

BLAGOSKLONOV Oleg, médecin nucléaire, Université de Franche-Comté et CHRU de Besançon, Besançon

BLANCHARD Nicolas, oncologue radiothérapeute, Centre de cancérologie les Dentellières, Valenciennes

BOICHOT Christophe, médecin nucléaire, Nucléaris, Saint Rémy

CACHIN Florent, médecin nucléaire, CLCC Jean Perrin, Clermont ferrand

CARAI Sébastien, médecin nucléaire, Centre d'Explorations Isotopiques, Saint-Grégoire

CAZEAU Anne-Laure, médecin nucléaire, Institut Bergonié, Bordeaux

CHARRA Clément, médecin généraliste, Ladoix-Serrigny

CLAVÈRE Pierre, oncologue radiothérapeute, CHU Limoges, Limoges

DEJUST Sébastien, médecin nucléaire, Institut Jean Godinot, Reims

DUFOUR Xavier, ORL, CHU La Milétrie, Poitiers

EDET-SANSON Agathe, médecin nucléaire, Centre Henri Becquerel, Rouen

ERRA Benoît, médecin nucléaire, CHU, Tours

FAITOT François, chirurgien général, CHU de Strasbourg, Strasbourg

FOUCHER Pascal, pneumo-oncologue, CHU Dijon-Bourgogne, Dijon

FOURNEL Pierre, oncologue médical, Institut de Cancérologie Lucien Neuwirth, Saint Priest en Jarez

FOURNIER Aude, chirurgien viscéral et digestif, Hôpital privé Arras Bonnettes, Arras

FRECHE Bernard, médecin généraliste, Royan

GABIACHE Erwan, médecin nucléaire, Centre d'Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle, Toulouse

GIRARD Philippe, pneumologue, Institut Montsouris, Paris

HASSLER Stéphanie, médecin nucléaire, CLCC Paul Strauss, Strasbourg

HAUTEFEUILLE Vincent, gastroentérologue, Hôpital Sud - CHU Amiens Picardie, Amiens

HEKMI Abdellatif, médecin nucléaire, CH Troyes, Troyes

HUGENTOBLER Alexis, médecin nucléaire, Hôpital Privé La Louvière, Lille

HUGLO Damien, médecin nucléaire, Hôpital Huriez - CHU de Lille, Lille

JEANDIDIER Morgane, endocrinologue, diabète et maladies métaboliques, CHRU Strasbourg/UdS, Sstrasbourg

JULIÈRON Morbize, ORL et chirurgie cervicofaciale, Centre Oscar Lambret, Lille

KAEUFELER Étienne, oncogastroentérologue, CH de Sélestat, Sélestat

KANOUN Salim, médecin nucléaire, Institut Claudius Regaud, Toulouse

LE DORTZ Ludovic, médecin nucléaire, Centre d'Explorations Isotopiques, Saint-Malo

LE MOULEC Sylvestre, oncologue médical, Institut Bergonié, Bordeaux

LELEU Xavier, hématologue myélome, CHU La Milétrie, Poitiers

MAILLIEZ Audrey, oncologue, Centre Oscar Lambret, Lille

MALEZIAUX Xavier, médecin nucléaire, hopital Pasteur, Colmar

MANFREDI Sylvain, hépato-gastroentérologue et oncologue digestif, CHU Le Bocage, Dijon

MARTEAU Philippe, hépatologue et gastroentérologue, Hôpitaux Saintt Antoine et Tenon, Paris

MELLONI Boris, pneumologue et oncologue thoracique, CHU Limoges, Limoges

MOLIÈRE Sébastien, radiologue, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

MONET Antoine, médecin nucléaire, Centre d'imagerie fonctionnelle, Bordeaux

Groupes de travail et relecteursLymphomes

MORINIÈRE Sylvain, ORL, CHU Tours, Tours

MOUAWAD François, ORL et chirurgien cervico facial, Hôpital Huriez CHRU de Lille, Lille

NOEL-WALTER Marie-Pierre, hématologue clinique, Hôpital Huriez CHRU de Lille, Lille

OBERIC Lucie, hématologue, Institut Universitaire du Cancer, Toulouse

OUAISSE Mehdi, chirurgien digestif, CHRU Trousseau, Tours

PÉRIÉ Sophie, ORL et chirurgien cervicofacial, Hôpital Tenon, Paris

PERON Julien, oncologue médical, CH Lyon sud, Pierre-Bénite

PIGNEUR Frédéric, radiologue, Henri Mondor, Paris

PROFFIT Franck, imageur moléculaire, GIE Positon Poitou Charentes, Poitiers

PROVENCAL Jocelyne, oncologue médical, CH Métropole Savoie, Chambéry

RATHAT Gauthier, gynéco- obstétricien et cancérologue, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier

RIGAUD Jérôme, urologue, CHU de Nantes, Nantes

ROUX Allan, ORL et chirurgien cervico-facial, Hôpitaux civils de Colmar, Colmar

SCHLURMANN-CONSTANS Friederike, oncologue médical, CHIC Quimper/CHRU Brest, Quimper

TERROIR Marie, médecin nucléaire, Gustave Roussy, Villejuif

THOURY Anne, gynéco-obstétricien, Hôpital des peupliers, Paris

THUREAU Sébastien, onco-radiothérapeute, Centre Henri Becquerel, Rouen

TOUGERON David, gastro-entérologue oncologue, CHU de Poitiers, Poitiers

UZAN Catherine, chirurgien gynécologique et mammaire, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris

VALLEE Marie, oncologue médical, CHBA, Vannes

VENEL Yann, médecin nucléaire, CHRU de tours, Tours

VERA Pierre, médecin nucléaire, CLCC Henri Becquerel, Rouen

VERGNON Jean-Michel, pneumologue, CHU de Saint Etienne - Hôpital Nord, Saint Etienne

VILLEFRANQUE Vincent, gynécologue obstétricien, CH Simone Veil, Eaubonne

VORON Thibault, chirurgien viscéral et digestif, Hôpital Saint-Antoine, Paris

VUILLEZ Jean-Philippe, médecin nucléaire, CHU Grenoble Alpes (CHUGA), Grenoble

ZASADNY Xavier, radiothérapeute, Clinique Chénieux, Limoges

7. PRINCIPAUX RÉSULTATS DE LA RELECTURE NATIONALE

Parmi 144 professionnels de santé ou représentants de patients sollicités, 73 personnes se sont exprimées sur au moins une question, pour un taux de réponse de 50,7 %.

144 contacts	nb sollicités	nb répondants	taux de réponse
Médecin nucléaire	39	26	66,7 %
Radiologue	5	2	40,0 %
Radiothérapeute	6	4	66,7 %
Chirurgien général	4	1	25,0 %
Oncologue médical	15	8	53,3 %
Médecin généraliste	5	2	40,0 %
Patient	1	0	0,0 %
Dermatologue	2	1	50,0 %
Endocrinologue	2	1	50,0 %
Gastro-entérologue et hépatologue	13	8	61,5 %
Gynécologue	13	6	46,2 %
Hématologue	8	2	25,0 %
ORL	9	7	77,8 %
Pneumologue	17	4	23,5 %
Urologue	5	1	20,0 %
Total	144	73	50,7 %

A la question « Le document apporte-t-il des informations utiles aux professionnels amenés à utiliser ou prescrire de la TEP en cancérologie ? », il y a eu **90,0 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 8,42 sur une échelle de 1 à 9 (sur 70 réponses).

A la question « La présentation et rédaction de ce document est-elle claire et sans ambiguïté ? » : il y a eu **81,4 % d'accord fort** (réponses entre 7 et 9 sur une échelle de 1 à 9) – réponse moyenne de 7,76 sur une échelle de 1 à 9 (sur 70 réponses).

Le questionnaire a adopté le plan du document intégral transmis pour évaluation.

Pour chaque sous-partie aboutissant à la formulation de recommandations, les questions étaient les suivantes :

- Vous sentez-vous concerné(e) dans votre pratique par cette question ? (O/N)
- L'argumentaire et ses conclusions vous paraissent-ils clairs, complets et pertinents ? (O/N + commentaires libres)
- Êtes-vous d'accord avec les recommandations proposées ? (otation)
- Êtes-vous en mesure d'appliquer ces recommandations dans votre pratique ? (otation)
- Plage de commentaires libres

Les réponses des relecteurs, pour chaque recommandation, sur l'accord aux recommandations et leur applicabilité sont synthétisées dans le tableau ci-après :

	<i>Accord avec la recommandation (moyenne (% note > 6))</i>	<i>Applicabilité de la recommandation (% Oui)</i>
CARCINOMES DES VADS		
Diagnostic et bilan d'extension initial des carcinomes des VADS	7,94 (85,3 %)	87,9 %
Évaluation de la maladie résiduelle, de la récidive et surveillance	7,88 (85,3 %)	93,8 %
Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu	8,59 (85,3 %)	94,1 %
Cancers indifférenciés du nasopharynx (UCNT)	8,70 (94,1 %)	100,0 %
Tumeurs des glandes salivaires	7,28 (70,6 %)	83,9 %
Tumeurs malignes nasosinusniennes	8,00 (82,4 %)	96,8 %
NÉOPLASIES BRONCHOPULMONAIRES, MÉDIASTINALES ET PLEURALES		
Caractérisation du nodule pulmonaire	8,10 (86,7 %)	86,2 %
Bilan d'extension initial du cancer bronchopulmonaire	8,37 (80,0 %)	100,0 %
Valeur pronostique	7,00 (66,7 %)	81,5 %
Optimisation des champs de radiothérapie	8,41 (86,7 %)	96,3 %
Évaluation de la réponse thérapeutique	7,96 (73,3 %)	96,3 %
Évaluation de la maladie résiduelle et diagnostic de la récidive	8,00 (80,0 %)	96,4 %
Affections pleurales	7,81 (76,7 %)	96,3 %
Tumeurs médiastinales	7,82 (76,7 %)	92,6 %
CANCERS COLORECTAUX		
Bilan d'extension initial	8,12 (75,9 %)	92,6 %
Diagnostic de la récidive et bilan d'une récidive	8,15 (86,2 %)	100,0 %
Évaluation de la réponse thérapeutique	7,38 (65,5 %)	85,2 %
Planification de la radiothérapie	6,42 (58,6 %)	76,9 %
CANCERS DU CANAL ANAL		
Bilan d'extension initial	8,29 (75,0 %)	100,0 %
Évaluation de la réponse thérapeutique et diagnostic de la récidive	7,76 (70,8 %)	100,0 %
Planification de la radiothérapie	7,24 (70,8 %)	95,0 %
CANCERS DE L'ŒSOPHAGE		
Bilan d'extension initial	8,05 (76,0 %)	100,0 %
Évaluation de la réponse thérapeutique	7,32 (64,0 %)	90,9 %
Planification de la radiothérapie	5,00 (36,0 %)	85,7 %
Diagnostic de la récidive	7,91 (76,0 %)	100,0 %
CANCERS DU PANCRÉAS		
Caractérisation d'une masse pancréatique	7,36 (63,0 %)	84,0 %
Bilan d'extension initial	7,40 (66,7 %)	83,3 %
Diagnostic de la récidive	6,29 (44,4 %)	79,2 %
INCIDENTALOMES SURRENALIENS		
	8,64 (87,5 %)	100,0 %

	<i>Accord avec la recommandation (moyenne (% note > 6))</i>	<i>Applicabilité de la recommandation (% Oui)</i>
CANCERS DE LA VESIE		
Caractérisation d'une tumeur vésicale	8,55 (86,4 %)	95,0 %
Bilan d'extension initial	7,95 (90,9 %)	95,0 %
Évaluation de la réponse thérapeutique	7,60 (72,7 %)	90,0 %
Diagnostic de la récidive	7,55 (68,2 %)	90,0 %
CANCERS DE LA PROSTATE		
Bilan d'extension initial - détection des lésions intraprostatiques	7,78 (73,1 %)	79,2 %
Bilan d'extension initial - détection des adénopathes pelviennes et des métastases osseuses	7,88 (73,1 %)	87,0 %
Optimisation de la radiothérapie curative initiale ou radiothérapie adjuvante	6,90 (50,0 %)	61,9 %
Diagnostic de la récidive	8,04 (76,9 %)	83,3 %
CANCERS DU SEIN		
Caractérisation d'une tumeur mammaire	8,87 (88,2 %)	96,8 %
Évaluation de la multifocalité et du score T du cancer du sein (de la classification TNM)	8,88 (94,1 %)	100,0 %
Évaluation du statut axillaire comparativement à la technique du ganglion sentinelle	8,94 (91,2 %)	93,8 %
Bilan d'extension initial	8,19 (79,4 %)	87,5 %
Valeur pronostique	8,55 (82,4 %)	93,5 %
Diagnostic de la récidive et bilan d'une récidive	8,34 (85,3 %)	96,9 %
Surveillance	8,56 (85,3 %)	100,0 %
Évaluation de la réponse thérapeutique - chimiothérapie néoadjuvante	8,03 (79,4 %)	83,9 %
Évaluation de la réponse thérapeutique - chimiothérapie et hormonothérapie en phase métastatique	8,50 (82,4 %)	93,3 %
CANCERS DE L'OVaire, DU COL UTÉRIN ET DE L'ENDOMÈTRE		
Cancers de l'ovaire	7,71 (73,7 %)	89,3 %
Cancers de l'endomètre	8,36 (86,7 %)	96,4 %
Cancers du col utérin	7,71 (76,7 %)	96,4 %
MÉLANOMES CUTANÉS, OCULAIRES E DES MUQUEUSES		
Mélanome cutané Stade I-II - Bilan d'extension initial	8,63 (85,7 %)	94,7 %
Mélanome cutané Stade III-IV - Bilan d'extension initial en cas de mélanome avec ganglion sentinelle positif (stade IIIA)	8,00 (76,2 %)	84,2 %
Mélanome cutané Stade III-IV - Bilan d'extension initial en cas de mélanome à haut risque métastatique à distance, avec atteinte ganglionnaire macroscopique et/ou métastatique connu (stade IIIB-C et IV) et bilan d'une récidive	8,67 (85,7 %)	94,7 %
Mélanome cutané Stade III-IV - Bilan d'opérabilité en cas de maladie ganglionnaire résécable ou métastatique isolée	8,74 (90,5 %)	94,7 %
Mélanome cutané Stade III-IV - surveillance	8,05 (81,0 %)	94,7 %

	<i>Accord avec la recommandation (moyenne (% note > 6))</i>	<i>Applicabilité de la recommandation (% Oui)</i>
Évaluation de la réponse thérapeutique	7,95 (76,2 %)	89,5 %
Valeur pronostique	8,53 (90,5 %)	100,0 %
Mélanomes oculaires ou muqueux	7,84 (71,4 %)	89,5 %
SARCOMES		
Bilan d'extension initial	8,41 (80,0 %)	100,0 %
Diagnostic de la récidive	8,11 (85,0 %)	100,0 %
Valeur pronostique en pré-thérapeutique	8,39 (80,0 %)	94,4 %
Évaluation de la réponse thérapeutique	7,65 (65,0 %)	81,3 %
LYMPHOMES		
Bilan d'extension initial et bilan d'une récidive	8,95 (83,3 %)	100,0 %
Évaluation de la réponse thérapeutique en évaluation intermédiaire	8,86 (87,5 %)	100,0 %
Évaluation de la réponse thérapeutique en fin de traitement	8,95 (87,5 %)	94,4 %
Surveillance	8,36 (79,2 %)	95,5 %
Lymphomes à cellules du manteau et lymphomes T	8,62 (87,5 %)	100,0 %
MYÉLOMES		
Bilan d'extension initial	8,69 (78,9 %)	100,0 %
Évaluation de la réponse thérapeutique	8,31 (78,9 %)	100,0 %
Valeur pronostique au diagnostic initial	8,06 (73,7 %)	100,0 %
Évaluation de la récidive	8,06 (68,4 %)	100,0 %

Les recommandations ont ensuite été amendées en réunion plénière avec les membres du groupe de travail. Une attention particulière a été donnée aux retours des relecteurs pour les items ayant reçu un niveau d'accord relativement faible (cancers de l'œsophage et du pancréas notamment). Les recommandations du présent document tiennent compte de ces modifications.

8. ANNEXES

8.1. Performances intrinsèques et extrinsèques d'un test : rappel des définitions

Il est apparu important, même si ces notions sont connues de la plupart et afin d'améliorer la compréhension des données présentées dans le thésaurus, de rappeler quelques définitions relatives aux performances intrinsèques et extrinsèques d'un test. Les performances intrinsèques désignent la sensibilité et la spécificité alors que les performances extrinsèques désignent les valeurs prédictives positive et négative de ce même test.

Résultats possibles d'un test ou d'un examen :

- **vrais positifs** : ils représentent le nombre d'individus malades pour lesquels le test ou l'examen s'est avéré positif (VP) ;
- **faux positifs** : ils représentent le nombre d'individus non-malades pour lesquels le test ou l'examen s'est avéré positif (FP) ;
- **faux négatifs** : ils représentent le nombre d'individus malades pour lesquels le test ou l'examen s'est avéré négatif (FN) ;
- **vrais négatifs** : ils représentent le nombre d'individus non-malades pour lesquels le test ou l'examen s'est avéré négatif (VN).

Sensibilité (Se) : capacité d'un test ou d'un examen de donner un résultat positif lorsque la maladie (ou la condition) est présente. La sensibilité, ou la probabilité que le test soit positif si la maladie (ou la condition) est présente, se mesure chez les malades seulement de la manière suivante :

$$Se = \frac{VP}{VP+FN}$$

Spécificité (Spe) : capacité d'un test ou d'un examen de donner un résultat négatif lorsque la maladie (ou la condition) n'est pas présente. La spécificité, ou la probabilité que le test soit négatif si la maladie (ou la condition) est absente, se mesure chez les non-malades seulement de la manière suivante :

$$Spe = \frac{VN}{VN+FP}$$

Valeur prédictive positive (VPP) : probabilité que la maladie (ou condition) soit présente lorsque le test est positif. Elle se mesure chez les personnes ayant un test positif seulement de la manière suivante :

$$VPP = \frac{VP}{VP+FP}$$

Annexes

Valeur prédictive négative (VPN) : probabilité que la maladie (ou condition) ne soit pas présente lorsque le test est négatif. Elle se mesure chez les personnes ayant un test négatif seulement de la manière suivante :

$$VPP = \frac{VN}{VN+FN}$$

La sensibilité et la spécificité dépendent uniquement des qualités du test (et éventuellement de l'opérateur), alors que les valeurs prédictives positive et négative dépendent de la prévalence de la maladie dans la population considérée. Il convient donc d'être prudent lors de l'interprétation des résultats d'un test en termes de performances extrinsèques car elles sont susceptibles de beaucoup varier d'une étude à l'autre en fonction de la prévalence de la maladie dans la population.

Le seuil d'un test (valeur à partir de laquelle on décide qu'il devient positif) influence ses performances (ex : seuils de la cytologie cervico-utérine ASC-US+, LSIL+ ou HSIL+). Ainsi, si on abaisse ce seuil, le test sera plus sensible, mais moins spécifique. La valeur de ce seuil dépend grandement de l'utilisation que l'on veut faire du test. Les tests très sensibles sont surtout utiles pour s'assurer qu'une maladie n'est pas présente (peu de résultats faux négatifs) alors que ceux qui sont très spécifiques sont utiles pour s'assurer qu'une maladie est bien présente (peu de résultats faux positifs). Un test de dépistage se veut habituellement très sensible alors qu'un test diagnostique doit être très spécifique.

Performances comparées de deux tests

Les performances comparées permettent de présenter de manière synthétique la comparaison entre les sensibilités (ou spécificités respectivement) d'un test A et d'un test B.

Par exemple, une sensibilité comparée entre un test A par rapport à un test B inférieure à 1 signifie que la sensibilité du test A est inférieure à celle du test B. Une sensibilité comparée entre un test A par rapport à un test B supérieure à 1 signifie que la sensibilité du test A est supérieure à celle du test B. Ces différences ne sont statistiquement significatives que quand les intervalles de confiance ne contiennent pas la valeur 1.

Les interprétations à donner sont les mêmes pour les spécificités comparées.

8.2. Équations de recherche bibliographique

8.2.1. Carcinomes des VADS – Adénopathies cervicales métastatiques sans primitif connu – Cancers des glandes salivaires

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2011-2017.

Équation de recherche <i>Medline</i>® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18.de. 2. (deoxyglucose or deoxy-glucose).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2- deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Module de recherche "FDG"
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras.de. 13. ri.fs. 14. or/8-13	Module de recherche "TEP"
15. (editorial or letter or news).pt. 16. exp In Vitro Techniques/ 17. Case Reports.pt. 18. or/15-17	Filtre Exclusions
19. exp "sensitivity and specificity"/ 20. exp "diagnostic errors"/ 21. reproducibility of results.de. 22. comparative study/ 23. single-blind method/ 24. evaluation studies.pt. 25. compar\$.ti. 26. vs.ti. 27. value.ti. 28. assess\$.ti. 29. validation studies.pt. 30. predict\$.ti. 31. accuracy.ti. 32. reproducibility.ti. 33. efficiency.ti. 34. reliability.ti. 35. correlat\$.ti. 36. or/19-35	Module de recherche "Test diagnostique"

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
37. exp "head and neck neoplasms"/	Cancers de la tête et du cou (hors thyroïde et œsophage)
38. esophageal neoplasms/ or exp thyroid neoplasms/	
39. 37 not 38	
40. 7 and 14 and 36 and 39	
41. 40 not 18	Limitation langues et dates
42. limit 41 to (human and (english or french) and yr=2011-2017)	

8.2.2. Néoplasies bronchopulmonaires, médiastinales et pleurales

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2011-2017.

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18.de.	Module de recherche “FDG”
2. (deoxyglucose or deoxy-glucose).tw.	
3. (fluodeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2-deoxy-d-glucose).tw.	
4. 18fluorodeoxyglucose.tw.	
5. fdg\$.tw.	
6. 18fdg.tw.	
7. or/1-6	
8. pet\$.tw.	Module de recherche “TEP”
9. exp tomography emission-computed/	
10. positron emission tomograph\$.tw.	
11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw.	
12. Gamma cameras.de.	
13. ri.fs.	
14. or/8-13	
15. (editorial or letter or news).pt.	Filtre Exclusions
16. exp In Vitro Techniques/	
17. Case Reports.pt.	
18. or/15-17	

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
19. exp "sensitivity and specificity"/ 20. exp "diagnostic errors"/ 21. reproducibility of results.de. 22. comparative study/ 23. single-blind method/ 24. evaluation studies.pt. 25. compar\$.ti. 26. vs.ti. 27. value.ti. 28. assess\$.ti. 29. validation studies.pt. 30. predict\$.ti. 31. accuracy.ti. 32. reproducibility.ti. 33. efficiency.ti. 34. reliability.ti. 35. correlat\$.ti. 36. or/19-35	Module de recherche "Test diagnostique"
37. exp lung neoplasms/ 38. 7 and 14 and 36 and 37 39. 38 not 18	Cancer du poumon
40. limit 39 to (human and (english or french) and yr=2011-2017)	Limitation langues et dates

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des sources suivantes :

- Medline - Pub Med : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- NIH (National Institutes of Health), États-Unis : <http://www.nih.gov/>
- HAS (Haute autorité de santé) : <http://www.has-sante.fr>
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network), États-Unis : <http://www.nccn.org>
- ESMO (European Society for Medical Oncology), Europe : <http://www.esmo.org/>
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence), Royaume-Uni : <https://www.nice.org.uk/>

8.2.3. Cancers colorectaux

Interrogation de la base de données Medline® à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2010-2017 :

PET[All Fields] AND ("digestive system"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields] OR "digestive"[All Fields] OR "digestion"[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields])

fdg[All Fields] AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields])

Annexes

PET [All Fields] AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields])

PET [All Fields] AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "colorectal neoplasms"[All Fields] OR ("colorectal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "colorectal cancer"[All Fields]) AND recurrence

pet[All Fields] AND ("colon"[MeSH Terms] OR "colon"[All Fields])

pet[All Fields] AND ("rectum"[MeSH Terms] OR "rectum"[All Fields])

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des sources suivantes :

- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : www.afssaps.fr
- EANM : European association of nuclear medicine : www.eanm.org
- EMA : European Medicines Agency, en particulier le "FDG Core CMPC" : EMA/CHMP/547466/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Guideline on core SmPC and Package Leaflet for Fludeoxyglucose (18F)
- ESMO : European Society for Medical Oncology. www.esmo.org
- HAS : Haute autorité de santé. <http://www.has-sante.fr>
- Medline : Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology : <http://www.nccn.org>
- Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thésaurus sur les cancers digestifs, 2016; <http://www.tncd.org>
- SNM : Society for Nuclear Medicine : www.snm.org

8.2.4. Cancers du canal anal

Interrogation de la base de données Medline® à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2010-2017 :

PET[All Fields] AND ("digestive system"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields] OR "digestive"[All Fields] OR "digestion"[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields])

fdg[All Fields] AND ("colorectal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("colorectal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "anal neoplasms"[All Fields] OR ("anal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "anal cancer"[All Fields])

Annexes

PET [All Fields] AND ("anal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("anal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "anal neoplasms"[All Fields] OR ("anal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "anal cancer"[All Fields])

PET [All Fields] AND ("anal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("anal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "anal neoplasms"[All Fields] OR ("anal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "anal cancer"[All Fields]) AND recurrence

pet[All Fields] AND ("colon"[MeSH Terms] OR "anal"[All Fields])

pet[All Fields] AND ("anal"[MeSH Terms] OR "anal"[All Fields])

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des sources suivantes :

- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : www.afssaps.fr
- EANM : European association of nuclear medicine : www.eanm.org
- EMA : European Medicines Agency, en particulier le “FDG Core CMPC” : EMA/CHMP/547466/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Guideline on core SmPC and Package Leaflet for Fludeoxyglucose (18F)
- ESMO : European Society for Medical Oncology. www.esmo.org
- HAS : Haute autorité de santé. <http://www.has-sante.fr>
- Medline : Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology : <http://www.nccn.org>
- Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thésaurus sur les cancers digestifs, 2016; <http://www.tncd.org>
- SNM : Society for Nuclear Medicine : www.snm.org

8.2.5. Cancers de l'oesophage

Interrogation de la base de données Medline® à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2010-2017 :

FDG[All Fields] AND ("oesophagus"[All Fields] OR "esophagus"[MeSH Terms] OR "esophagus"[All Fields])

pet[All Fields] AND ("oesophageal cancer"[All Fields] OR "esophageal neoplasms"[MeSH Terms] OR ("esophageal"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "esophageal neoplasms"[All Fields] OR ("esophageal"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "esophageal cancer"[All Fields])

PET[All Fields] AND ("Gut"[Journal] OR "gut"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])

Annexes

PET[All Fields] AND ("digestive system"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields] OR "digestive"[All Fields] OR "digestion"[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields])

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des sources suivantes :

- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : www.afssaps.fr
- EANM : European association of nuclear medicine : www.eanm.org
- EMA : European Medicines Agency, en particulier le "FDG Core CMPC" : EMA/CHMP/547466/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Guideline on core SmPC and Package Leaflet for Fludeoxyglucose (18F)
- ESMO : European Society for Medical Oncology. www.esmo.org
- HAS : Haute autorité de santé. <http://www.has-sante.fr>
- Medline : Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology : <http://www.nccn.org>
- Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thésaurus sur les cancers digestifs, 2016; <http://www.tncd.org>
- SNM : Society for Nuclear Medicine : www.snm.org

8.2.6. Cancers du pancreas

Interrogation de la base de données Medline® à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2010-2017 :

PET[All Fields] AND ("Gut"[Journal] OR "gut"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])

PET[All Fields] AND ("digestive system"[MeSH Terms] OR ("digestive"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "digestive system"[All Fields] OR "digestive"[All Fields] OR "digestion"[MeSH Terms] OR "digestion"[All Fields])

FDG[All Fields] AND ("pancreas cancer"[MeSH Terms] OR "pancreas cancer"[All Fields])

FDG[All Fields] AND ("pancreatic cancer"[MeSH Terms] OR "pancreatic cancer"[All Fields])

pet[All Fields] AND ("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields])

pet[All Fields] AND ("pancreatitis"[MeSH Terms]

Annexes

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des sources suivantes :

- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : www.afssaps.fr
- EANM : European association of nuclear medicine : www.eanm.org
- EMA : European Medicines Agency, en particulier le "FDG Core CMPC" : EMA/CHMP/547466/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Guideline on core SmPC and Package Leaflet for Fludeoxyglucose (18F)
- ESMO : European Society for Medical Oncology. www.esmo.org
- HAS : Haute autorité de santé. <http://www.has-sante.fr>
- Medline : Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology : <http://www.nccn.org>
- Société Nationale Française de Gastroentérologie. Thésaurus sur les cancers digestifs, 2016; <http://www.tncd.org>
- SNM : Society for Nuclear Medicine : www.snm.org

8.2.7. Incidentalomes surrenalians

Interrogation de la base de données Medline® à l'aide des équations de recherche suivante, sur la période 2004-2017.

((("2004"[PDAT] : "3000"[PDAT]) AND ("Positron-Emission Tomography" OR "Radionuclide Imaging"[Mesh]) AND (((("Adrenal" OR "Adrenal Gland Neoplasms"[Mesh]) OR "Adrenocortical Hyperfunction"[Mesh]) NOT "Paraganglioma"[Mesh])) AND (English[lang] OR French[lang])) AND

Guidelines

("Practice Guideline"[Publication Type] OR "Guideline"[Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[MeSH] OR "Consensus Development Conference, NIH"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type] OR "Practice Guidelines as topic"[MeSH] OR "Guidelines as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences as topic"[MeSH] OR "Consensus Development Conferences, NIH as topic"[MeSH]))

Méta-analyses

("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta Analysis"[title] OR "Meta-Analysis as topic"[MeSH] OR "Review Literature as topic"[MeSH]))

Controlled clinical trials

("Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Single-Blind Method"[MeSH] OR "Double-Blind Method"[MeSH] OR "Random Allocation"[MeSH] OR

Annexes

"Controlled Clinical Trials as topic"[MeSH] OR "Randomized Controlled Trials as topic"[MeSH] OR "Comparative Study"[Publication Type])

Prospective studies

("Cohort Studies"[MeSH] OR "Longitudinal Studies"[MeSH] OR "Follow-Up Studies"[MeSH] OR "Prospective Studies")

Clinical trials

("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Case-Control Studies"[MeSH] OR "Retrospective Studies"[MeSH] OR "Clinical Trials as topic"[MeSH:noexp])

8.2.8. Cancers de la vessie

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2011-2017.

Équation de recherche <i>Medline</i>® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18.de. 2. (deoxyglucose or deoxy-glucose).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2- deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Module de recherche “FDG”
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras.de. 13. ri.fs. 14. or/8-13	Module de recherche “TEP”
15. (editorial or letter or news).pt. 16. exp In Vitro Techniques/ 17. Case Reports.pt. 18. or/15-17	Filtre Exclusions

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
19. exp "sensitivity and specificity"/ 20. exp "diagnostic errors"/ 21. reproducibility of results.de. 22. comparative study/ 23. single-blind method/ 24. evaluation studies.pt. 25. compar\$.ti. 26. vs.ti. 27. value.ti. 28. assess\$.ti. 29. validation studies.pt. 30. predict\$.ti. 31. accuracy.ti. 32. reproducibility.ti. 33. efficiency.ti. 34. reliability.ti. 35. correlat\$.ti. 36. or/19-35	Module de recherche "Test diagnostique"
37. bladder neoplasms/ 38. ((bladder or vesica) and (neoplasm\$1 or carcinoma\$1 or cancer\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumor\$1 or tumour\$1)).ti. 39. 37 or 38 40. 7 and 14 and 36 and 39	Cancers de la vessie
41. 40 not 18 42. limit 41 to (human and (english or french) and yr=2011-2017)	Limitation langues et dates

Une recherche Medline® complémentaire a été réalisée à partir des mots-clés suivants :

((PET[Title]) OR positron emission tomography[Title]) OR advanced imaging[Title]) AND (bladder carcinoma[Title] OR bladder cancer[Title])

8.2.9. Cancers de la prostate

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2011-2017.

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Choline/ 2. Choline/du, aa 3. (choline-based or choline or (choline adj PET) or (PET adj choline)).tw. 4. or/1-3	Module de recherche "Choline"

Annexes

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
5. pet\$.tw. 6. exp tomography emission-computed/ 7. positron emission tomograph\$.tw. 8. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 9. Gamma cameras.de. 10. ri.fs. 11. or/5-10	Module de recherche "TEP"
12. (editorial or letter or news).pt. 13. exp In vitro techniques/ 14. Case Reports.pt. 15. or/12-14	Filtre Exclusions
16. exp "sensitivity and specificity"/ 17. exp "diagnostic errors"/ 18. reproducibility of results.de. 19. comparative study/ 20. single-blind method/ 21. evaluation studies.pt. 22. compar\$.ti. 23. vs.ti. 24. value.ti. 25. assess\$.ti. 26. validation studies.pt. 27. predict\$.ti. 28. accuracy.ti. 29. reproducibility.ti. 30. efficiency.ti. 31. reliability.ti. 32. correlat\$.ti. 33. or/16-32	Module de recherche "Test diagnostique"
34. exp prostatic neoplasms/ 35. (prostat\$ and (neoplasm\$1 or carcinoma\$1 or cancer\$1 or adenocarcinoma\$1 or tumor\$1 or tumour\$1)).ti. 36. 34 or 35 37. 4 and 11 and 33 and 36	Cancer de la prostate
38. 37 not 15 39. limit 38 to (human and (english or french) and yr=2011-2017)	Limitation langues et dates

Par ailleurs, une équation de recherche simplifiée Medline® complémentaire a été réalisée à partir des mots-clés suivants : [« choline » + « TEP » + « prostate cancer »]

Une dernière équation de recherche Medline® complémentaire concernait l'identification d'articles portant sur la fluciclovine : (((PET[Title]) OR positron emission tomography[Title]) OR advanced imaging[Title]) AND (prostate carcinoma[Title] OR prostate cancer[Title]) AND (Fluciclovine [Title] OR FACBC [Title] OR Axumin® [Title] OR anti-[18F]FACBC [Title] OR anti-3-[18F]FACBC[Title])

8.2.10. Cancers du sein

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2011-2017.

Équation de recherche <i>Medline</i>® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18.de. 2. (deoxyglucose or deoxy-glucose).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2- deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Module de recherche "FDG"
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras.de. 13. ri.fs. 14. or/8-13	Module de recherche "TEP"
15. (editorial or letter or news).pt. 16. exp In Vitro Techniques/ 17. Case Reports.pt. 18. or/15-17	Filtre Exclusions
19. exp "sensitivity and specificity"/ 20. exp "diagnostic errors"/ 21. reproducibility of results.de. 22. comparative study/ 23. single-blind method/ 24. evaluation studies.pt. 25. compar\$.ti. 26. vs.ti. 27. value.ti. 28. assess\$.ti. 29. validation studies.pt. 30. predict\$.ti. 31. accuracy.ti. 32. reproducibility.ti. 33. efficiency.ti. 34. reliability.ti. 35. correlat\$.ti. 36. or/19-35	Module de recherche "Test diagnostique"
37. exp breast neoplasms/ 38. 7 and 14 and 36 and 37	Cancer du sein
39. 38 not 18 40. limit 39 to (human and (english or french) and yr=2011-2017)	Limitation langues et dates

8.2.11. Cancers de l'ovaire, du col utérin et de l'endomètre

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2011-2017.

Équation de recherche <i>Medline</i>[®] (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18.de. 2. (deoxyglucose or deoxy-glucose).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2- deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Module de recherche "FDG"
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras.de. 13. ri.fs. 14. or/8-13	Module de recherche "TEP"
15. (editorial or letter or news).pt. 16. exp In Vitro Techniques/ 17. Case Reports.pt. 18. or/15-17	Filtre Exclusions
19. exp "sensitivity and specificity"/ 20. exp "diagnostic errors"/ 21. reproducibility of results.de. 22. comparative study/ 23. single-blind method/ 24. evaluation studies.pt. 25. compar\$.ti. 26. vs.ti. 27. value.ti. 28. assess\$.ti. 29. validation studies.pt. 30. predict\$.ti. 31. accuracy.ti. 32. reproducibility.ti. 33. efficiency.ti. 34. reliability.ti. 35. correlat\$.ti. 36. or/19-35	Module de recherche "Test diagnostique"
37. exp uterine neoplasms/ or exp ovarian neoplasms/ 38. 7 and 14 and 36 and 37	Cancers gynécologiques (utérus, ovaire)
39. limit 38 to (human and (english or french) and yr=2011-2017) 40. 39 not 18	Limitation langues et dates

8.2.12. Mélanomes cutanés, oculaires et des muqueuses

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2005-2017.

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18.de. 2. (deoxyglucose or deoxy-glucose).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2- deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Module de recherche "FDG"
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras.de. 13. ri.fs. 14. or/8-13	Module de recherche "TEP"
15. (editorial or letter or news).pt. 16. exp In Vitro Techniques/ 17. Case Reports.pt. 18. or/15-17	Filtre Exclusions
19. exp "sensitivity and specificity"/ 20. exp "diagnostic errors"/ 21. reproducibility of results.de. 22. comparative study/ 23. single-blind method/ 24. evaluation studies.pt. 25. compar\$.ti. 26. vs.ti. 27. value.ti. 28. assess\$.ti. 29. validation studies.pt. 30. predict\$.ti. 31. accuracy.ti. 32. reproducibility.ti. 33. efficiency.ti. 34. reliability.ti. 35. correlat\$.ti. 36. or/19-35	Module de recherche "Test diagnostique"
37. exp Melanoma/ or exp skin neoplasms/ or carcinoma, merkel cell/ 38. 7 and 14 and 36 and 37	Mélanome
39. 38 not 18 40. limit 39 to (human and (english or french) and yr=2005-2017)	Limitation langues et dates

Annexes

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des sources suivantes :

- Medline - Pub Med : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- NIH (National Institutes of Health), États-Unis : <http://www.nih.gov/>
- HAS (Haute autorité de santé) : <http://www.has-sante.fr>
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network), États-Unis : <http://www.nccn.org>

8.2.13. Sarcomes osseux

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2005-2017.

Équation de recherche <i>Medline</i>® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18/ 2. (deoxyglucose or (deoxy adj glucose)).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2- deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Module de recherche “FDG”
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras/ 13. ri.fs. 14. or/8-13	Module de recherche “TEP”
15. exp Sarcoma/ 16. exp Soft Tissue Neoplasms/ 17. 15 or 16	
18. editorial.pt. 19. letter.pt. 20. news.pt. 21. case reports.pt. 22. exp in vitro techniques/ 23. animal/ 24. or/18-23	Filtre Exclusions

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
25. exp "sensitivity and specificity" 26. exp "diagnostic errors"/ 27. reproducibility of results.de. 28. comparative study.pt. 29. single-blind method/ 30. evaluation studies.pt. 31. compar\$.ti. 32. vs.ti. 33. value.ti. 34. assess\$.ti. 35. validation studies.pt. 36. predict\$.ti. 37. accuracy.ti. 38. reproducibility.ti. 39. efficiency.ti. 40. reliability.ti. 41. correlat\$.ti. 42. or/25-41 43. 7 and 14 and 17 and 42	Module de recherche "Test diagnostique"
44. 43 not 24 45. limit 44 to (human and (english or french) and yr=2005-2017)	Limitation langues et dates

Par ailleurs, une équation de recherche Medline® complémentaire a été réalisée à partir des mots-clés suivants : [« TEP » + « bone sarcoma »]

8.2.14. Lymphomes

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2011-2017.

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18/ 2. (deoxyglucose or (deoxy adj glucose)).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2- deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Module de recherche "FDG"
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras/ 13. ri.fs. 14. or/8-13	Module de recherche "TEP"

Annexes

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
15. exp Lymphoma/	Lymphome
16. (lymphoma\$ or Hodgkin\$1 or germinoblast\$).ti.	
17. 15 or 16	
18. editorial.pt.	Filtre Exclusions
19. letter.pt.	
20. news.pt.	
21. case reports.pt.	
22. exp in vitro techniques/	
23. animal/	
24. or/18-23	
25. exp "sensitivity and specificity"/	Module de recherche "Test diagnostique"
26. exp "diagnostic errors"/	
27. reproducibility of results.de.	
28. comparative study.pt.	
29. single-blind method/	
30. evaluation studies.pt.	
31. compar\$.ti.	
32. vs.ti.	
33. value.ti.	
34. assess\$.ti.	
35. validation studies.pt.	
36. predict\$.ti.	
37. accuracy.ti.	
38. reproducibility.ti.	
39. efficiency.ti.	
40. reliability.ti.	
41. correlat\$.ti.	
42. or/25-41	
43. 7 and 14 and 17 and 42	
44. 43 not 24	Limitation langues et dates
45. limit 44 to (human and (english or french) and yr=2011-2017)	

Une recherche complémentaire a été réalisée par interrogation de la base de données Medline® à l'aide de l'équation de recherche suivante :

("Hodgkin Disease"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) AND "Tomography, X-Ray Computed"[Mesh] AND ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline "[Publication Type] OR "standards "[Subheading] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR "Practice Guideline "[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh])

("Lymphoma"[Mesh]) AND "Positron-Emission Tomography"[Mesh] AND ("Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Guideline "[Publication Type] OR "standards "[Subheading] OR "Evidence-Based Medicine"[Mesh] OR "Practice Guideline "[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type])

Annexes

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des sources suivantes :

- Medline - Pub Med : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- DARE : Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), of the Centre for Reviews and Dissemination (CRD). <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
- NIH (National Institutes of Health), États-Unis : <http://www.nih.gov/>
- NHS : National Health Service <http://www.nhs.uk/>
- HAS (Haute autorité de santé) : <http://www.has-sante.fr>

8.2.15. Myélomes

Interrogation de la base de données Medline® (interface OVID) à l'aide de l'équation de recherche suivante, sur la période 2011-2017.

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
1. Fluorodeoxyglucose F18.de. 2. (deoxyglucose or deoxy-glucose).tw. 3. (fludeoxyglucose or fluorodeoxyglucose or fluoro-d-glucose or fluorodeoxy-glucose or fluoro-2- deoxy-d-glucose).tw. 4. 18fluorodeoxyglucose.tw. 5. fdg\$.tw. 6. 18fdg.tw. 7. or/1-6	Module de recherche “FDG”
8. pet\$.tw. 9. exp tomography emission-computed/ 10. positron emission tomograph\$.tw. 11. (CDET or coincidence or dual head or spect or scintigraphy).tw. 12. Gamma cameras.de. 13. ri.fs. 14. or/8-13	Module de recherche “TEP”
15. (editorial or letter or news).pt. 16. exp In Vitro Techniques/ 17. Case Reports.pt. 18. or/15-17	Filtre Exclusions

Annexes

Équation de recherche Medline® (OvidSP)	Description de la recherche
19. exp "sensitivity and specificity"/ 20. exp "diagnostic errors"/ 21. reproducibility of results.de. 22. comparative study/ 23. single-blind method/ 24. evaluation studies.pt. 25. compar\$.ti. 26. vs.ti. 27. value.ti. 28. assess\$.ti. 29. validation studies.pt. 30. predict\$.ti. 31. accuracy.ti. 32. reproducibility.ti. 33. efficiency.ti. 34. reliability.ti. 35. correlat\$.ti. 36. or/19-35	Module de recherche "Test diagnostique"
37. Multiple Myeloma/ or myeloma.tw. 38. 7 and 14 and 36 and 37	Myélome
39. 38 not 18 40. limit 39 to (human and (english or french) and yr=2011-2017)	Limitation langues et dates

Une recherche complémentaire a été effectuée à partir des sources suivantes :

- Medline - Pub Med : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- DARE : Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), of the Centre for Reviews and Dissemination (CRD). <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>
- NHS : National Heath Service : <http://www.nhs.uk/>
- NIH : National Institutes of Heath : États-Unis : <http://www.nih.gov/>
- HAS : Haute autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>