

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

---

ANNEE 2000

THESE N° 136

**LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS  
AU <sup>18</sup>F-FDG DANS LES CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES**



**THESE**

**Pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine**

**Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2000**

**par**

**Thierry DUCLOUX**

**né le 19 juillet 1968 à Dakar (Sénégal)**

---

**JURY**

Monsieur le Professeur VANDROUX ..... Président  
Monsieur le Professeur LASKAR ..... Juge  
Monsieur le Professeur MELLONI ..... Juge  
Monsieur le Professeur PERDRISOT ..... Juge  
Monsieur le Docteur BERTIN ..... Membre invité  
Monsieur le Docteur MONTEIL ..... Membre invité

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

---

### DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

### ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	THERAPEUTIQUE
BONNAUD François (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	DERMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	PEDIATRIE
CATANZANO Gilbert	BIostatistique et Informatique Médicale
CHARISSOUX Jean-Louis	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	ORTHOPEDIE
COGNE Michel	RADIOTHERAPIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
DARDE Marie-Laure (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PARASITOLOGIE
DENIS François (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	ANATOMIE
DUMAS Jean-Philippe	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	NEUROLOGIE
DUPUY Jean-Paul (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
GAINANT Alain	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAROUX Roger (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GASTINNE Hervé (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
	REANIMATION MEDICALE

**LABROUSSE Claude**  
**LABROUSSE François (C.S)**  
**LASKAR Marc (C.S)**  
**LEGER Jean-Marie (C.S)**  
**LEROUX-ROBERT Claude (C.S)**  
**MABIT Christian**  
**MAUBON Antoine**  
**MELLONI Boris**  
**MENIER Robert (C.S)**  
**MERLE Louis**  
**MOREAU Jean-Jacques (C.S)**  
**MOULIES Dominique**  
**NATHAN-DENIZOT Nathalie**  
**PERDRISOT Rémy**  
**PILLEGAND Bernard (C.S)**  
**PIVA Claude (C.S)**  
**PRALORAN Vincent (C.S)**  
**RIGAUD Michel (C.S)**  
**ROUSSEAU Jacques**  
**SALLE Jean-Yves**  
**SAUTEREAU Denis**  
**SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)**  
**TREVES Richard (C.S)**  
**TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)**  
**VALLAT Jean-Michel**  
**VALLEIX Denis**  
**VANDROUX Jean-Claude (C.S)**  
**VERGNEGRE Alain**  
**VIDAL Elisabeth (C.S)**  
**VIGNON Philippe**  
**VIROT Patrice (C.S)**  
**WEINBRECK Pierre (C.S)**

**REEDUCATION FONCTIONNELLE**  
**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES**  
**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE**  
**PSYCHIATRIE D'ADULTES**  
**NEPHROLOGIE**  
**ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE**  
**RADIOLOGIE**  
**PNEUMOLOGIE**  
**PHYSIOLOGIE**  
**PHARMACOLOGIE**  
**NEUROCHIRURGIE**  
**CHIRURGIE INFANTILE**  
**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE**  
**BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE**  
**HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**  
**MEDECINE LEGALE**  
**HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION**  
**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE**  
**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE**  
**MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION**  
**HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**  
**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE**  
**RHUMATOLOGIE**  
**CANCEROLOGIE**  
**NEUROLOGIE**  
**ANATOMIE**  
**BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE**  
**EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION**  
**MEDECINE INTERNE**  
**REANIMATION MEDICALE**  
**CARDIOLOGIE**  
**MALADIES INFECTIEUSES**

**MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS**

**BUCHON Daniel**

**MEDECINE GENERALE**

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS**

**POMMARET Maryse**

\* C.S = Chef de Service

A Romane,

A Caroline,

A mes parents,

A mes frères,

A Babette et Yves,

A toute ma famille,

A tous mes ami(e)s de Limoges et d'ailleurs...

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX**

Professeur des Universités de Biophysique et de Traitement de l'image

Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse.

L'étendue de vos connaissances, vos qualités pédagogiques, votre gentillesse et la confiance que vous nous avez manifestées seront pour nous exemplaires.

Permettez-nous à cette occasion de vous témoigner notre admiration et notre profond respect.

## **A NOS JUGES**

**Monsieur le Professeur Marc LASKAR**

Professeur des Universités de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire

Chirurgien des Hôpitaux

Chef de Service

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Soyez-en remercié et veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

**A NOS JUGES**

**Monsieur le Professeur Boris MELLONI**  
Professeur des Universités de Pneumologie

Vous avez accepté spontanément de juger ce travail.

Soyez remercié de votre aide et veuillez trouver dans ce travail le témoignage de  
notre profond respect.

## **A NOS JUGES**

**Monsieur le Professeur Rémi PERDRISOT**

Professeur des Universités de Biophysique et de Traitement de l'image

Biologiste des Hôpitaux

L'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail nous a profondément touché.

Soyez-en vivement remercié et veuillez trouver ici notre entière reconnaissance.



## **AUX MEMBRES INVITES**

**Monsieur le Docteur François BERTIN**

Chef de Clinique du Service de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire  
Chirurgien

Tu nous fait l'honneur de juger ce travail.

Nous t'adressons nos sincères remerciements pour ta disponibilité et ta collaboration.

Sois assuré de notre amitié.

## **AUX MEMBRES INVITES**

**Monsieur le Docteur Jacques MONTEIL**

Praticien Hospitalier

Service de Médecine Nucléaire

Tu m'as apporté ton aide avec une grande disponibilité.

Tes conseils ont été déterminants dans la réalisation de ce travail.

Trouves ici l'expression de ma reconnaissance et de mon amitié.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier :

- Mademoiselle Caroline DEBROCK pour les analyses statistiques,
- Madame le Docteur Elisabeth BOURNAUD,
- Mademoiselle le Docteur Sandrine VERBEKE,
- Monsieur le Docteur François VINCENT,
- Les secrétaires des services de Médecine Nucléaire, de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire et de Pneumologie,
- Monsieur Bruno PRUNIERES,
- Tout le personnel du Service de Médecine Nucléaire.

# PLAN

## Introduction

## Le $^{18}\text{F}$ -FDG

I – MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES DE LA CELLULE TUMORALE

II - LE FLUORO 2 DESOXYGLUCOSE (FDG)

III – LES EMETTEURS DE POSITONS

A - GENERALITES

B - LE  $^{18}\text{F}$ -FDG

1 - Le Fluor 18 :  $^{18}\text{F}$

a) Production

b) Désintégration

2 - Le [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG

3 - Dosimétrie

## La caméra TEDC

I - HISTORIQUE

II - LA CAMERA TEDC

A - LE DETECTEUR

B - LA DETECTION EN COÏNCIDENCE

C - LA COLLIMATION ELECTRONIQUE

1 - Le réarrangement transverse : « transverse rebinning »

2 - Le réarrangement axial : « axial rebinning »

3 - La correction géométrique

D - RECONSTRUCTION DES IMAGES

1 - Méthodes itératives

2 - Le filtrage

3 - La correction d'atténuation

E - REALISATION DES EXAMENS

## **Les nodules pulmonaires**

I - LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

II - ARGUMENTS DU DIAGNOSTIC

A - L'AGE DU PATIENT

B - LE TABAGISME

C - LA TAILLE DU NODULE

D - LA VITESSE DE CROISSANCE

E - LES ANTECEDENTS DE CANCERS

F - L'ANALYSE DES DONNEES DE L'IMAGERIE ET DU SCANNER

III - DIAGNOSTIC

A - APPROCHE STATISTIQUE

B - APPROCHE HISTOLOGIQUE

1 - L'endoscopie bronchique

2 - Les ponctions transpariétales

3 - La thoracoscopie vidéo-assistée

V - CONCLUSION

## **Les cancers broncho-pulmonaires**

I - EPIDEMIOLOGIE

II - LES FACTEURS ETIOLOGIQUES

A - LE TABAC

B - LES FACTEURS PROFESSIONNELS

C - LES FACTEURS GENETIQUES ET NUTRITIONNELS

D - LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

III - LES CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

A - FORMES ASYMPTOMATIQUES

B - MANIFESTATIONS THORACIQUES

C - MANIFESTATIONS EXTRA-THORACIQUES

D - LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES

IV - ANATOMO-PATHOLOGIE

V - LES MOYENS DU DIAGNOSTIC

VI - LE BILAN D'EXTENSION

A - L'EXTENSION THORACIQUE

- 1 – La fibroscopie bronchique
- 2 – L'examen tomodensitométrique du thorax (TDM)
  - a) Evaluation de la tumeur primitive et de son extension
  - b) Détermination de l'extension ganglionnaire médiastinale
- 3 – La médiastinoscopie
  - a) Les voies d'abord
  - b) Place de la médiastinoscopie dans le staging

#### B - L'EXTENSION A DISTANCE

- 1 - L'atteinte cérébrale
- 2 - L'extension osseuse
- 3 - L'atteinte hépatique
- 4 - L'atteinte surrénalienne

### VII - STAGING, PRONOSTIC ET RESSOURCES THERAPEUTIQUES

#### A - LES CANCERS A PETITES CELLULES

- 1 - Les formes localisées au thorax
- 2 - Dans les formes disséminées

#### B - LES CANCERS NON A PETITES CELLULES

- 1 - Le staging
- 2 - Le pronostic
- 3 - Le traitement
  - a) Pour les stades I, II et IIIA
  - b) Pour les stades IIIB et IV

### VIII - CONCLUSION

#### A - LE DIAGNOSTIC

#### B - LE BILAN D'EXTENSION

## **Notre étude**

### I - BUT DE L'ETUDE

### II - MATIÈRES ET MÉTHODES

#### A - POPULATION D'ETUDE

#### B - RÉALISATION DE L'EXAMEN TEDC

#### C - DOSSIERS CLINIQUES

#### D - ANALYSES STATISTIQUES

### III - RESULTATS

A - LE DIAGNOSTIC DE MALIGNITE DE LA LESION PULMONAIRE

B - BILAN D'EXTENSION GANGLIONNAIRE INTRA-THORACIQUE DES CANCERS  
BRONCHIQUES

C - BILAN D'ADENOPATHIES MEDIASTINALES

### IV - DISCUSSION

A - DIAGNOSTIC DE MALIGNITE DES NODULES PULMONAIRES

B - EVALUATION DE L'ATTEINTE GANGLIONNAIRE MEDIASTINALE DANS LES  
CANCERS BRONCHIQUES

C - AMELIORATION DES PERFORMANCES DE LA CAMERA TEDC

1 - La correction d'atténuation par source externe

2 - La fusion d'image TEP-TDM

D - AUTRES APPLICATIONS DE LA TEP-FDG DANS LES CANCERS PULMONAIRES  
NON A PETITES CELLULES

1 - L'évaluation de l'extension extra-thoracique

2 - La récurrence et la différenciation des masses résiduelles

3 - L'efficacité de la thérapie anti-cancéreuse

4 - Le diagnostic des tumeurs malignes de la plèvre

E - LE DEVELOPPEMENT DE LA TEP-FDG EN FRANCE

## **Conclusion**

## **Références bibliographiques**

## **Annexes**

# **Introduction**



Le cancer du poumon représente la première cause de décès par cancer chez l'homme dans les pays développés. Il est responsable aux Etats-Unis de 200 000 décès par an, et en France de 20 400 décès en 1997. Au moment du diagnostic, seuls 25% des patients ont une maladie qui apparaît encore localisée. Même dans ces cas, le taux de survie à 5 ans pour des patients opérés ne se situe qu'à 40 %.

Actuellement les techniques d'imagerie conventionnelle (radiographie, tomodensitométrie) manquent de sensibilité et de spécificité dans le diagnostic des cancers bronchiques et leur bilan d'extension. L'évaluation de cette extension, en particulier l'envahissement ganglionnaire médiastinal, est capitale pour déterminer l'option thérapeutique et apprécier le pronostic de survie du patient.

La tomographie par émission de positon (TEP) au  $^{18}\text{F}$ -FDG est une technique d'imagerie métabolique qui permet une nouvelle approche dans le domaine de la cancérologie, en particulier dans les cancers broncho-pulmonaires.

Le service de Médecine Nucléaire du C.H.U. de Limoges est équipé depuis janvier 1999 d'une caméra TEDC (Tomographie par émission avec détection en coïncidence) permettant la réalisation de tels examens.

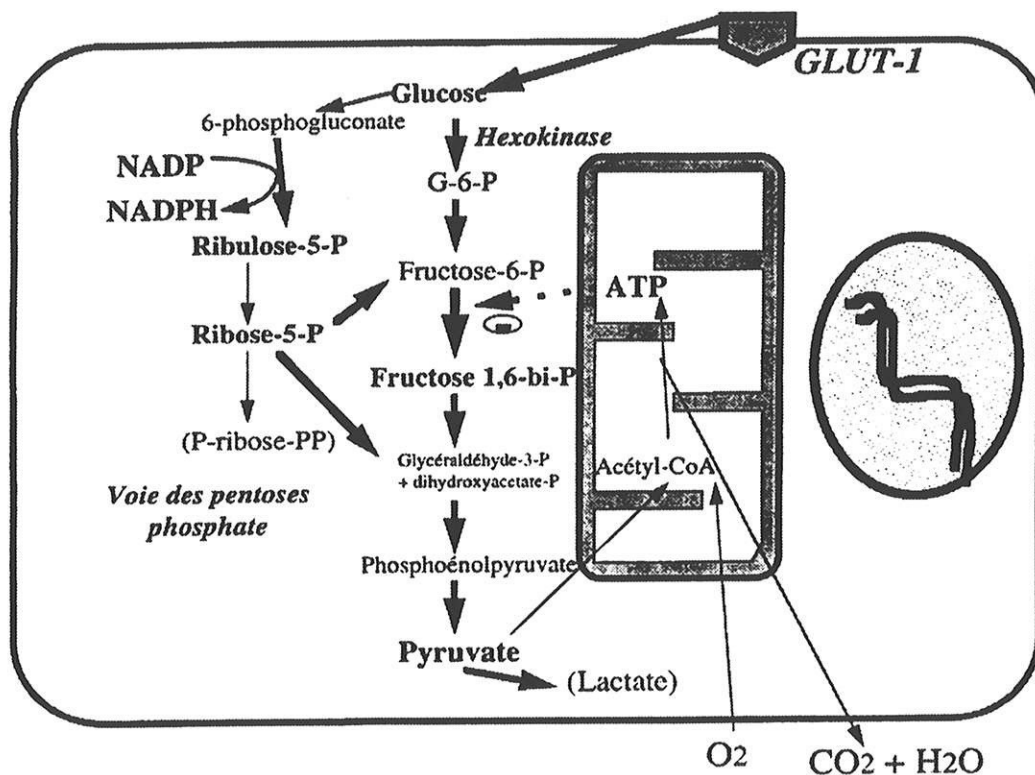
Dans ce travail, nous reviendrons sur les principes généraux de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG. Nous rapporterons ensuite les résultats de notre expérience sur une année de la scintigraphie au  $^{18}\text{F}$ -FDG dans les cancers broncho-pulmonaires.

**Le <sup>18</sup>F-FDG**

# I – MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES DE LA CELLULE TUMORALE

Depuis les années 1920-1930, et les travaux de WARBURG, il est bien établi que l'une des principales caractéristiques métaboliques des cellules cancéreuses est l'hyperconsommation de glucose.

Schéma 1 : Métabolisme glucidique et voie des pentoses dans la cellule normale  
(Revue de l'ACOMEN 1998, vol. 4, n°1 : p 6)



Dans la cellule normale, l'oxygène diminue la glycolyse, par inhibition de la phosphofructokinase par l'ATP produite dans les mitochondries (effet Pasteur). Cet effet diminue, voire disparaît dans la cellule cancéreuse et la glycolyse est activée en permanence.

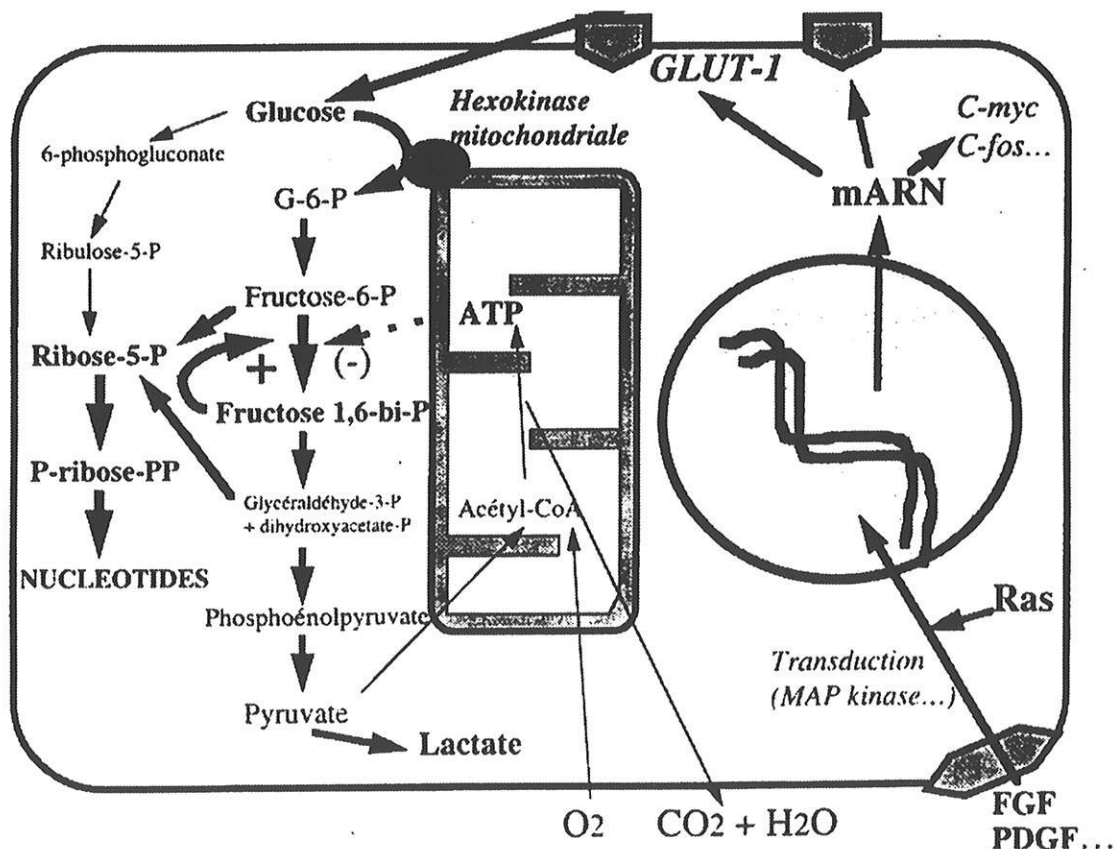
Une reprogrammation cellulaire à la fois quantitative et qualitative des enzymes impliquées dans le métabolisme du glucose touche essentiellement les 3 enzymes clés de la glycolyse : l'hexokinase, la phosphofructokinase et la pyruvate kinase. Les activités des deux premières sont considérablement augmentées, celle de la pyruvate kinase variant selon le type de tumeurs (Vuillez, 1998).

Parallèlement, le transport du glucose est augmenté. La diffusion facilitée est assurée principalement par des transporteurs membranaires spécifiques : les GLUT 1 (mais aussi les GLUT 3 ). La transformation maligne s'accompagne d'une hyper-expression du gène codant pour les GLUT 1, ce qui se traduit par une augmentation des ARNm correspondant et donc du nombre de transporteurs GLUT 1 (Stoot, 1999).

Les anomalies de la glycolyse ainsi que l'augmentation de l'expression des transporteurs transmembranaires sont à l'origine d'un flux d'entrée du glucose supérieur à celui des cellules normales, hormis les tissus où la glycolyse physiologique est élevée (cerveau, cœur).

D'autres mécanismes complexes interviennent dans la physiologie de la cellule tumorale comme des modifications mitochondriales et des modifications de la voie des pentoses.

Schéma 2 : Modifications de la glycolyse et de la voie des pentoses lors de la prolifération cellulaire et dans les tumeurs (Revue de l'ACOMEN 1998, vol. 4, n°1 : p10)



Les modifications du métabolisme glucidique ne sont pas simplement réactionnelles aux conditions environnementales difficiles des tumeurs (hypoxie, défaut de vascularisation). Elles résultent d'une programmation génétique parfaitement ordonnée, sous la dépendance directe de la transformation et de la progression tumorale. Cette programmation reproduit dans une version pathologique (parce que permanente et non régulée) les mécanismes physiologiques d'adaptation métaboliques mis en jeu lors de la prolifération des tissus sains dans la cicatrisation, la croissance, le renouvellement tissulaire.

Compte-tenu de la variabilité relative de ces phénomènes, on peut comprendre que la captation du FDG soit variable selon les tumeurs.

## **II – LE FLUORO 2 DESOXYGLUCOSE (FDG)**

Le glucose étant rapidement catabolisé au niveau cellulaire, son marquage offre peu d'intérêt. C'est pourquoi, on utilise des analogues du 2 désoxyglucose (2DG) comme le fluoro-2-désoxyglucose (FDG). Comme le glucose, le FDG pénètre dans la cellule par diffusion facilitée. Il est phosphorylé en 6-phosphate fluoro désoxyglucose (FDG-6P), ce qui l'empêche de ressortir de la cellule. Le FDG-6P n'étant pas un substrat de la glucose-6-phospho-isomérase, il ne peut subir les étapes suivantes de la glycolyse et s'accumule dans la cellule.

Le marquage du 2DG par du fluor radioactif permet la visualisation des processus hypermétaboliques en tomographie par émission de positons. La fixation tissulaire du FDG reflète donc le métabolisme glucidique cellulaire. Cette captation dépendra du nombre de cellules tumorales viables et de l'état métabolique et mitotique moyen de ces cellules viables.

Par contre, ces modifications du métabolisme glucidique ne sont pas retrouvées, ou de façon insuffisante dans certains cancers, notamment les tumeurs neuro-endocrines et les cancers prostatiques (Lumbroso, 1999).

A l'inverse, elles sont observées lors de la prolifération des tissus sains dans les processus cicatriciels, inflammatoires et infectieux (tuberculose, sarcoïdose, granulomatose,

abcès), les tissus glandulaires hyperactifs (thyroïde hyperfonctionnelle, seins en cas d'oestrogénothérapie,...). La possibilité de captation non spécifique doit donc toujours être prise en compte lors de l'interprétation d'un examen scintigraphique au  $^{18}\text{F}$ -FDG.

### III - LES EMETTEURS DE POSITONS

#### A - GENERALITES

Les émetteurs de positons sont soit des nucléides qui remplacent un atome stable dans des molécules biologiques (carbone11, azote17, oxygène15), soit des halogènes (fluor18, brome76) qui peuvent facilement être incorporés à des molécules, sans en altérer leur propriété biologique.

Ils sont produits au moyen d'un cyclotron, en bombardant des noyaux par des particules légères accélérées.

Les principaux émetteurs de positons utilisés en TEP :

Isotope	Période
Fluor 18	110 min.
Carbone 11	20 min.
Azote 13	10 min.
Oxygène 15	2 min.

Ceux-ci ayant une demi-vie relativement courte, seul le fluor 18 peut bénéficier d'une distribution hors des sites de production. De plus, de telles contraintes de temps imposent une rapidité de synthèse et de production, et l'utilisation de grandes quantités de radioactivité pour compenser la décroissance et les rendements de synthèse. La France dispose actuellement de 4 cyclotrons dédiés à la recherche, situés à Orsay, Lyon, Caen, Toulouse. Le premier cyclotron à usage purement médical sera celui de Rennes, suivi de celui de Sarcelles.

## B – LE $^{18}\text{F}$ -FDG

### 1 – Le Fluor 18 : $^{18}\text{F}$

#### a) Production

Le  $^{18}\text{F}$  est produit par la réaction nucléaire  $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ .



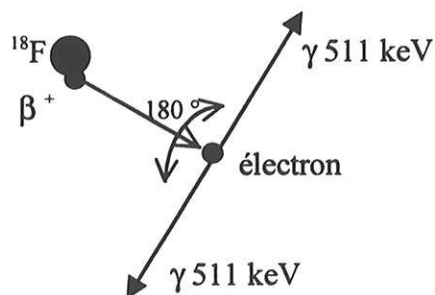
La cible est constituée d'eau enrichie en oxygène 18, isotope stable mais rare. Le fluor est obtenu sous forme fluorure  $^{18}\text{F}^-$ , avec une haute activité spécifique. Une heure d'irradiation avec un faisceau de 20  $\mu\text{A}$  de protons de 16 Mev permet, selon le volume de la cible une production d'au moins 1 Ci de  $^{18}\text{F}$ . Chimiquement, le fluorure doit être activé par un catalyseur de type "cryptand" qui va encager l'ion alcalin et dénuder le fluorure. Celui-ci demeure alors disponible pour les réactions radiochimiques (Lebars, 1999).

#### b) Désintégration

Le  $^{18}\text{F}$ , comme les autres émetteurs de positons, est donc caractérisé par un excès de charge positive. Il se désintègre vers un état stable ( $^{18}\text{O}$ ) après émission d'un positon et d'un neutrino (l'énergie du positon étant comprise entre 0 et 635 keV avec une moyenne à 250 keV).



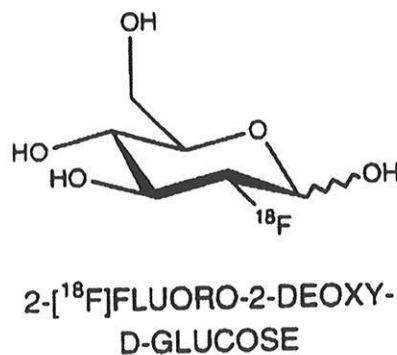
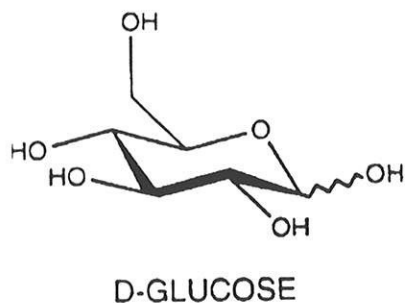
Une fois émis, le positon parcourt un certain trajet dans les tissus, durant lequel il perd son énergie cinétique au cours de réactions d'ionisation et d'excitation. Quand il est pratiquement au repos, il interagit avec un électron du milieu suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV émis suivant des directions opposées.



Cette propriété permettra de localiser l'origine de l'annihilation en détectant simultanément les deux photons. Cependant, si l'énergie cinétique du positon n'est pas nulle au moment de la désintégration l'angle est légèrement différent de 180°, ce qui limite la résolution en TEP.

La demi-vie du  $^{18}\text{F}$  est de 110 minutes. Le  $^{18}\text{F}$ -FDG quitte son site de production (ORSAY) à 10h et il est livré à Limoges vers 13h30. Cette décroissance rapide du  $^{18}\text{F}$  impose une organisation rigoureuse de notre service (horaire stricte des rendez-vous, caméra TEDC monopolisée 3 après-midis par semaine pour la TEP, aménagement des horaires du personnel) De même, un ralentissement de la circulation peut facilement entraîner l'annulation de certains examens.

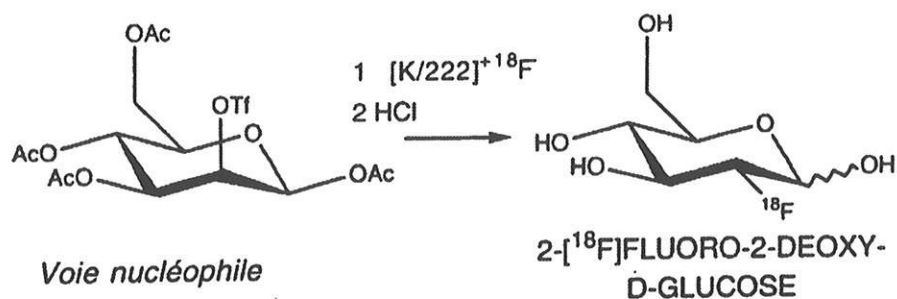
## 2 - Le $^{18}\text{F}$ FDG



Les différentes radiosynthèses visent à introduire sur la position 2 l'atome de fluor radioactif. Pour ne pas interférer avec la synthèse, les groupes hydroxyles des autres carbones sont masqués et protégés par un groupe acétyle.

La synthèse nucléophile est quasiment la seule utilisée de nos jours. Il s'agit d'introduire en position 2 le fluor 18 nucléophile activé par un catalyseur, à la place d'un groupe partant le triflate (Hamacher, 1986).





Actuellement, le développement d'automates de radiosynthèse permet d'effectuer celle-ci en moins de 30 minutes avec des rendements radio-chimiques moyens pouvant approcher 60 %, et une pureté radiochimique de 97 à 98 %. La pharmacopée européenne demande que 95 % de l'activité présente soit sous forme de FDG.

Le FDG est fourni dans une solution saline physiologique ou de l'eau pure, les solutions restant stables au cours des quelques heures permises pour leur utilisation.

Le <sup>18</sup>F-FDG est actuellement le traceur le plus utilisé en TEP, dans les domaines de l'oncologie (bilan d'extension, évaluation des traitements, recherche de récives), de la cardiologie (ischémie, viabilité), de la psychiatrie et de la neurologie (épilepsie, démence, parkinson).

Deux évènements ont récemment eu lieu dans l'utilisation de ce radiopharmaceutique :

1- la sortie du FDG des centres de recherche équipés de cyclotrons, avec établissement de circuit de livraison dans les services de médecine nucléaire hospitaliers.

2- la reconnaissance de l'utilité clinique du FDG en cancérologie par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, avec octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

Actuellement, CIS-Bio international commercialise le FDG sous le nom de FLUCIS<sup>®</sup> à partir du centre producteur d'ORSAY trois fois par semaine. Il est acheminé par voiture particulière. Le prix d'une dose de FDG est de 2500 Fr hors taxe et le coût du transport de 1800 Fr quel que soit le nombre de doses.

Actuellement, CIS-Bio international commercialise le FDG sous le nom de FLUCIS® à partir du centre producteur d'ORSAY trois fois par semaine. Il est acheminé par voiture particulière. Le prix d'une dose de FDG est de 2500 Fr hors taxe et le coût du transport de 1800 Fr quel que soit le nombre de doses.

Les indications retenues par l'AMM dans le domaine de la cancérologie sont :

- \* Le diagnostic de malignité des nodules pulmonaires et le bilan d'extension initial des cancers du poumon non à petite cellule.

- \* Le bilan d'extension initial des lymphomes Hodgkiniens ou non, leur suivie thérapeutique et la caractérisation des masses résiduelles.

- \* Le bilan d'extension initial des mélanomes, des cancers ORL.

- \* La recherche de récurrence et des métastases des cancers colo-rectaux.

En dehors de ces indications, de nombreuses publications ont démontré l'intérêt croissant du FDG dans d'autres pathologies tumorales comme les cancers de l'ovaire, les cancers dédifférenciés de la thyroïde, les cancers de l'estomac, de l'oesophage, les sarcomes et dans la recherche de cancers primitifs (Conti, 1996).

### **3 - Dosimétrie**

Malgré l'utilisation de photons de haute énergie (511 keV), l'irradiation du patient reste modérée, du même ordre que lors d'une scintigraphie du squelette. Aucun effet secondaire n'a été rapporté. La seule contre-indication est la grossesse, comme pour tous les examens utilisant des radiations ionisantes.

Le tableau 1, extrait de la notice d'utilisation du Flucis® (Cis bio international), rapporte les doses de radiations absorbées par les patients.

Tableau 1 :

Selon les publications n° 53 et n° 60 de la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique) (Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals, Pergamon Press, 1988), les doses de radiations absorbées par les patients sont les suivantes :

ORGANE	DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE INJECTEE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Paroi vésicale	0,170	0,210	0,310	0,480	0,890
Coeur	0,065	0,080	0,120	0,200	0,350
Cerveau	0,026	0,027	0,029	0,033	0,046
Reins	0,021	0,025	0,036	0,053	0,094
Utérus	0,020	0,026	0,041	0,063	0,110
Paroi du côlon inférieur	0,016	0,018	0,029	0,044	0,076
Ovaires	0,015	0,020	0,030	0,046	0,082
Testicules	0,015	0,016	0,026	0,041	0,076
Surrénales	0,014	0,015	0,023	0,036	0,065
Intestin grêle	0,013	0,017	0,026	0,040	0,074
Paroi du côlon supérieur	0,013	0,015	0,024	0,038	0,069
Foie	0,012	0,014	0,022	0,035	0,064
Pancréas	0,012	0,016	0,024	0,038	0,070
Paroi gastrique	0,012	0,014	0,021	0,034	0,062
Rate	0,012	0,014	0,022	0,034	0,063
Autres tissus	0,011	0,013	0,021	0,032	0,061
Moelle osseuse	0,011	0,014	0,021	0,031	0,056
Poumons	0,011	0,013	0,020	0,032	0,060
Seins	0,011	0,011	0,017	0,027	0,052
Surfaces osseuses	0,010	0,012	0,019	0,030	0,056
Thyroïde	0,0097	0,012	0,020	0,033	0,062
	<b>DOSE EFFICACE (mSv/MBq)</b>				
	0,021	0,026	0,040	0,062	0,110

Pour le fludésoxyglucose [<sup>18</sup>F], la dose efficace résultant de l'administration d'une activité de 500 MBq est d'environ 10,5 mSv (pour un individu de 70 kg). Pour cette activité de 500 MBq, les doses de radiations délivrées aux organes critiques, vessie, coeur et cerveau, sont respectivement de : 85 mGy, 32,5 mGy et 13 mGy.

# **La caméra TEDC**

## I – HISTORIQUE

En 1953, Brownell et Sweet démontrent la faisabilité de l'imagerie par détection en coïncidence d'émetteurs de positons dans le cadre de tumeurs cérébrales.

En 1978, PHELPS et HOFFMAN développent un tomographe à émission de positons (TEP), à couronne hexagonale constituée de 66 détecteurs d'iodure de Sodium (NaI) commercialisé par ORTEC sous le vocable de ECAT.

En 1982, le " LETI " développe une caméra à émission de positons, dite à temps de vol qui utilise des cristaux de fluorure de Cesium (CsF) ou de fluorure de Baryum (BaF<sub>2</sub>).

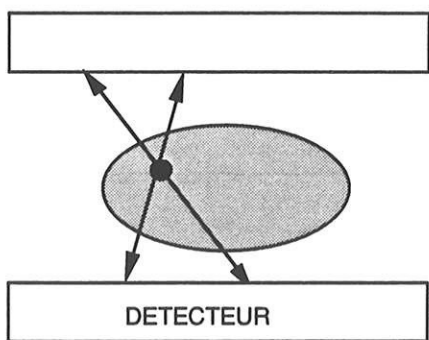
De nos jours, les industriels proposent des caméras TEP équipées de plusieurs couronnes de détecteurs, jusqu'à 32 couronnes de 576 cristaux de germanate de Bismuth (BGO) pour la caméra Siemens ECAT HR+.

Récemment, l'imagerie du <sup>18</sup>FDG sur des gamma caméras conventionnelles a été proposée (caméras TEDC). L'intérêt est de pouvoir détecter sur un même système d'imagerie des traceurs d'énergie comprise entre 70 keV (Thallium 201) et 511 keV (énergie des photons d'annihilation).

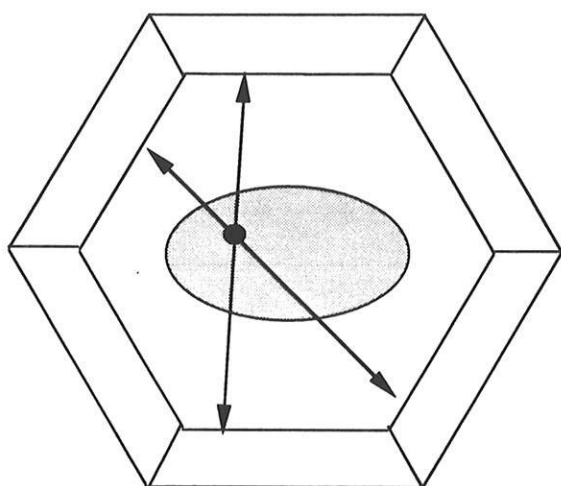
- dans un premier temps, des collimateurs haute énergie ont été utilisés. Ces collimateurs très lourds (≈ 400 kg), nécessitant une mécanique très robuste, présentaient 2 inconvénients majeurs : une résolution spatiale très limitée (autour de 15 à 20 mm) et une faible sensibilité.

- pour pallier ces inconvénients, la solution était le développement de la détection en coïncidence sur deux têtes à 180°. En effet, ne sont enregistrées que les paires de photons détectés quasi simultanément sur chaque tête, définissant une trajectoire dans l'espace repérable géométriquement sans l'aide d'un collimateur.

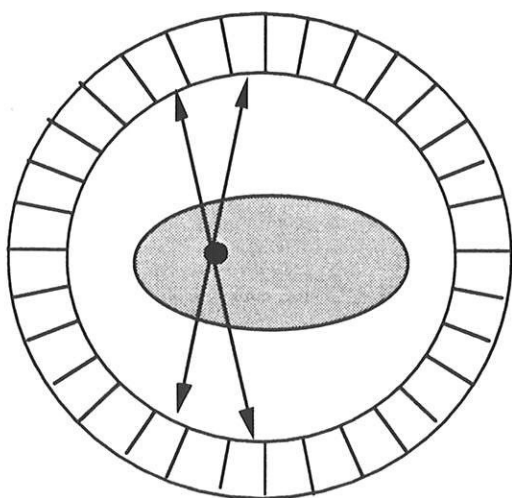
Un troisième type de caméras TEP dédiées est disponible. Il s'agit des caméras C-PET ou PENN-PET équipées d'une couronne de 6 cristaux d'iodure de sodium, et d'une détection en coïncidence (ADAC CPET PLUS au Val de Grâce).



Tomographe à émission de positons  
avec détection en coïncidence sur 2  
détecteurs de NaI placés à  $180^\circ$  :  
**TEDC**



Tomographe à émission de positons  
constituée de 6 détecteurs de NaI :  
**PENN-PET** ou **C-PET**

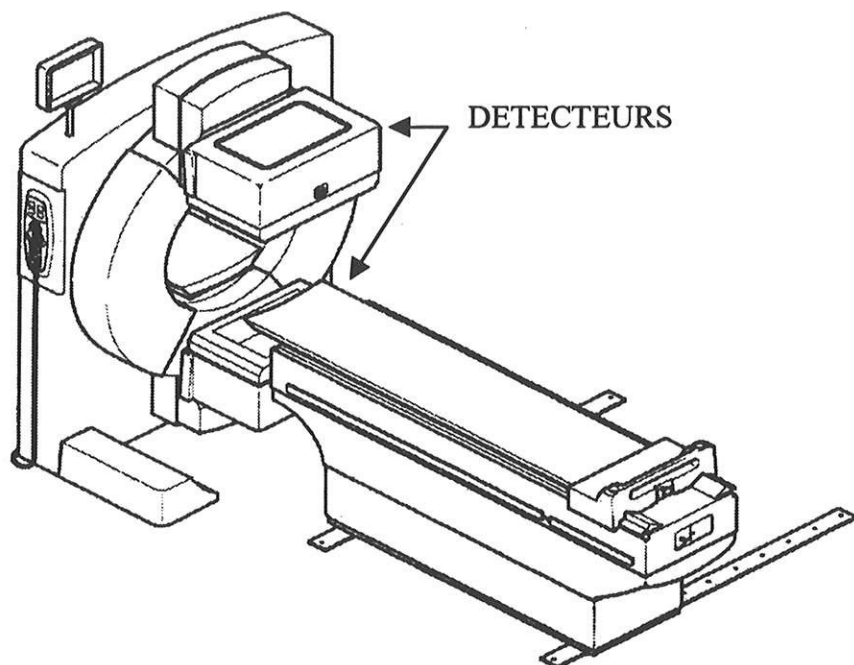


Tomographe à émission de positons  
avec couronne de détecteurs de BGO :  
**TEP**

**Schéma 3** : les différents types de Tomographes à émission de positons

## II – LA CAMERA TEDC

Il s'agit d'une gamma caméra conventionnelle, présentant en option la possibilité de réaliser la détection en coïncidence sur deux détecteurs placés à 180°.



**Schéma 4 : Gamma caméra PICKER (AXIS)**

### A – LE DETECTEUR

Tout photon entrant dans la chaîne de détection (cristaux scintillateurs couplés à des tubes photomultiplicateurs) est analysé individuellement. Il échange tout ou une partie de son énergie (effet photoélectrique ou effet Compton) avec les électrons du cristal engendrant un phénomène de scintillation. L'énergie lumineuse créée, proportionnelle à l'énergie déposée, dirigée par un guide de lumière vers le photomultiplicateur entraîne une impulsion électrique. Cette impulsion est proportionnelle à l'énergie lumineuse incidente.

Les performances du système de détection dépendent du cristal scintillateur. Il est nécessaire d'avoir :

1 - Un coefficient d'atténuation linéaire élevé, couplé à une photofraction élevée (probabilité que la première interaction soit un effet photoélectrique). Le pouvoir d'arrêt sera toutefois insuffisant si l'épaisseur du cristal est insuffisante. En effet, sur les gamma caméras classiques, il s'agit d'un cristal unique de NaI dopé au thallium, de faible épaisseur : 9,5 mm ou 13 mm (3/8 de pouce). Un cristal de 13 mm d'épaisseur possède un rendement de détection, en fonction de l'énergie du photon  $\gamma$ , de 90 % à 140 keV (Technétium 99m), 30 % à 240 keV (Indium 111), 22 % à 360 keV (Iode 131), et seulement 5 à 15 % à 511 keV (photon d'annihilation).

Pour les hautes énergies, il est donc préférable d'utiliser des cristaux plus épais afin d'augmenter la sensibilité. Sur notre caméra TEDC, les cristaux de NaI sont de 19 mm (5/8 de pouce), ce qui permet d'avoir un rendement de détection de 24 %, sans altérer la résolution sur les examens classiques monophotoniques.

2 - Un rendement de scintillation élevé (nombre de photons lumineux émis par photons incidents), ce qui permet d'avoir une bonne résolution en énergie et/ou une bonne localisation dans un cristal de grande dimension.

3 - Une faible constante de scintillation

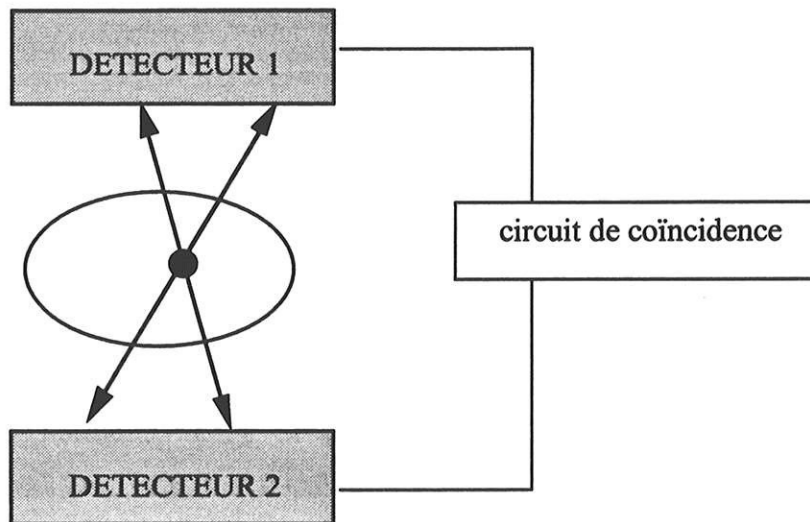
Le développement technologique le plus significatif est la capacité d'enregistrer de hauts taux de comptage. Pour éviter un temps mort trop long, chaque interaction avec le cristal produit une impulsion enregistrée et analysée avant même la fin de l'émission lumineuse. Le temps d'intégration d'une scintillation est de 200 ns en mode PCD (positon coïncidence détection) contre 850 ns en mode conventionnel.



## B - LA DETECTION EN COÏNCIDENCE

En TEP, l'enregistrement d'un événement correspond à la détection en coïncidence des deux photons d'annihilation issus de la désintégration  $\beta^+$ . Le circuit de coïncidence qui relie les deux détecteurs placés à  $180^\circ$  n'autorise l'enregistrement d'un événement que si les deux photons sont détectés au cours d'un intervalle de temps ou fenêtre de coïncidence de 15 ns.

Chaque coïncidence permettra ainsi de définir la direction des deux photons d'annihilation faisant suite à l'émission du  $\beta^+$ . Chaque projection sera construite à partir de l'ensemble des mesures élémentaires qui correspondent aux paires de photons émis suivant une même direction dans l'espace.



Cependant, certaines restrictions doivent être apportées :

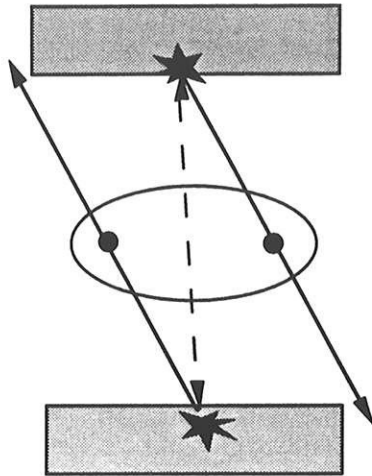
- Le positon parcourt une petite distance avant d'être annihilé : pour le fluor 18, ce parcours est en moyenne de 0,6 mm.

- Les photons émis de l'annihilation de la paire positon-électron ne sont pas émis exactement à  $180^\circ$ . La variation angulaire de l'émission  $\gamma$  est inférieure à  $0,5^\circ$ .

Ces deux phénomènes altèrent très légèrement la résolution.

L'inconvénient de ce mode de détection est lié à l'enregistrement de coïncidence fortuite et diffusée, celle-ci altérant la résolution et le contraste .

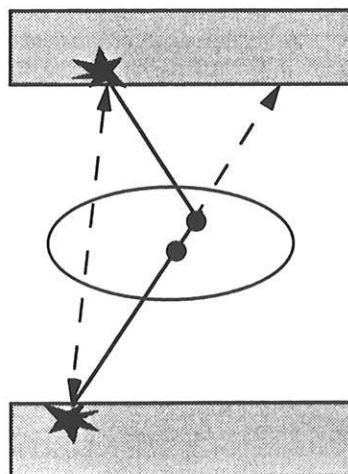
\* Les coïncidences fortuites correspondent aux photons issus de sources de positions différentes, arrivant en même temps sur les détecteurs. Le taux de coïncidence fortuite dépend linéairement de la fenêtre temporelle et croît comme le carré de la radioactivité présente dans le champ de vue du système de détection.



Les évènements fortuits dépendent :

- de la fenêtre temporelle de coïncidence (15 ns sur notre caméra),
- de la distance entre les détecteurs,
- du taux de comptage (si le taux de comptage augmente, les évènements aléatoires augmentent).

\* Les coïncidences diffusées : un ou les deux photons d'annihilation changent de direction après une ou plusieurs interactions COMPTON dans le corps, véhiculant une information spatiale incorrecte.



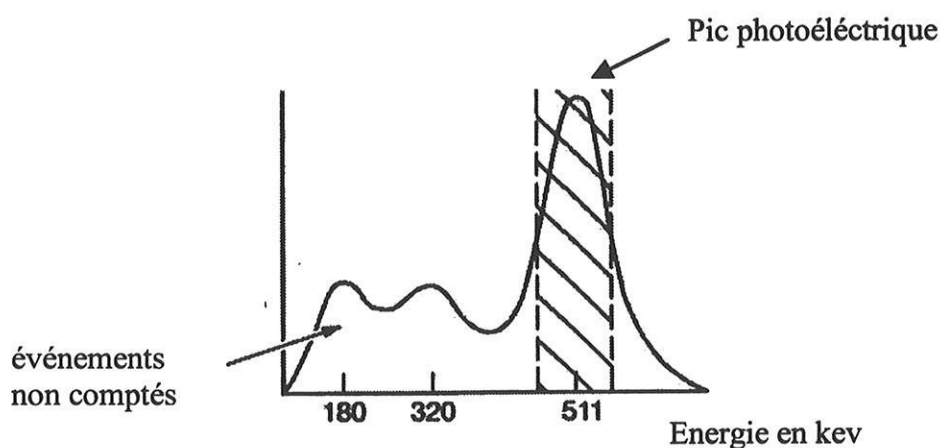
La fraction des coïncidences diffusées dépend :

- de la fenêtre énergétique d'acceptance
- du morphotype du patient
- de la position des détecteurs

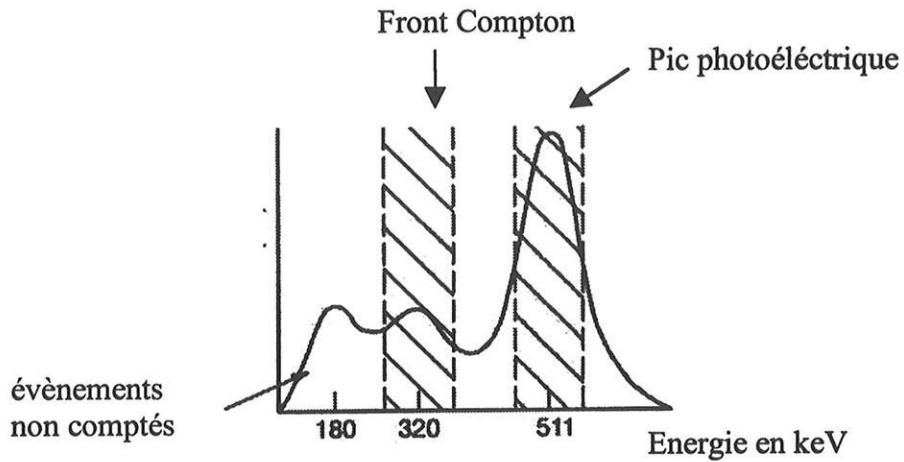
Certains paramètres peuvent être modifiés afin d'augmenter le taux de comptage qui est relativement faible sur ce type de caméra .

#### a) Le choix de la fenêtre spectrale d'acceptance

→ Soit centrée uniquement sur le pic photoélectrique de 511 KeV, avec une largeur de 30 %. Ceci diminue les coïncidences diffusées

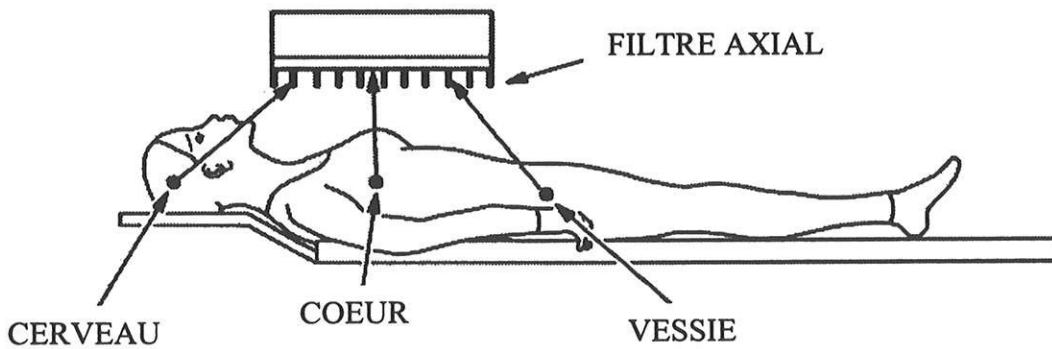


→ Soit deux fenêtres de discrimination centrées sur le pic photoélectrique et sur le front Compton (entre 280 et 340 Kev). Dans ce cas, on privilégie les photons n'ayant subi qu'une seule diffusion Compton dans le cristal. En effet, certains photons appartenant à une coïncidence vraie peuvent être partiellement absorbés dans le cristal et peuvent ainsi être pris en compte pour augmenter le taux de comptage. Cependant, accepter les photons détectés entre 280 et 340 Kev augmente le nombre de coïncidences vraies mais aussi le nombre de coïncidences diffusées et fortuites (Bendriem, 1998).



**b) L'espace entre les détecteurs**

Plus on écarte les détecteurs, moins on prend de diffusés issus du champ exploré, mais plus on prend de diffusés provenant des régions du corps hors champ, en particulier du cerveau, du cœur et de la vessie. Ceci est diminué par l'utilisation d'un filtre axial.



A l'inverse, plus on rapproche les têtes, plus on augmente le nombre de coups, mais plus on augmente le nombre de coïncidences diffusées et fortuites.

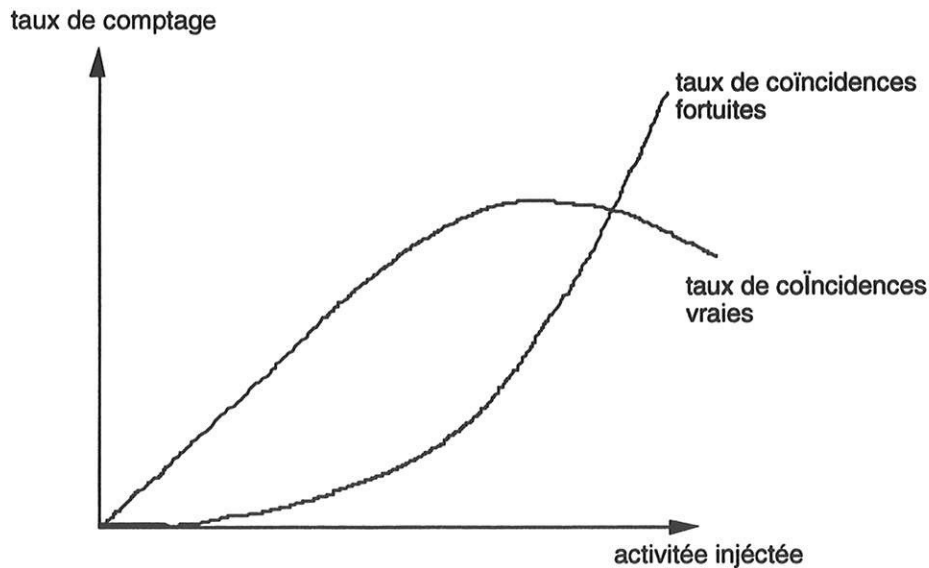
### c) La dose injectée

Le taux de comptage augmente avec la dose injectée. Cependant, plus l'activité injectée augmente, plus le nombre de photons émis augmente et plus on risque de faire apparaître les phénomènes d'empilement, voire de paralysie du détecteur. De plus, le taux de coïncidences fortuites croît aussi avec l'activité injectée (De Dreuille, 1999).

Sur une caméra TEDC, les activités injectées vont de 100 à 200 MBq. La limitation de l'activité injectée dépend de l'électronique (le temps d'intégration d'une scintillation est de 200 ns en mode PCD).

Avec une caméra TEP dédiée, celle-ci peut atteindre 500 MBq.

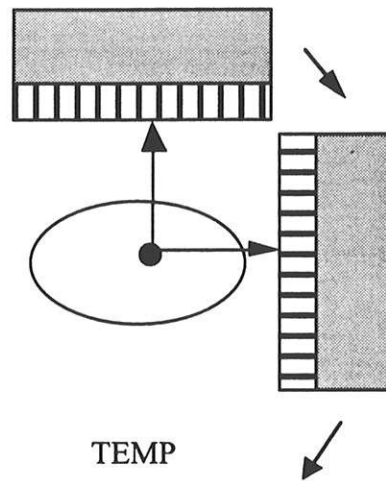
**Schéma 5 : Variation des taux de coïncidences vraies et fortuites en fonction de l'activité injectée**



## C – LA COLLIMATION ELECTRONIQUE

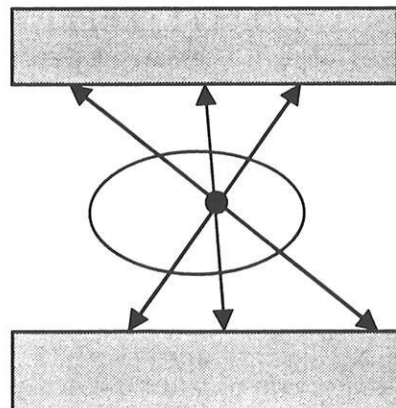
La tomographie est basée sur la théorie de la reconstruction d'images à partir de projections orthogonales.

\* En **TEMP**, tomographie d'émission mono photonique, (**SPECT** en anglais), les coupes sont reconstruites à partir des profils de projections orthogonales de la radioactivité des organes sous différents angles. Seuls les photons perpendiculaires au détecteur sont enregistrés au travers d'un collimateur. L'énergie de 511 keV nécessite cependant des septas en plomb très épais, ce qui entraîne une mauvaise résolution.



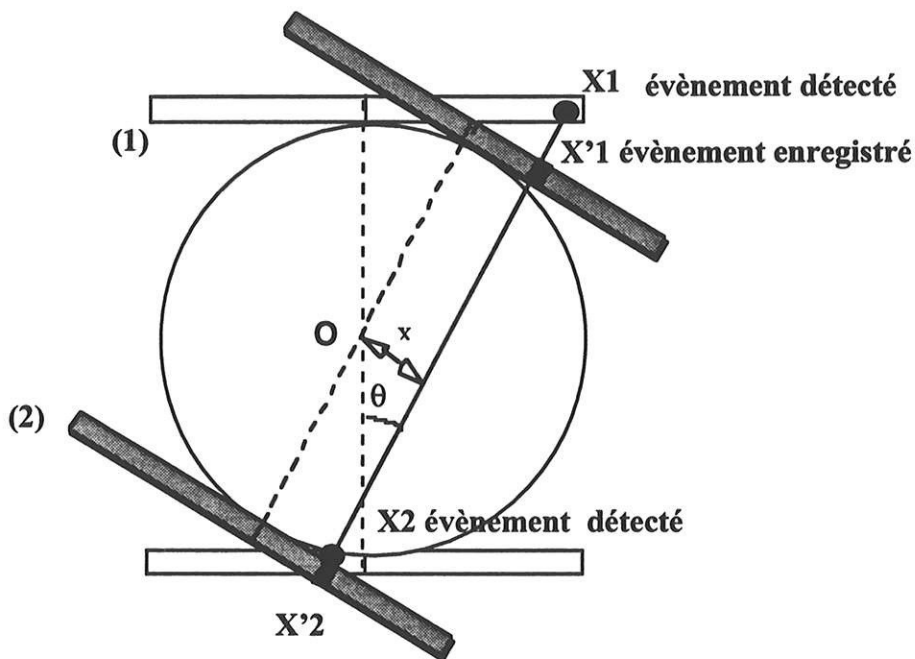
\*En **TEDC**, tomographie d'émission avec détection en coïncidence (**DHC** ou **CDET** en anglais), les photons gamma de 511 keV sont détectés sous de multiples angles de projection, ce qui augmente la sensibilité.

En enlevant les collimateurs, toute la surface du détecteur peut être illuminée, ce qui améliore la résolution.



La collimation électronique a pour but d'obtenir à partir des événements détectés en coïncidence des profils de projections orthogonales de manière à reconstruire les coupes soit par rétroprojection filtrée, soit par méthode itérative. Les événements détectés en coïncidence sans collimateurs vont être réarrangés et enregistrés sur des projections orthogonales selon deux plans, transverse et axial.

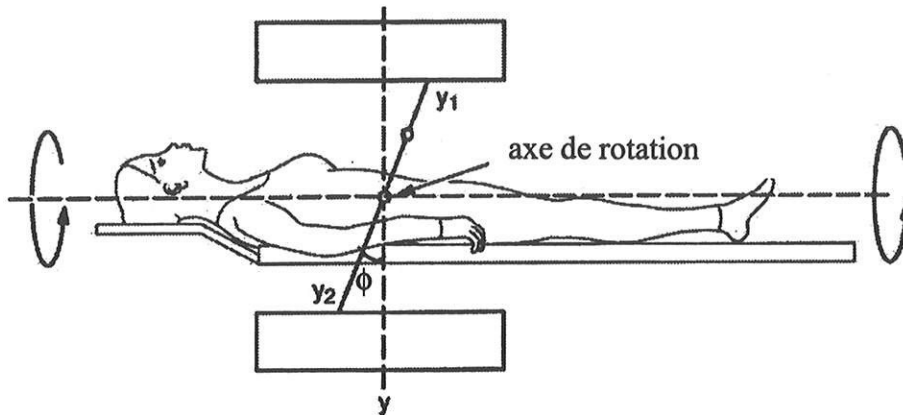
### 1 - Le réarrangement transverse : "transverse rebinning"



Il ne concerne que les événements détectés en coïncidence dans un même plan.

Soit X1 et X2, les événements détectés en coïncidence sur les 2 têtes placées à  $180^\circ$ . La ligne X1X2, définissant la trajectoire d'émission des gamma, fait un angle  $\theta$  avec la perpendiculaire aux détecteurs, et est située à une distance x du centre de rotation. Pour enregistrer ces événements selon des projections orthogonales, les événements X1 et X2 vont être enregistrés (X'1 et X'2) sur des projections virtuelles (position 2), qui font un angle  $\theta$  avec la position 1 des détecteurs, à la distance x du centre de rotation. Ainsi, chaque événement est défini par 2 paramètres x et  $\theta$ .

## 2 - Le réarrangement axial : " axial rebinning "



Le réarrangement des données se fait dans la direction axiale, où les coordonnées des événements détectés  $Y_1$  et  $Y_2$  sont transformées en une coordonnée axiale  $y$  et un angle  $\phi$ . On considère que tous les événements détectés sous un angle inférieur à  $\phi$  appelé angle d'acceptance arrivent perpendiculairement sur les détecteurs.

L'une des conséquences de cette approximation est que la résolution est meilleure au voisinage de l'axe de rotation que sur les bords.

L'angle d'acceptance doit être petit et ne dépasse pas en général  $16^\circ$ .

Dans ces conditions, la reconstruction se fait à partir des 3 paramètres  $x$ ,  $\theta$  et  $y$ .

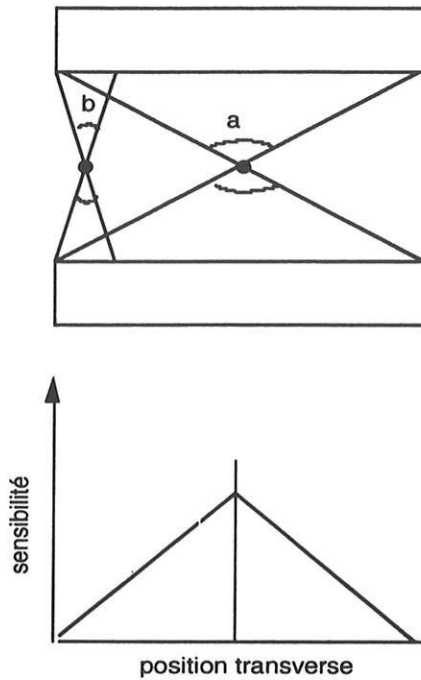
$Y$  définit le plan de coupe,  $x$  et  $\theta$  permettant la reconstruction de ce plan de coupe par méthode itérative ou par rétroprojection filtrée. Chaque détecteur réalise 30 pas de  $6^\circ$  (sur  $180^\circ$ ), et les enregistrements se font sur 120 ou 180 projections .

## 3 - La correction géométrique

La sensibilité de l'imagerie en coïncidence varie selon la position des événements dans le champ. Une correction géométrique doit être apportée aux données brutes, sans quoi le centre de l'image apparaîtrait foncé, flou et les bords clairs, à peine visibles.

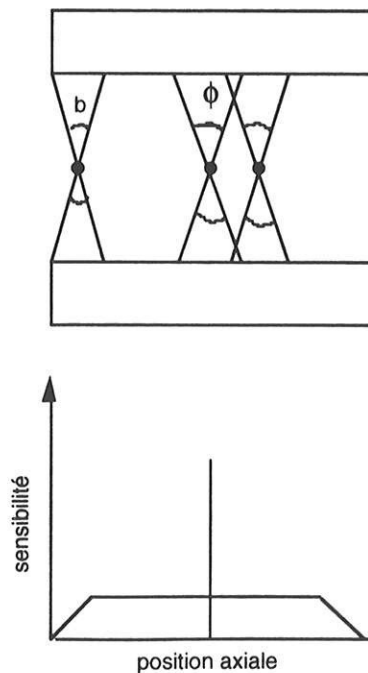


Dans les plans transverses, la sensibilité est maximale au centre du champ.



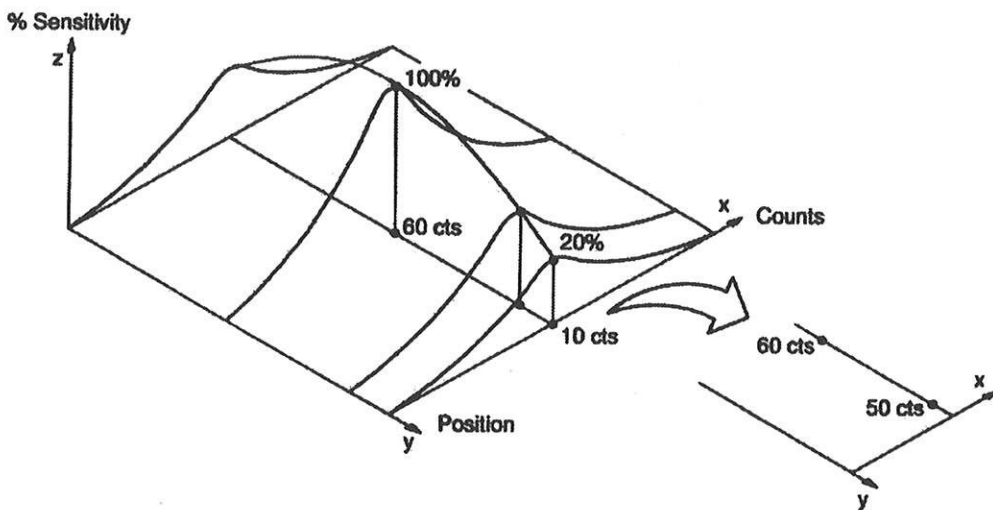
En effet, plus la source est proche de l'axe de rotation, plus l'angle solide (a) est proche du maximum et plus la sensibilité de détection est grande. La sensibilité diminue lorsque la source est située au bord du champ car l'angle solide (b) est plus petit.

Dans le plan axial, la sensibilité varie pour les mêmes raisons que dans le plan transverse.



Cependant l'angle d'acceptance  $\phi$  étant petit, il y a aplatissement du profil de sensibilité et la variation de sensibilité ne se fait sentir que sur les bords du détecteur, où l'angle solide ( $\Omega$ ) est inférieur à  $\phi$ .

En conséquence, les variations de sensibilité doivent être corrigées par un facteur ramenant les pixels des bords au même niveau de sensibilité que ceux du centre du champ. On utilise pour cela, une matrice de correction.



Il faut cependant faire 2 remarques :

- Même si on corrige à posteriori par un facteur les variations de sensibilité, la statistique de comptage (nombre de coups effectivement enregistrés) est défavorable sur les bords.
- Les taux de comptages ne sont pas quantitativement corrects, il y a donc une inexactitude pour la quantification.

## **D - RECONSTRUCTION DES IMAGES**

### **1 - Méthodes itératives**

Elle permet grâce à des algorithmes de reconstruction d'éviter les problèmes rencontrés lors des reconstructions classiques par rétroprojection filtrée, c'est-à-dire l'amplification du bruit statistique et les artéfacts générés lors des fixations intenses (vessie, cœur, cerveau en FDG).

Cette méthode consiste à déterminer par approximation successive les valeurs du contenu de chaque pixel du plan de coupe en optimisant les différences entre les valeurs mesurées et les valeurs calculées des éléments de projection. Sur notre système ODYSSEY, c'est l'algorithme OS EM-ML (Ordered Subset Expectation Maximisation) avec 6 itérations qui est le plus utilisé (Verbeke, 1999).

### **2 - Le filtrage**

Les images sont obtenues selon les 3 plans : transverse, coronal et sagittal. Elles sont interprétées soit de manière brute, soit après filtrage par un filtre WIENER ayant un coefficient multiplicatif de 0,50. Ce dernier entraîne un renforcement du contraste, au moins pour les fixations les plus visibles, et améliore l'esthétique des images. Il est indépendant du nombre de coup.

### **3 - La correction d'atténuation**

Notre système ne comporte pas actuellement de correction d'atténuation par source externe. On peut néanmoins réaliser une approximation de celle-ci par méthode informatique. Cette méthode de CHANG suppose une atténuation homogène des photons au niveau des tissus. Elle applique une correction uniforme par un coefficient d'atténuation  $\mu$  du photon de 511 keV dans les tissus ( $\mu = 0,095$  pour le FDG ).

Cependant, elle diminue le contraste au niveau superficiel.



RETROPROJECTION FILTREE BUTTERWORTH 3.2



RECONSTRUCTION ITERATIVE (180 OS-EMML 6 ITERATIONS)



RECONSTRUCTION ITERATIVE (180 OS-EMML 6 ITERATIONS) + WIENER 0.5



ATTENUATION DE CORRECTION HOMOGENE

## E - REALISATION DES EXAMENS

Le patient doit être à jeun depuis au moins 6 heures, afin de diminuer la glycémie et favoriser la fixation du FDG dans les tumeurs. Une augmentation de la glycémie accroît la fixation compétitive du glucose froid au dépend du FDG, ainsi que la fixation myocardique du FDG. Chez le diabétique, il est donc nécessaire d'obtenir une glycémie normale au moment de l'injection.

L'injection de 150 à 230 MBq de FDG est réalisée par voie IV dans un cathéter périphérique. Le patient doit être au repos, allongé, jusqu'à la réalisation de l'examen. Cette mesure permet une diminution des fixations musculaires physiologiques.

Certaines équipes proposent des prémédications (Talbot, 2000) :

- \* un diurétique type Furosémide pour accélérer l'élimination urinaire du traceur,
- \* un antispasmodique musculotrope (Duspatalin, ...) pour diminuer les fixations coliques et intestinales,
- \* un myorelaxant afin d'éviter d'éventuelles accumulations du traceur au niveau des muscles.

L'examen est réalisé 45 minutes après l'injection du FDG, ce délai permettant une décroissance de l'activité sanguine et tissulaire normale, une diminution de l'activité hépatique et favorise la concentration tumorale. Le rapport signal sur bruit le plus favorable est obtenu aux alentours de 90 minutes, soit au milieu de l'examen. Il est réalisé en général 2 tomographies jointives de 33 cm de champ axial. Le patient reste allongé immobile sur la table d'examen, les bras levés si possible. L'examen dure en moyenne 1h10.

Chaque tête réalise 30 pas de 6°. Le temps d'acquisition par pas est de 50 à 60 secondes selon le nombre de coups arrivant sur le détecteur. Celui-ci est corrigé en cours d'acquisition par un facteur prenant en compte la demi-vie courte du FDG.

Le coût global d'un examen est estimé à environ 6000 Fr.

# **Les nodules pulmonaires**

Le nodule pulmonaire est défini comme une lésion se présentant sous la forme d'une opacité grossièrement sphérique d'un diamètre compris entre 2 et 30 mm. En dessous de 2 mm, il s'agit d'un micro nodule, au-dessus de 30 mm, d'une masse.

Toute opacité pulmonaire pose le problème de sa nature et de son unicité éventuelle. La fréquence de ces nodules est estimée en France à 25 000 cas annuels. Compte tenu des progrès récents de l'imagerie, ces chiffres sont probablement sous-estimés. Par ailleurs, de nombreux nodules sont ignorés par une mauvaise analyse de clichés radiologiques réalisés dans des conditions médiocres.

Le seuil de visibilité est estimé à environ 16 mm sur un cliché radiologique, à 2 mm sur une coupe tomodynamométrique.

## **I – LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE**

La liste des étiologies à évoquer devant un nodule pulmonaire est longue. Certaines affections nécessitent un geste chirurgical, d'autres un traitement médical et d'autres ne constituent qu'une curiosité (Vaylet, 1998)

Les causes les plus fréquentes sont :

- Les tumeurs malignes : cancers bronchiques primitifs ou métastases d'un cancer (mélanome, rein, colon, sarcome, testicules, ...), lymphomes hodgkiniens ou non.
- Les tumeurs bénignes : hamartochondrome, lipome.
- Les pathologies infectieuses : tuberculose, histoplasmoses, abcès, cytomégalovirus, pneumopathies.
- Les vascularites : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Behcet, sarcoïdose.
- Congénitales : kystes bronchogéniques.
- Diverses : infarctus pulmonaire, hématome, atélectasie.

## **II – ARGUMENTS DU DIAGNOSTIC**

Une analyse précise des caractéristiques du nodule et de certaines données liées aux patients peut permettre une orientation, notamment en faveur ou pas d'une cause maligne.

#### **A - L'AGE DU PATIENT**

A moins de 30 ans, le risque de tumeur maligne est inférieure à 1 %. Il est de 50 % entre 30 et 70 ans, et au-delà de 80 ans, il est quasiment de 100 %.

#### **B - LE TABAGISME**

#### **C - LA TAILLE DU NODULE**

Plus le diamètre est important, plus le risque de lésion néoplasique s'accroît. Ainsi, 80 % des nodules bénins ont moins de 2 cm. Par contre, tout nodule supérieur à 35 mm est à considérer comme malin.

#### **D - LA VITESSE DE CROISSANCE**

Un nodule apparaissant stable sur 2 clichés pratiqués à 2 années d'intervalle peut être considéré comme bénin.

#### **E - LES ANTECEDENTS DE CANCERS**

Ceux-ci orientent vers une étiologie métastatique, surtout s'ils sont multiples.

#### **F - L'ANALYSE DES DONNEES DE L'IMAGERIE ET DU SCANNER**

Des limites flous, spiculées, irrégulières sont présentes dans 70 à 80 % des nodules néoplasiques, mais 20 % des nodules à contour net et régulier sont également malins. L'élément qui semble le plus discriminant pour le diagnostic de malignité est l'aspect de lobulation du nodule. Généralement la présence de calcification est considérée comme un élément de non malignité. Toutefois, 20 % des cancers présentent des calcifications.

### **III – DIAGNOSTIC**

#### **A – APPROCHE STATISTIQUE**

Cette méthode consiste à prendre en compte pour un patient l'importance de chaque signe précédemment décrit. Ainsi, il est possible, devant un nodule d'une certaine taille à contour régulier ou non, survenant chez un sujet jeune ou âgé, fumeur ou non, de définir une



probabilité de malignité. Cette analyse décisionnelle oriente le clinicien vers un abord chirurgical, vers un traitement médical ou une simple surveillance.

## **B – APPROCHE HISTOLOGIQUE**

Elle seule permet le diagnostic avec certitude. Plusieurs méthodes plus ou moins agressives peuvent être envisagées (Chouaid, 1997).

### **1 – L'endoscopie bronchique**

C'est l'examen à envisager en premier, mais le rendement des prélèvements sans lésions visibles est faible (10 % pour la cytologie d'aspiration, 5 % pour la biopsie d'éperons), ce qui est souvent le cas devant une opacité de moins de 3 cm.

Devant un nodule périphérique ou en cas d'échec de l'endoscopie, les deux techniques suivantes sont à envisager.

### **2 – Les ponctions transpariétales**

Celles-ci sont réalisées sous échographie ou sous tomodensitométrie. Elles apportent le diagnostic avec une spécificité de 90 à 95 %, la sensibilité étant plus faible, de l'ordre de 80 à 85 %.

Par contre, les complications sont dominées par les hémoptysies (5 à 8 %) et par les pneumothorax.

Les limites de cette technique sont liées à la petite taille du nodule (< 1,5 cm), à une topographie rendant une ponction difficile ou dangereuse (proximité des gros vaisseaux). Elles sont contre-indiquées dans les insuffisances respiratoires sévères, les troubles de l'hémostase et le poumon unique.

### **3 – La thoracoscopie vidéo-assistée**

C'est un acte chirurgical sous anesthésie générale. Sa rentabilité est élevée si le chirurgien retrouve le nodule, son repérage pouvant être facilité par l'injection de bleu de méthylène ou par la mise en place d'un harpon sous scanner. La morbidité (infection,

hémorragie) est faible, et la mortalité, la même que pour toute anesthésie générale. La limite de cette technique est liée au non repérage du nodule.

#### **IV – CONCLUSION**

Dans certains cas, l'analyse clinique et radiologique permet d'orienter le diagnostic sans pouvoir en affirmer la nature avec certitude.

Cependant, dans certaine situation, le doute persiste et seul un abord chirurgical par thoracotomie permettra de porter un diagnostic de certitude.

Des procédures non invasives, comme la TEP, après injection de FDG, permettant de connaître avec d'excellentes sensibilité et spécificité la nature tumorale ou non d'un nodule pulmonaire, peuvent être alors utiles.

# **Les cancers broncho-pulmonaires**

## **I - EPIDEMIOLOGIE**

En 1992, le nombre de nouveaux cas de cancers broncho-pulmonaire diagnostiqués chez l'homme dans notre pays était estimé à 19 206. Globalement, l'incidence est restée stable chez l'homme entre 1985 et 1995 avec 50 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Chez la femme, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 1992 a été estimé à 2 248 et l'incidence a presque doublé entre 1985 et 1995. Cette évolution est la conséquence depuis 30 ans du tabagisme féminin qui atteint actuellement le niveau de tabagisme masculin (Arveux, 1998).

Par ordre de fréquence, le cancer du poumon est chez l'homme le second cancer après celui de la prostate. Chez la femme, il arrive en sixième position après les cancers du sein, du côlon, du rectum, de l'utérus (endomètre et col), et de l'ovaire.

Ces données sont dramatiques car la gravité des cancers broncho-pulmonaires est extrême, la survie à 5 ans étant de 10 à 15 %, tous types histologiques et tous stades confondus. En effet, au moment du diagnostic, près de 50 % des patients ont déjà des métastases, tandis que 25 % d'entre eux ont des lésions s'étendant aux aires ganglionnaires adjacentes.

Le cancer broncho-pulmonaire représente en France la première cause de décès par cancer chez l'homme. En 1997, 20 400 décès sont imputables au carcinome bronchique (Guerin, 1997)

## **II - LES FACTEURS ETIOLOGIQUES**

### **A - LE TABAC**

La responsabilité du tabagisme comme facteur étiologique du cancer bronchique a été démontrée dans de nombreuses études (Hill, 1999). Le risque est lié à la dose, à la durée d'exposition, à l'âge de début d'intoxication.

Pour une consommation de 20 à 40 cigarettes par jour, le taux de cancers est estimé à 143 cas pour 100 000 personnes par an. Il est de 217 / 100 000 / an pour plus de 40 cigarettes par jour, et de 3 / 100 000 / an en absence de tabagisme actif. Plusieurs études ont montré qu'il existait un risque relatif de 1,5 à 3 en cas de tabagisme passif (Benhamou, 1993).

## **B - LES FACTEURS PROFESSIONNELS**

Les substances hautement cancérigènes correspondent au groupe I déterminé selon les critères du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Les agents concernés sont :

- Amiante
- Arsenic
- Nickel
- Béryllium et ses composés
- Bis-(chlorométhyl)-éther et chlorométhyl-méthyl-éther
- Cadmium et ses composés
- Chrome hexavalent
- Gaz moutarde
- Silice cristalline inhalée
- Radon et rayonnements ionisants
- Goudrons de houille, les brais de houille, suies
- Huiles minérales peu ou non traitées

## **C - LES FACTEURS GENETIQUES ET NUTRITIONNELS**

Des études sont en cours sur le rôle du cytochrome P450, de la glutathion S transférase et sur les déficits en vitamines A et C dans la genèse des cancers pulmonaires.

## **D - LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

Les expositions aux radiations ionisantes naturelles et à la pollution atmosphérique ont été décrites dans plusieurs études comme facteurs de risque de néoplasie bronchique (Lubin, 1997; Dockery, 1993)

### **III - LES CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC**

Elles peuvent être très diverses (Urban, 1995).

#### **A - FORMES ASYMPTOMATIQUES**

Elles représentent 10 % des nouveaux cas. C'est la mise en évidence d'une opacité sur un cliché radiologique systématique qui oriente le diagnostic.

#### **B - MANIFESTATIONS THORACIQUES**

Elles peuvent être multiples :

- La toux qui est souvent négligée dans un contexte de broncho pneumopathie chronique obstructive.
- L'hémoptysie qui amène le patient à consulter.
- La douleur thoracique, pariétale, qui peut être révélatrice d'une métastase costale, d'une tumeur de l'apex (tumeur de Pancoast-Tobias), d'une atteinte pleurale, d'une embolie pulmonaire ou d'une péricardite.
- La dyspnée secondaire à une atélectasie ou une pleurésie.
- Une dysphonie, un hoquet orientent vers une paralysie récurrentielle.

Les manifestations thoraciques peuvent également se manifester par des épisodes infectieux à répétition, un syndrome cave supérieur ou une dysphagie.

#### **C - MANIFESTATIONS EXTRA-THORACIQUES**

Elles correspondent à une diffusion métastatique intéressant le plus souvent le cerveau, les os, le foie et les surrénales. Enfin, l'altération de l'état général traduit souvent une forme avancée.

#### **D - LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES**

Il s'agit de manifestations cliniques, biologiques et radiologiques associées au cancer.

Ils sont plus fréquents dans les carcinomes à petites cellules du fait de leur expression neuro-endocrine.

On distingue :

- Le syndrome des sécrétions inappropriées d'hormones anti-diurétiques de Schwartz Barter.
- Le syndrome de Cushing par sécrétion ectopique d'ACTH.
- L'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre Marie.
- Les syndromes neuromusculaires de Lambert Eaton.

## **IV - ANATOMO-PATHOLOGIE**

Parmi les cancers pulmonaires, on distingue les carcinomes épidermoïdes (40 %), les adénocarcinomes (20 %), les cancers à grandes cellules (15 %), et les carcinomes à petites cellules (25 %).

Pour les cliniciens, il est habituel de distinguer les carcinomes à petites cellules des carcinomes non à petites cellules. Cette distinction repose sur un potentiel métastatique et une réponse thérapeutique différente. En effet, les carcinomes à petites cellules sont des tumeurs neuro-endocrines de haut grade de malignité.

Ces distinctions sont fondamentales en raison des incidences pronostiques et thérapeutiques qu'elles sous-entendent, même si on peut observer au sein d'une tumeur plusieurs contingents de nature et de différenciation différentes.

## **V - LES MOYENS DU DIAGNOSTIC**

A - La fibroscopie bronchique est l'examen de première intention. Lorsqu'il existe une lésion proximale visible, la réalisation d'au moins 3 biopsies permet de faire le diagnostic dans 75 à 90 % des cas. Sur les lésions plus distales, les brossages cytologiques et les lavages bronchiques augmentent la rentabilité de l'examen.

B - Les ponctions transpariétales sous scanner sont performantes pour les lésions périphériques.

C - La médiastinoscopie est réalisée, surtout en présence d'adénopathies médiastinales au scanner.

D - La thoracoscopie vidéo-assistée ne doit être proposée qu'en cas d'hésitation sur l'opportunité d'un geste chirurgical plus lourd (par exemple, en cas de conditions générales ne permettant pas un geste d'exérèse plus étendu).

E - Les biopsies de la plèvre ou de localisations métastatiques peuvent être révélatrices.

F - La thoracotomie exploratrice apporte le diagnostic avec certitude.

G - Les marqueurs tumoraux n'ont aucun intérêt dans le diagnostic du cancer bronchique.

## **VI - LE BILAN D'EXTENSION**

La réalisation d'un bilan d'extension locorégionale et métastatique est fondamentale car il conditionne la stratégie thérapeutique et le pronostic de la maladie. Il a pour but la meilleure adaptation thérapeutique et permet de sélectionner les patients candidats à une chirurgie curatrice.

### **A - L'EXTENSION THORACIQUE**

#### **1 - La fibroscopie bronchique**

Elle permet d'évaluer l'extension endo-bronchique, c'est-à-dire le siège de la tumeur, ses limites, ses rapports avec les éperons de division bronchique et la carène. Les biopsies sur les zones suspectes et sur les éperons sus-jacents sont systématiques, ceci afin de préciser les possibilités de résection chirurgicale.



## **2 - L'examen tomodensitométrique du thorax (TDM)**

Il permet l'évaluation de la tumeur primitive, de son extension directe et de l'extension médiastinale ganglionnaire.

### **a) Evaluation de la tumeur primitive et de son extension**

Il permet de distinguer les tumeurs de localisation centrale des tumeurs périphériques, et d'apprécier leur taille. Une résection chirurgicale ne peut pas être envisagée en cas :

- de compression oesophagienne,
- d'extension à la trachée,
- d'envahissement de la carène ou exceptionnellement la veine cave supérieure,
- d'extension aux gros troncs (aorte, tronc de l'artère pulmonaire),
- d'extension au cœur,
- d'envahissement vertébral.

La recherche d'une extension tumorale trans-scissurale au lobe pulmonaire adjacent orientera vers une lobectomie ou une pneumectomie si une indication chirurgicale est posée.

Enfin, le scanner thoracique permettra d'évaluer l'extension tumorale pariétale (aux côtes, à la plèvre), de rechercher des métastases pulmonaires, pleurales, osseuses (rachidiennes et costales) et une lymphangite carcinomateuse.

### **b) Détermination de l'extension ganglionnaire médiastinale**

Elle a pour but de séparer les patients N0,N1,N2 qui peuvent être opérés des patients N3 qui ne justifient pas de l'être.

En imagerie, le scanner est actuellement la référence pour la mise en évidence d'adénomégalies médiastinales. Mais en absence de critères sémiologiques témoignant d'un envahissement malin, seule une augmentation significative de la taille d'un ganglion le rend suspect. Tout ganglion supérieur à 1 cm est considéré comme suspect. Un des problèmes de cette technique est l'existence de ganglions de petites taille envahis mais non détectés. De

même certains ganglions de taille supérieure à 1 cm, visualisés, peuvent être seulement inflammatoires.

De plus, certaines zones sont mal explorées :

- la fenêtre aortico-pulmonaire,
- la région entre le tronc intermédiaire et l'artère pulmonaire droite,
- la région entre la bronche lobaire supérieure gauche et l'artère pulmonaire gauche.

Les sensibilités et les spécificités du scanner thoracique dans l'extension ganglionnaire médiastinale sont estimées à 63 % et 57 % (Gdeedo, 1997).

L'IRM ne donne pas de résultats supérieurs dans cette indication.

### **3 – La médiastinoscopie**

#### **a) Les voies d'abord**

La voie d'abord cervicale sus-sternale est celle proposée par Carlens en 1959. Elle permet une exploration axiale du médiastin le long de la trachée. Elle donne ainsi accès aux ganglions pré-trachéaux supérieurs droits et gauches, aux ganglions pré-trachéaux inférieurs droits et gauches, aux ganglions pré-carénaux et sous carénaux. Elle donne ainsi accès aux chaînes homo et contro-latérales.

Les complications sont rares (Kirschner, 1996). Elles sont représentées par :

- des hémorragies secondaires à la rupture d'un pédicule vasculaire ganglionnaire ou une lésion des gros vaisseaux,
- un pneumothorax,
- des lésions des nerfs récurrents gauche et droit,
- un traumatisme oesophagien ou trachéo-bronchique,
- des troubles du rythme supra-ventriculaires,
- des embolies gazeuses,
- des accidents vasculaires cérébraux et des accidents ischémiques transitoires,
- des médiastinites post-opératoires
- des écoulements chyleux par l'orifice de médiastinoscopie.

La morbidité est inférieure à 1,5 % et la mortalité ne dépasse pas 0,3 %.

La médiastinotomie antérieure est utilisée dans les tumeurs du lobe supérieur gauche, en complément de la médiastinoscopie cervicale sus-sternale.

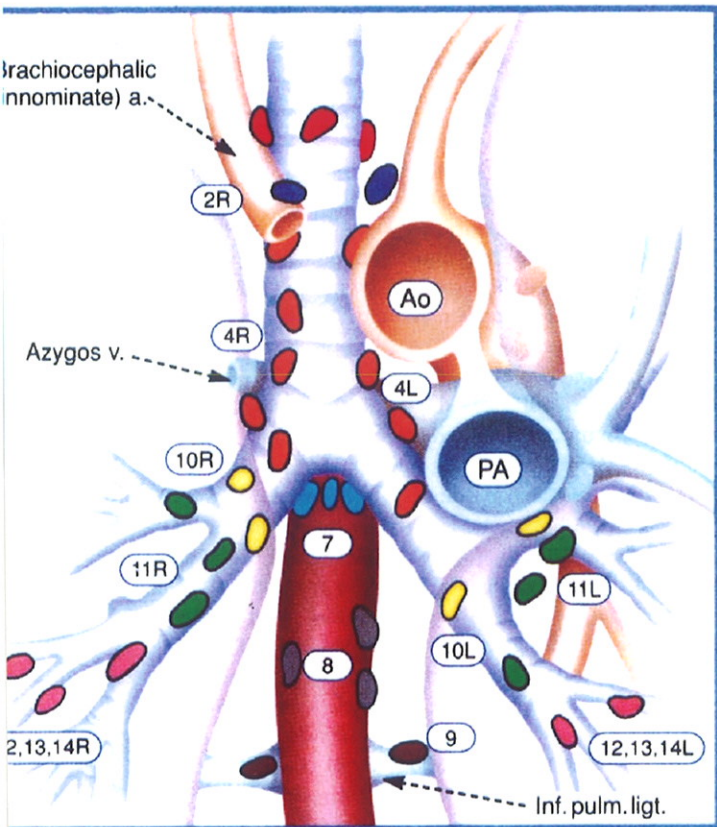
La voie d'abord parasternale gauche permet l'exploration du médiastin par un espace intercostal. Elle donne accès aux ganglions de la chaîne médiastinale antérieure gauche. Elle est indiquée :

- dans le staging des tumeurs du lobe supérieur gauche,
- pour l'exploration du médiastin antéro-supérieur dans les tumeurs hilaires,
- pour la réalisation de biopsies du médiastin antérieur dans les masses associées à un syndrome cave supérieur.

### **b) Place de la médiastinoscopie dans le staging**

La sensibilité et la spécificité de la médiastinoscopie sont estimées respectivement à 90 % et 100 %. Celles-ci sont donc supérieures à celles du scanner thoracique (63 % et 57 %) (Geedo 1997).

Elle permet de mieux étudier certaines localisations ganglionnaires, en particulier la localisation 7 (cf cartographie de Mountain extraite du CHEST). C'est un examen simple avec un faible taux de morbidité et de mortalité. Elle permet une analyse histologique avec une valeur de certitude. Cependant, toutes les adénopathies ne peuvent être atteintes.



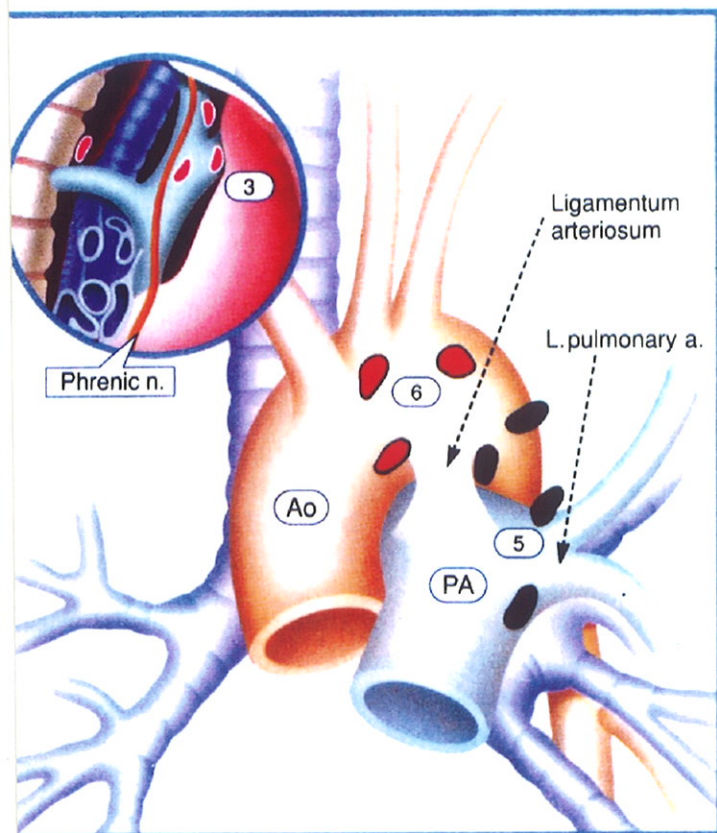
## Ganglions Mediastinaux Superieurs

- 1 Mediastinaux hauts situés
- 2 Para trachéaux hauts
- 3 Pré-vasculaires et Rétro trachéaux
- 4 Para tracheaux bas

N<sub>2</sub> = Ipsilateral  
 N<sub>3</sub> = Controlateral ou Sus Claviculaire

## Ganglions Aortiques

- 5 Sous aortique
- 6 Para aortique (Aorte ascendante ou phrénique)



## Ganglions Mediastinaux Inferieurs

- 7 Sous carénaire
- 8 Para oesophagiens (Sous carénaires)
- 9 Ligament pulmonaire

## Ganglions N1

- 10 Hilaires
- 11 Interlobaires
- 12 Lobaires
- 13 Segmentaires
- 14 Sous Segmentaires

## Cartographie des ganglions médiastinaux d'après l'American Thoracic Society (ATS)

<b>Médiastin supérieur droit</b>	<b>ATS</b>
Chaîne pré-trachéale droite	
-ganglion de l'azygos	10R
-ganglion précarénaire	10R
-ganglions pré-trachéaux bas situés	4R
-ganglions pré-trachéaux hauts situés	2R
Chaîne trachéo-oesophagienne	
-ganglion rétro-bronchique	3
-ganglion du défilé cervicothoracique	
Chaîne phrénique droite	6R
 <b>Médiastin supérieur gauche</b>	
Chaîne para-trachéale gauche ou récurrentielle gauche	
-ganglion sus-bronchique (bas)	4L
-ganglion récurrent (haut)	2L
Chaîne aortico-carotidienne	
-ganglion de Botal	5
-ganglion aortico-carotidien haut	5
Chaîne phrénique gauche	6L
 <b>Médiastin inférieur</b>	
Ganglions inter-trachéobronchiques	
-sous carénaires	7
-sous-bronchiques droits	7
-sous-bronchiques gauches	7
Ganglions du ligament triangulaire	9
Ganglions oesophagiens	8

## **B - L'EXTENSION A DISTANCE**

Elle concerne principalement les sites cérébraux, hépatiques, surrenaliens, osseux, mais tous les organes peuvent être atteints. Elle est très fréquente à la phase diagnostique. Près de 50% des patients ont des métastases au moment du diagnostic.

### **1 - L'atteinte cérébrale**

C'est une des plus fréquentes, quelquefois révélatrice sous forme de crises comitiales ou de troubles de la conscience. La tomodensitométrie est la technique la plus utilisée, l'IRM pouvant être utile en cas de lésion douteuse.

### **2 - L'extension osseuse**

Elle est mieux appréciée par la scintigraphie osseuse que par les données biologiques et chimiques.

### **3 - L'atteinte hépatique**

Elle est explorée par la tomodensitométrie, moins opérateur-dépendant que l'échographie souvent jugée plus fiable.

### **4 - L'atteinte surrenalienne**

Elle est réalisée par tomodensitométrie. Seules les lésions supérieures à 4 cm sont considérées comme suspectes.

Un examen d'imagerie permettant un bilan complet simplifierait donc ce bilan d'extension.

## **VII - STAGING, PRONOSTIC ET RESSOURCES THERAPEUTIQUES**

### **A - LES CANCERS A PETITES CELLULES**

On distingue les formes localisées au thorax (localement avancée ou non) et les formes disséminées. L'évolution qui dépend de la dissémination et de la réponse au traitement est spontanément de l'ordre de 7 à 15 semaines. Traitée, une forme localisée laisse un espoir de

survie de 30 % à 2 ans avec une médiane de 18 mois. Une forme disséminée laisse moins de 5% de survie à 2 ans. Ce sont des cancers classiquement non chirurgicaux.

### **1 - Les formes localisées au thorax**

Le traitement de référence associe radiothérapie et chimiothérapie (cisplatine et étoposide) (Pignon, 1999). On peut y associer une radiothérapie cérébrale prophylactique selon certains auteurs (Auperin, 1999).

### **2 - Dans les formes disséminées**

La chimiothérapie est le traitement de référence. La radiothérapie garde sa place dans le cadre d'un syndrome cave supérieur, de métastases douloureuses et de métastases cérébrales.

## **B - LES CANCERS NON A PETITES CELLULES**

### **1 - Le staging**

Cette classification permet d'identifier les groupes de patients de pronostic comparable afin de définir une stratégie thérapeutique. Elle a été réactualisée par Mountain en 1997. (Tableaux 2 et 3).

### **2 - Le pronostic**

Le pronostic dépend schématiquement de l'extension tumorale TNM, de l'état général du malade et des possibilités d'exérèse chirurgicale carcinologiquement satisfaisante. On obtient à 5 ans, 25 à 35 % de survie après chirurgie, tous stades opérables confondus et seulement 5 % en cas d'impossibilité chirurgicale (Vaylet, 1998).

Le stade III est particulier car il représente la limite des patients chirurgicaux. En effet, les patients du stade IIIA peuvent bénéficier d'un traitement chirurgical curatif plus ou moins associé à un traitement complémentaire, alors que les patients du stade IIIB présentent une tumeur inextirpable carcinologiquement.

**Tableau 2 : Classification TNM**

<b>Tx</b>	Tumeur non évaluable, ou prouvée par la présence de cellules malignes dans les expectorations ou le lavage bronchique mais non visualisées par l'imagerie ou la bronchoscopie
<b>T0</b>	Absence de tumeur évidente
<b>Tis</b>	Carcinome in situ
<b>T1</b>	Tumeur inférieure ou égale à 3 cm dans sa plus grande dimension, entourée de poumon ou de plèvre viscérale, sans atteinte endoscopique plus proximale que la bronche lobaire
<b>T2</b>	Tumeur > 3 cm dans sa plus grande dimension, ou envahissant la plèvre viscérale, ou associée à un trouble de la ventilation étendu à la région hilare, sans intéresser le poumon entier
<b>T3</b>	Tumeur quelle que soit sa taille qui envahit la paroi thoracique (apex compris), le diaphragme, la plèvre viscérale ou le péricarde pariétal, ou une tumeur de la bronche souche < à 2 cm de la carène, mais sans atteinte de la carène, ou associée à un trouble de ventilation du poumon entier
<b>T4</b>	Tumeur quelle que soit sa taille qui envahit le médiastin, le cœur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage, le corps vertébral, la carène, ou accompagnée d'un épanchement pleural ou péricardique néoplasique, ou accompagnée d'un ou plusieurs nodules tumoraux satellites situés dans le même lobe que la tumeur principale
<b>Nx</b>	Ganglions lymphatiques régionaux non évaluables
<b>N0</b>	Absence de métastases ganglionnaires régionales
<b>N1</b>	Métastases ganglionnaires homolatérales, péri-bronchiques et/ou hilaires et ganglions intra-pulmonaires envahis par extension tumorale directe de contiguïté
<b>N2</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales homolatérales et / ou sous-carinaires
<b>N3</b>	Métastases ganglionnaires médiastinales contro-latérales, hilaires contro-latérales, scaléniques homo ou contro-latérales ou sus-claviculaires
<b>Mx</b>	Statut métastatique à distance non évaluable
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase à distance y compris les nodules pulmonaires homo-latéraux situés dans un lobe différent de la tumeur principale



**Tableau 3 : Stades cliniques de la classification TNM révisée en 1997**

<b>Stade</b>	<b>TNM</b>	<b>Survie 5 ans</b>
0	In situ	
IA	T1 N0 M0	60 %
IB	T2 N0 M0	38 %
IIA	T1 N1 M0	34 %
IIB	T2 N1 M0	24 %
	T3 N0 M0	22 %
IIIA	T3 N1 M0	9 %
	T1 N2 M0	13 %
	T2 N2 M0	13 %
	T3 N2 M0	13 %
IIIB	T4 N0 M0	7 %
	T4 N1 M0	7 %
	T4 N2 M0	7 %
	T1 N3 M0	3 %
	T2 N3 M0	3 %
	T3 N3 M0	3 %
	T4 N3 M0	3 %
IV	T1-4 N0-3 M1	1 %

### **3 - Le traitement**

Actuellement trois armes thérapeutiques sont à disposition : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

#### **a) Pour les stades I, II et IIIA**

Le traitement de choix est la chirurgie.

Elle ne doit être envisagée qu'après un bilan fonctionnel respiratoire et cardiovasculaire complet. Celui-ci comportera une capacité vitale (CV), un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS), un rapport de Tiffeneau (VEMS/CV) et enfin une gazométrie sanguine. Le VEMS prédictif après exérèse ne doit pas être inférieur au tiers du VEMS théorique.

Selon le stade, il sera réalisé une lobectomie ou une pneumectomie, la lobectomie étant plutôt réservée au stade I. Celle-ci devra toujours être associée à un curage ganglionnaire. Il ne faut pas se contenter d'une simple inspection ou palpation. Ce curage concernera les chaînes ganglionnaires du médiastin supérieur et inférieur quelles que soient la localisation de la tumeur et sa taille (évidemment de la loge de Baretty à droite, de la chaîne pré-aorticocarotidienne à gauche, du ganglion sus-bronchique gauche pour les ganglions médiastinaux, des chaînes trachéo-bronchiques et celles du ligament triangulaire bilatéral pour les ganglions pulmonaires)

Si l'exérèse chirurgicale est complète, il n'y a pas d'indication à associer une radiothérapie post-opératoire pour les stades I et II. Pour les stades IIIA, une radiothérapie post-opératoire peut être proposée. Elle améliorerait le contrôle local, mais n'aurait pas d'influence sur la survie des patients (PORT méta-analysis, 1998).

L'intérêt d'une chimiothérapie pré et/ou post-opératoire est discuté actuellement. Certains proposent en post-opératoire une chimiothérapie à base de sels de platine.

Par contre, il existe un consensus sur la chimiothérapie pré-opératoire des stades IIIA. En effet, une étude récente a confirmé le bénéfice en terme de survie pour les patients ayant bénéficié d'une polychimiothérapie pré-opératoire (3 cycles) associant mitomycine, ifosfamide et un sel de platine (Rosell, 1999). Roth en 1998 avait rapporté les bénéfices pour ces patients d'une polychimiothérapie pré-opératoire associant cyclophosphamide, étoposide et cisplatine.

### **b) Pour les stades IIIB et IV**

Dans ces cas, la tumeur n'est pas extirpable. Le traitement est basé sur l'association radiothérapie plus chimiothérapie (Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, 1995).

En cas de maladie métastatique (stade IV), si le patient est en bon état général, la chimiothérapie a montré son utilité en augmentant la survie et la qualité de vie de ces patients (Souquet, 1993).

## **VIII - CONCLUSION**

Le prise en charge du cancer du poumon nécessite une connaissance détaillée du tableau clinique et du bilan d'extension afin de choisir la thérapeutique la plus appropriée à chaque cas. Elle devrait permettre d'apporter la meilleure option curative ou palliative à chaque patient.

Plusieurs problèmes se posent aux cliniciens :

### **A - LE DIAGNOSTIC**

Les images morphologiques permettent le diagnostic de nodule ou de masse pulmonaire mais ne peuvent qu'occasionnellement apporter la preuve de leur malignité. Souvent, ces images manquent de spécificité et la preuve du cancer ne peut être fournie que par méthodes invasives. Celles-ci s'accompagnent d'un taux de morbidité variant de 1 à 10 % selon la technique utilisée, l'état général du patient et l'opérateur.

### **B - LE BILAN D'EXTENSION**

Dans les cancers non à petites cellules, la détermination de l'extension, en particulier l'atteinte ganglionnaire médiastinale, est capitale pour déterminer l'option thérapeutique et apprécier le pronostic de survie du patient. Cependant, la précision diagnostique de l'imagerie morphologique (TDM) dans cette indication reste inférieure à 70 %. Dès lors, une médiastinoscopie est fréquemment sollicitée avant d'envisager une chirurgie à visée curative.

La tomographie par émission de positons utilisant le  $^{18}\text{F}$ -FDG offre une nouvelle approche, métabolique, dans la détection et le bilan d'extension du cancer du poumon. Cette approche apparaît complémentaire des techniques d'imagerie morphologique habituelles.

# **Notre étude**

## **I – BUT DE L'ETUDE**

L'objet de ce travail était de montrer la faisabilité et l'intérêt de la scintigraphie au  $^{18}\text{F}$ FDG avec une caméra TEDC dans les cancers broncho-pulmonaires. Les deux indications retenues pour ce travail étaient celles de l'AMM, c'est-à-dire :

- Le diagnostic de malignité d'un ou plusieurs nodules pulmonaires
- L'évaluation pré-opératoire de l'atteinte ganglionnaire médiastinale dans les cancers non à petites cellules.

## **II – MATERIELS ET METHODES**

Une enquête rétrospective a été réalisée sur dossier de patients adressés de février 1999 à février 2000 dans le service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges. Ces patients étaient suivis par les services de Pneumologie et de Chirurgie Thoraco-Vasculaire du CHU de Limoges.

### **A – POPULATION D'ETUDE**

Ont été inclus dans l'étude :

- Les patients adressés pour le bilan étiologique d'un ou plusieurs nodules pulmonaires ou pour un bilan d'extension médiastinale d'un cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBNC).
- Les patients ayant bénéficié d'un examen tomodensitométrique (TDM) du thorax avant la TEP, les résultats étant connus au moment de la scintigraphie au FDG.

Les patients ne remplissant pas ces critères ont été exclus de cette étude.

### **B – RÉALISATION DE L'EXAMEN TEDC**

Le service de Médecine Nucléaire dispose depuis 18 mois d'une gamma caméra TEDC, équipée de deux détecteurs. Il s'agit d'une caméra Axis double tête de la société PICKER équipée d'un cristal de NaI de 19 mm et d'un circuit de détection en coïncidence

(mode PCD). Les doses de FLUCIS ( $^{18}\text{F}$ FDG) sont acheminées du centre producteur (Orsay) par voiture particulière. 60 mCi à 14H00 sont prévus pour réaliser les examens de 5 patients dans une après-midi. La demi-vie du  $^{18}\text{F}$  étant de 110 minutes, tout retard à la fabrication ou à la livraison peut facilement diminuer le nombre d'examens réalisables en une journée.

La dose injectée par patient est de 150 à 230 MBq de FDG (4 à 6 mCi), après un jeûne d'au moins 6 heures (autorisation de boire de l'eau). Un contrôle de la glycémie capillaire était réalisé juste avant l'injection. Les patients étaient au repos musculaire (position allongée) au moment de l'injection et jusqu'à la réalisation de l'examen. Aucune prémédication n'a été faite. Juste avant le début de l'examen, les patients devaient vider leur vessie afin de diminuer l'activité vésicale.

Les acquisitions ont débuté 45 minutes après la fin de l'injection. Les fenêtres d'acquisition étaient de 30 % centrés sur le pic photoélectrique de 511 keV. La tomographie comprenait 30 pas de  $6^\circ$ , les réarrangements se faisant sur 120 projections. La durée du 1<sup>er</sup> pas était d'environ 50 secondes (+/-5 s) selon le nombre de coups arrivant sur le détecteur. Cette durée était corrigée en cours d'acquisition pour tenir compte de la décroissance rapide du FDG (dernier pas de 65 secondes en moyenne).

Les examens étaient réalisés les bras positionnés derrière la tête si possible, sinon le long du corps.

Les reconstructions tomographiques ont été réalisées avec l'algorithme OS EM-ML et 6 itérations. Les images ont été visualisées à l'état brut, après filtrage par un filtre Wiener (avec un coefficient de 0,5) ou après correction d'atténuation homogène par la méthode de Chang. Une visualisation tridimensionnelle était également possible.

Les lectures des scintigraphies ont été faites par des médecins du service. Les critères de positivité étaient uniquement visuels, à savoir qu'une hyperfixation autre que physiologique apparaissait suspecte. Il a été réalisé deux lectures des résultats. Une première lecture a été faite immédiatement à la fin de chaque examen. Une deuxième lecture a été réalisée à la fin de l'inclusion de tous les patients par deux médecins du service, pour obtenir un consensus.

Par contre, les résultats des TDM thoraciques étaient ceux notifiés dans les dossiers. Nous n'avons pas demandé une relecture de ces images.

## C – DOSSIERS CLINIQUES

Plusieurs variables ont été retenues chez ces patients :

- l'âge, le sexe
- l'indication de l'examen TEDC-FDG
- les résultats des examens complémentaires
- les moyens diagnostiques
- la classification histologique
- la position des bras lors de l'acquisition

Pour l'examen TDM du thorax, la taille de la tumeur, la présence d'adénopathies ou d'autres lésions intra ou extra-thoraciques étaient notifiées. Pour l'examen TEP, il était noté si la tumeur, des adénopathies médiastinales, ou d'autres localisations fixaient le FDG. Il était donc possible pour ces deux examens de lister les tumeurs selon la classification TNM et leur stade.

La classification finale (référente) de la tumeur a été faite après un examen histologique réalisé par différentes méthodes : une thoracotomie, une médiastinoscopie ou une fibroscopie.

Il a également été noté les modifications de prise en charge des patients suites aux résultats de la scintigraphie au <sup>18</sup>F-FDG.

## D – ANALYSES STATISTIQUES

L'ensemble des données recueillies par l'intermédiaire de fiches standardisées a été saisi et analysé grâce au logiciel Excel et au logiciel Statview 5.0 (Abacus Concept Inc, USA). Un test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les moyennes des rapports de fixation des lésions pulmonaires.

Les statistiques descriptives ont été effectuées par simple dénombrement des patients de l'étude. Les valeurs de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP), et valeur prédictive négative (VPN) ont été obtenues selon les formules suivantes :

$$\text{Sensibilité} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FN})$$

$$\text{Spécificité} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FP})$$

$$\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP})$$

$$\text{VPN} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN})$$

### III – RESULTATS

Quarante et un patients (suivis par les services de Pneumologie et de Chirurgie Thoraco-Vasculaire du CHU de Limoges) ont été inclus dans cette étude :

- 24 nous ont été adressés pour le diagnostic étiologique d'un ou plusieurs nodules pulmonaires.
- 16 pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire médiastinale d'un cancer pulmonaire non à petites cellules.
- 1 patient présentait des adénopathies médiastinales sans lésion pulmonaire.

Les résultats de cette étude ont été classés selon les différentes indications de l'AMM.

#### A - LE DIAGNOSTIC DE MALIGNITE DE LA LESION PULMONAIRE

Les résultats concernant 40 patients ont été analysés. Il s'agissait de 31 hommes et de 9 femmes dont la moyenne d'âge était de 58,4 ans +/- 8,9 (de 38 à 75 ans).

La taille moyenne de la lésion pulmonaire était de 39,8 mm +/- 18,9. Dans 8 cas, cette taille était inférieure ou égale à 20 mm, 9 étaient comprises entre 20 et 30 mm et 23 lésions étaient supérieures à 30 mm.

Il a été réalisé 29 médiastinoscopies et 22 patients ont subi une thoracotomie.

Les 16 lésions tumorales adressées pour leur bilan d'extension fixaient toutes le FDG. Il s'agissait de 11 carcinomes épidermoïdes, et de 5 adénocarcinomes.

Parmi les 24 patients présentant un ou plusieurs nodules pulmonaires, 15 présentaient des tumeurs bronchiques, qui fixaient le FDG (10 adénocarcinomes, 4 épidermoïdes et 1 carcinome à grandes cellules). Les 9 autres lésions se répartissaient de la façon suivante :

- 1 métastase d'un adénocarcinome rénal
- 1 métastase d'un léiomyosarcome utérin
- 2 pneumoconioses (anthracose, silicose)
- 1 tuberculose
- 1 abcès
- 1 fibrose cicatricielle (antécédent de lobectomie)
- 2 nodules classés bénins



Les 2 nodules considérés bénins (10 et 15mm) ont bénéficié d'une surveillance clinique et par imagerie conventionnelle, compte tenu de leur petite taille, et de l'absence de fixation du FDG. Ils sont toujours considérés bénin 1 an plus tard.

Trois lésions fixaient le FDG sans être tumorales : une tuberculose, une pneumoconiose et une fibrose cicatricielle post-opératoire. Concernant ce dernier cas, le scanner avait mis en évidence une lésion de 15mm fixant le FDG. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire n'a retrouvé qu'une lésion de 10mm correspondant à des remaniements post-chirurgicaux.

Une seule lésion tumorale ne fixait pas le FDG. Il s'agissait d'une métastase d'un adénocarcinome rénal opéré 5 ans plus tôt.

Les résultats de la TEP-FDG dans le diagnostic de malignité des lésions pulmonaires sont les suivants :

**Sensibilité : 96,9 % (32/33)**

**Spécificité : 71,4 % (5/7)**

**VPP : 94 % (32/34)**

**VPN : 83 % (5/6)**

Le tableau 4 ci-dessous regroupe ces différents paramètres en fonction de la taille de la lésion pulmonaire.

<b>Taille</b>	<b>≤ 20 mm</b>	<b>20 mm &lt; et ≤ 30 mm</b>	<b>&gt; 30 mm</b>
<b>Sensibilité</b>	100 %	100 %	95 %
<b>Spécificité</b>	50 %	100 %	50 %
<b>Effectif</b>	8	9	23

Une quantification a été faite sur les lésions qui fixaient le FDG. Plusieurs rapports ont été effectués sur des coupes non filtrées transverses de 4,67 mm d'épaisseur. La zone de bruit de fond (BDF) était choisie sur le poumon controlatéral. Différents rapports de fixations ont été mesurés.

A= Moy ROI/Moy BDF

C= (Max ROI-BDF)/Max BDF

B= Max ROI/Max BDF

D= (Moy ROI-BDF)/Max BDF

ROI= région d'intérêt

BDF= bruit de fond

Les résultats n'ont pas mis en évidence de différence significative entre l'intensité de la fixation et les types histologiques des cancers pulmonaires ( $p>0,05$ ).

**Tableau 5 : Moyenne des rapports de fixation selon les cancers pulmonaires**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>c. épidermoïdes (15)</b>	6,003	10,114	9,114	4,997
<b>adénocarcinomes (14)</b>	5,806	9,791	8,791	4,806
<b>c. à grande cellule (1)</b>	4,08	7,44	6,44	3,07

De même, il n'a pas été mis en évidence de valeur seuil permettant de séparer une fixation d'origine tumorale des autres fixations (tuberculose, pneumoconiose) ( $p>0,05$ ).

**Tableau 6 : Moyenne des rapports de fixation des pathologies bénignes**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>Tuberculose</b>	2,98	4,70	3,70	1,98
<b>Pneumoconiose</b>	5,12	8,72	7,72	4,12
<b>Cicatrice</b>	2,49	4,15	3,15	1,49

**Tableau 7 : Moyenne des rapports de fixation des pathologies tumorales et bénignes**

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
<b>Cancer (30)</b>	5,84	9,87	8,87	4,84
<b>Bénin (3)</b>	3,53	5,87	4,87	2,53

## **B - BILAN D'EXTENSION GANGLIONNAIRE INTRA-THORACIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES**

L'évaluation de l'atteinte ganglionnaire médiastinale a concerné 31 patients, 25 hommes et 6 femmes. Il s'agissait de 15 carcinomes épidermoïdes, 15 adénocarcinomes, et 1 cancer à grandes cellules.

Ils se répartissaient de la façon suivante

Stade I =13 (IA=7 et IB=6)

Stade IIB=4

Stade III=10 (IIIA=7 et IIIB=3)

Stade IV=3

La taille moyenne de la tumeur était de 43,8mm +/- 18,3. Trois patients présentaient des grosses tumeurs hilaires (50, 60 et 70mm) pour lesquelles l'examen tomодensitométrique du thorax et la TEP ne pouvaient statuer sur une atteinte ganglionnaire bronchique homo latérale (N1).

La sensibilité, la spécificité, la VPP, la VPN de la TEP-FDG et de la TDM du thorax dans l'évaluation de l'extension médiastinale sont rapportées dans le tableau 8 ci-dessous.

<b>Examen</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>Spécificité</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>TDM</b>	<b>60 %</b>	<b>76 %</b>	<b>54 %</b>	<b>80%</b>
<b>PET 1</b>	<b>70 %</b>	<b>81 %</b>	<b>63 %</b>	<b>85 %</b>
<b>PET 2</b>	<b>77 %</b>	<b>89 %</b>	<b>83 %</b>	<b>84 %</b>

TEP 1= résultats lors de l'examen, c'est-à-dire en cours d'apprentissage de la méthode.

TEP 2= seconde lecture par deux médecins devenus expérimentés

Les résultats de la TDM et de la TEP étaient concordants chez 21 patients (67,7 %) et discordants chez 10 autres (32,2 %). En fonction des résultats de la TEP, des changements thérapeutiques auraient concerné 6 patients (19,35 %) : trois auraient bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire, 2 d'une chirurgie d'emblée, et 1 patient n'aurait pas été opéré.

Trois résultats faux négatifs ont été rendus avec la TEP :

-1 cas considéré N0 à la TEP (et au TDM) présentait des adénopathies envahies (N°5 et 7) de 15mm et 18mm.

-1 cas rendu N0 à la TEP (N2 au TDM) avait des adénopathies de la crosse de l'aorte de 10 et 15mm envahies

-1 cas classé NO à la TEP (N1 au TDM) était finalement classé N2 après thoracotomie (adénopathie N°5 de 20 mm envahie)

Il est à noter que sur ces trois faux négatifs de la TEP, 2 patients avaient les bras le long du corps lors des acquisitions de celle-ci, ce qui augmente l'atténuation des photons émis.

Chez 2 patients, on notait des hypertrophies surrénaliennes à la TDM. La TEP mettait en évidence une accumulation du FDG évocatrice de métastases dans ces territoires. L'examen histologique (surrénalectomie dans un cas, biopsie dans l'autre) confirma la présence de localisations secondaires de tumeurs bronchiques (Annexes).

### **C - BILAN D'ADENOPATHIES MEDIASTINALES**

Un patient de 53 ans nous a été adressé pour une altération de l'état général associée à la présence d'adénopathies médiastinales à la TDM thoracique. La TEP a mis en évidence de nombreuses hyperfixations médiastinales et pulmonaires. Devant ces résultats, une médiastinoscopie a été réalisée, et l'examen histologique de ces adénopathies a conclu à une sarcoïdose (Annexes).

### III - DISCUSSION

#### A - DIAGNOSTIC DE MALIGNITE DES NODULES PULMONAIRES

Dans notre étude, la sensibilité de détection de la tumeur primitive à l'aide d'une caméra TEDC s'est avérée très élevée (97 %). Cette valeur de sensibilité est superposable à celle rapportée dans de nombreuses études réalisées ces 10 dernières années avec des caméras TEP dédiées (Tableau 9) (Al-Sugair, 1998) ou des caméras TEDC (Tableau 10).

En ce qui concerne la spécificité (71 %) celle-ci est relativement plus faible que celle décrite dans la littérature. Cependant cette valeur doit être pondérée compte tenu du nombre relativement faible de vrais négatifs (4).

**Tableau 9 : Diagnostic de malignité des nodules pulmonaires.  
Caméras TEP dédiées (Revue de la littérature).**

Auteurs	Année	Effectif	Sens (%)	Spéc (%)	VPP (%)	VPN (%)
Kubota	1990	46	83	90	86	
Dedashti	1992	13	90	100	92	
Rege	1993	8	100			
Khonsary	1993	23	100			
Slosman	1993	36	94	60	89	
Patz	1993	51	89	100	92	
Lowe	1994	93	97	89		
Coleman	1994	237	96	90		
Hubner	1995	23	100	67	92	
Dewan	1995	33	100	78	93	100
Paulus	1995	45	100	93	98	
Weber	1996	46	90	73	88	79
Bury	1996	50	100	88	94	100
Gupta	1996	61	93	88	92	
Hagsberg	1997	49	93	70		
<b>TOTAL</b>		<b>814</b>	<b>95</b>	<b>83,5</b>	<b>93,1</b>	<b>88,5</b>

**Tableau 10 : Diagnostic de malignité des nodules pulmonaires.**  
Caméras TEDC (Revue de la littérature).

Auteurs	Année	Effectif	Sens (%)	Spec (%)	VPP (%)	VPN (%)
Weber	1999	96	97	80		
Talbot	1999	26	85	100	97	78
Grahek	2000	40	97			
<b>Etude</b>	<b>2000</b>	<b>40</b>	<b>96,7%</b>	<b>71,4%</b>	<b>94%</b>	<b>83%</b>

Les faux positifs de la TEP au FDG retrouvés dans notre série et décrits dans la littérature sont représentés par les pathologies suivantes : la tuberculose, la sarcoïdose, les pneumoconioses, les cicatrices post-chirurgicales ou post-radiothérapie, l'histioplasmosse, l'aspergillose, l'actinomyose et les foyers infectieux (Coleman, 1999).

Les principales causes de faux négatifs de la méthode sont rencontrées dans les carcinomes bronchiolo-alvéolaires, les tumeurs carcinoïdes et les tumeurs inférieures à 1cm. En effet, une variation de la fixation du FDG selon le type histologique des tumeurs bronchiques a été démontrée (Brown, 1999). Les cancers épidermoïdes et les cancers à grandes cellules auraient une avidité plus grande pour le FDG que les adénocarcinomes. De même un travail sur la captation tumorale du FDG rapporte que 57 % des cancers bronchiolo-alvéolaires ne concentrent pas le FDG, ce qui entraîne une sensibilité de détection de 43 % (Higashi, 1998). Cependant dans une étude récente sur 103 patients, l'intensité de la fixation de la lésion pulmonaire était indépendante du type histologique (BURY 2000). C'est le cas dans notre étude, mais aucun cas de cancer bronchiolo-alvéolaire n'a été recensé.

La captation du FDG reflète plus la prolifération cellulaire que la densité cellulaire des CBNC (Higashi, 2000).

Les performances de la scintigraphie au  $^{18}\text{F}$ -FDG réalisée sur des caméras TEDC ou TEP dédiées sont supérieures à celles obtenues par l'imagerie conventionnelle (radiologie, TDM thoracique) et peuvent donc entraîner une modification de la prise en charge des nodules pulmonaires. En effet devant le manque de critères sémiologiques permettant d'affirmer la nature maligne ou bénigne d'un nodule, un geste de ponction transpariétale, voire un abord chirurgical (thoracoscopie, thoracotomie) sont nécessaires pour obtenir une certitude histologique. La morbidité de ces gestes n'étant pas nulle et 30 à 40 % des nodules réséqués étant bénins, certains praticiens proposent donc une nouvelle approche (Vaylet, 1999 ; Bury, 2000) :

- Si une lésion pulmonaire mesure plus de 15 mm et ne fixe pas le FDG, il paraît envisageable de ne plus demander la confirmation histologique au profit d'une surveillance clinique et radiologique d'au moins 1 an.
- Les lésions de diamètre inférieur à 15mm, à fortiori inférieur à 10 mm, sont à considérer avec d'avantage de prudence car elles exposent à des résultats faussement négatifs.
- Par contre tout nodule fixant le FDG impose une exploration invasive.

## **B - EVALUATION DE L'ATTEINTE GANGLIONNAIRE MEDIASTINALE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES**

Dans notre étude, la sensibilité de la TEP au  $^{18}\text{F}$  FDG est nettement supérieure à celle de la TDM dans la détection d'adénopathie médiastinales envahies (77 % contre 60 %). Ces résultats sont confirmés par les nombreuses études réalisées avec des caméras PET dédiées (Chiti, 1999) (Tableau 11).

**Tableau 11 : Bilan d'extension médiastinale des cancers bronchiques**

Caméras TEP dédiées. (Revue de la littérature)

<b>Auteurs</b>	<b>Année</b>	<b>Effectif</b>	<b>Sens TEP (%)</b>	<b>Sens TDM (%°)</b>	<b>Spec TEP (%)</b>	<b>Spec TDM (%)</b>
<b>Stauss</b>	1992	3	100			
<b>Grimmel</b>	1993	20	80			
<b>Buchpiguel</b>	1994	26	93	93	83	42
<b>Scott</b>	1994	62	94	80	94	80
<b>Berlangieri</b>	1994	22	90		100	
<b>Wahl</b>	1994	23	82	64	81	44
<b>Patz</b>	1995	42	83	43	82	85
<b>Chin</b>	1995	30	78	56	81	86
<b>Nadar</b>	1995	20	100		100	
<b>Guhlman</b>	1996	46	80	50	100	75
<b>Sasaki</b>	1996	29	76	65	98	87
<b>Bury</b>	1996	30	87	56	78	64
<b>Sazon</b>	1996	82	100		52	
<b>Valk</b>	1996	99	83	63	94	73
<b>Steinert</b>	1997	47	89	57	99	94
<b>Hagberg</b>	1997	18	67	56	100	100
<b>Vansteenkiste</b>	1998	68	93	75	95	63
<b>TOTAL</b>		<b>637</b>	<b>86,7</b>	63,2	<b>89,1</b>	74,4

	<b>Année</b>	<b>Effectif</b>	<b>Sens TEDC</b>	<b>Sens TDM</b>	<b>Spec TEDC</b>	<b>Spec TDM</b>
<b>Etude</b>	2000	<b>31</b>	<b>77 %</b>	60 %	<b>89 %</b>	76 %



Pour comparer nos résultats avec ceux obtenus avec des caméras TEDC, nous disposons actuellement de peu d'études :

- Celle de Tatsumi (1999) sur 23 patients, qui retrouve des valeurs de sensibilité et de spécificité pour la TEP de 78 % et 93 %.
- Grahek (2000), sur 40 cas, note une exactitude de la TEDC sur les sites ganglionnaires médiastinaux de 79 % contre 65 % pour la TDM thoracique.
- Rigo (1998) sur 75 patients, avec une caméra PENN-PET (caméra constituée de 6 détecteurs équipés de cristaux de NaI, et d'une détection en coïncidence) retrouve des valeurs de sensibilité et de spécificité de 88 %.

Ces résultats sont superposables aux nôtres. On remarque cependant des sensibilités légèrement plus basses avec des caméras TEDC, par rapport à celle obtenue avec des caméras TEP dédiées. Les caméras TEP dédiées sont très performantes pour la détection d'adénopathies supérieures à 10 mm, un peu moins en dessous (Gupta, 2000). Dans notre série, le manque de sensibilité concerne des ganglions médiastinaux compris entre 10 et 20 mm. Ces différences peuvent en partie s'expliquer par :

- 1 - Une meilleure résolution intrinsèque des caméras TEP dédiées
- 2 - Des systèmes de corrections d'atténuations par sources externes qui permettent de mieux apprécier la présence de ganglions envahis à proximité de la tumeur primitive (en particulier au niveau hilair) et d'avoir de meilleurs repères anatomiques.
- 3 - Les caméras TEP dédiées sont également plus performantes pour quantifier la fixation tumorale du FDG. Elles n'utilisent pas les matrices de correction géométriques, la sensibilité de détection étant identique dans tout le champs.
- 4 - Les activités injectées sont plus importantes avec les caméras TEP (de 10 à 15 mCi).

Une étude comparative entre TEP dédiée et TEDC n'a pas mis en évidence de différence significative entre les résultats de ces différentes méthodes au niveau de l'extension médiastinale (sens=77,8 %, spéc=78,6 % pour la TEP contre 77,8 % et 92,9 % avec la TEDC). Par contre en région hilare les performances de la TEP dédiée sont supérieures à celle de la TEDC (sens=100 % contre 75 % avec la TEDC). Les rapports de fixation tumorale étaient également plus élevés avec la TEP dédiée (Tatsumi, 1999).

La TEDC au 18FDG a jugé par excès 2 patients. Mais dans ces 2 cas, les adénopathies controlatérales qui fixaient le FDG n'ont pu être retirées lors du geste chirurgical. Une nouvelle scintigraphie post-chirurgie serait donc intéressante afin de s'assurer qu'il s'agissait bien de faux positifs. Quoiqu'il en soit une surveillance rapprochée paraît souhaitable chez ces patients.

En conclusion les performances de la TEP-FDG restent supérieures à celles observées par la TDM dans l'évaluation du stade ganglionnaire médiastinal des CBNC avec un gain de 20 % en sensibilité (Lumbroso, 1999). Ces résultats permettent d'envisager un rôle significatif de la TEP-FDG dans leur bilan préopératoire. En effet, si la décision chirurgicale n'est pas modifiée par la présence d'un envahissement des ganglions péribronchiques ou hilaires (N1), elle peut l'être en cas d'invasion des adénopathies médiastinales (N2) ou controlatérales (N3).

Cet examen pourrait être à l'origine de changements thérapeutiques dans un nombre non négligeable de cas (19 % selon notre étude, 25 % d'après Bury, 1997).

- Pour les malades présentant un examen TEP-FDG négatif au niveau médiastinal, il paraît envisageable de les opérer directement. Ceci conduirait dans de rares cas à opérer un patient présentant un envahissement médiastinal faussement négatif, mais il s'agirait en général de lésions N2 minimales pour lesquelles un traitement complémentaire pourra être envisagé.

- En cas de fixation d'adénopathies controlatérales (N3), en raison de l'importance des conséquences thérapeutiques, un contrôle histologique (biopsie trans-bronchique, médiastinoscopie, ou thoracoscopie) reste à discuter afin d'éliminer un faux positif de la méthode.

## **C - AMELIORATION DES PERFORMANCES DE LA CAMERA TEDC**

### **1 - La correction d'atténuation par source externe**

Elle consiste à réaliser des images de transmission d'une source radioactive à travers le corps du patient. Celles-ci permettront d'obtenir une matrice d'atténuation des photons dans le corps et de corriger ainsi les données d'émission, de façon plus juste que la méthode de correction homogène de Chang. Les sources externes proposées pour les caméras TEDC sont en Baryum ou en Césium (Germanium sur TEP dédiées).

Cette technique permettra d'augmenter la sensibilité de notre caméra (Zimny 1999) et d'avoir une meilleure précision sur la localisation des adénopathies permettant d'éviter les confusions entre une extension ganglionnaire hilare (N1) et médiastinale (N2).

### **2 - La fusion d'image TEP-TDM**

Il s'agit de la superposition d'images métaboliques (TEP) et anatomiques (TDM). Elle est possible depuis peu de temps dans notre service. L'examen tomодensitométrique est réalisé dans le service de radiologie avec un scanner (General Electrics) en réseau sur notre station de travail ou sont reconstruites les images de la TEP. Des repères formés de billes d'acier et d'une quantité très faible de FDG ( $3\mu\text{Ci}$ ) sont placés sur des régions cutanées précises. Il faut au minimum trois repères pour fusionner les images par méthode de triangulation. Les acquisitions du scanner se font en milieu d'expiration pour bien se superposer aux images de la TEP, celles-ci correspondant à la moyenne de la ventilation sur 30 min.

La fusion apporte un support anatomique aux images de la TEP. Les images isotopiques sont loin de posséder la précision du scanner. La fusion permettra de localiser avec précision les adénopathies médiastinales envahies et les éventuelles métastases fixant le FDG (Annexes).

Elle permet d'améliorer les performances de la TEP et de la TDM thoracique prises séparément. Une étude sur 68 patients, (Vansteenkiste, 1998), avec une caméra TEP dédiée, met en évidence des valeurs de sensibilité et de spécificité de la fusion TEP-TDM de 93 % et 97 % dans l'évaluation de l'extension médiastinale des CBNC (contre 75 % et 63 %

pour la TDM seule). Ces résultats semblent se confirmer avec les caméras TEDC (Grahek, 1999).

La fusion peut également permettre une irradiation sélective en cas de traitement par radiothérapie. En effet si une tumeur bronchique est non extirpable, d'un volume important, la TEP peut mettre en évidence des foyers hyper métaboliques au niveau de cette tumeur. Ces localisations pourront bénéficier d'une radiothérapie sélective et ainsi diminuer les champs d'irradiations. Il en est de même pour les adénopathies médiastinales fixant le FDG.

## **D - AUTRES APPLICATIONS DE LA TEP-FDG DANS LES CANCERS PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES**

### **1 - L'évaluation de l'extension extra-thoracique.**

Dans les cancers bronchiques, l'exploration des sites extra thoraciques potentiels de métastases reste problématique. En effet, la fréquence des hypertrophies surrénaliennes et des tumeurs hépatiques bénignes dans la population générale sont des sources de faux positifs pour la TDM .Ces résultats peuvent écarter certains patients de la chirurgie, qui reste la seule méthode curative pour ce type de cancer. La TEP-FDG permet de rectifier ces faux positifs et de mettre en évidence des lésions métastatiques méconnues. La précision diagnostique de la TEP dans la détection de métastase extra thoraciques est de 95 % (Rigo, 2000 sur 132 patients).

L'exploration du cerveau paraît difficile cependant compte tenu de la fixation physiologique du FDG dans cet organe.

### **2 - La récurrence et la différenciation des masses résiduelles.**

La TEP-FDG peut déceler les récurrences tumorales au sein de tissus fibreux post chirurgicaux ou post-radiques sous réserve que les processus inflammatoires contingents à ces traitements se soient résorbés (Inoue, 1995). En effet, la radiothérapie peut entraîner des remaniements inflammatoires fixant le FDG pendant 4 à 6 mois.

### **3 - L'efficacité de la thérapie anticancéreuse.**

La fixation du FDG diminue voire disparaît après 1 à 2 cycles de chimiothérapie efficace, c'est-à-dire bien avant la réduction du volume tumoral sur la TDM (Strauss. 1991). L'absence de variation de la fixation laisse présager une inefficacité de la chimiothérapie, ce qui devrait permettre un changement adaptation précoce de celle-ci, diminuant les effets secondaires et le coût d'un traitement inefficace.

### **4 - Le diagnostic des tumeurs malignes de la plèvre.**

Il est difficile actuellement de différencier l'origine maligne ou bénigne des tumeurs pleurales avec les techniques d'imageries classiques. La TEP-FDG paraît très sensible pour la détection des mésothéliomes pleuraux, pour apprécier leur extension locale et à distance (Bernard 1998).

## **E - LE DEVELOPPEMENT DE LA TEP-FDG EN FRANCE**

La France est équipée actuellement de :

- 4 caméras TEP dédiées (Orsay, Lyon, Caen, Toulouse) pour la recherche
- 7 caméras pour l'utilisation clinique en cancérologie :
  - 2 caméras TEP dédiées C-PET (Val de Grâce et Tenon à Paris)
  - 5 caméras TEDC (Tenon, Avicenne, Bichat, Limoges, Lyon)

Malgré l'intérêt clinique évident de cette méthode, le principal obstacle à sa diffusion est aujourd'hui économique. Le prix d'une caméra TEP dédiée est de l'ordre de 5 à 6 MF, celui d'une caméra TEDC de 3 MF, environ 8MF pour un cyclotron, et 2500 Fr la dose de FDG, sans compter les infrastructures (Bourguet, 1999).

Certains pays ont néanmoins choisi cette voie d'équipement : Les Etats-Unis, l'Allemagne, la Belgique et le Japon. La diffusion des caméras TEP (150) aux Etats-Unis et en Allemagne (70) a permis la réalisation d'études coût-utilités de cette technique.

Aux USA, l'introduction de la TEP dans la prise en charge des cancers broncho-pulmonaire permet la réalisation d'une économie de 1000 à 2000 \$ par patient grâce à la

réduction des actes invasifs et la suppression d'actes chirurgicaux inutiles du point de vue carcinologique (Gambhir, 1996).

En Allemagne, ces résultats semblent du même ordre pour la prise en charge des nodules pulmonaires (Weber, 1997).

En France le coût en situation clinique est estimé entre 6000 et 7000 Fr par examen (Gremillet, 2000). Il semble que devant les intérêts évidents de cette méthode, en particulier dans le domaine de la cancérologie, et la prise de conscience des cliniciens, on assiste à un développement rapide de cette technique.

# Conclusion

La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG est une nouvelle technique d'imagerie, basée sur la détection de l'augmentation de la glycolyse des tissus tumoraux.

Notre étude réalisée avec une caméra TEDC confirme l'intérêt, rapporté par ailleurs dans de nombreuses publications, de cette technique d'imagerie dans les cancers broncho-pulmonaires. En effet, celle-ci apparaît plus discriminante que l'imagerie traditionnelle pour apprécier la malignité d'un nodule pulmonaire. Elle apparaît également plus sensible que la TDM dans l'évaluation de l'extension ganglionnaire médiastinale des cancers bronchiques non à petites cellules. Les résultats de la TEP peuvent donc entraîner des modifications de la prise en charge thérapeutique chez un nombre non négligeable de ces patients.

La TEP-FDG reste cependant complémentaire de l'imagerie conventionnelle. En effet, la TEP manque de repères anatomiques. Elle ne permet pas de préciser la taille de la tumeur, et de localiser exactement des adénopathies médiastinales envahies. Les premiers résultats des images de fusion TEP-TDM apparaissent très encourageants.

Les intérêts de la TEP-FDG ne semblent pas se limiter aux indications de l'AMM du FDG dans les cancers pulmonaires. En effet, elle apparaît très performante dans la recherche de métastases à distance, et le suivi thérapeutique du cancer bronchique non à petites cellules.

Malgré les réticences initiales des pouvoirs publics, on devrait assister dans les prochaines années à une diffusion de cette méthode.



# **Références**

## **Bibliographiques**

1-Al-Sugair A, Coleman R.E. Applications of PET in Lung Cancer. Semin Nucl Med 1998 ; 28 : 303-319.

2-Arveux P. Le cancer du poumon. Réseau Français de Registres de Cancer, Incidence du cancer en France : estimations régionales de 1985 à 1995 : 23-25.

3-Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med, 1999. 12 ; 341(7) : 476-84.

4-Bernard F, Sterman D, Smith R.J, Kaiser L.R, Albelda S.M, Alavi A. Metabolic Imaging of Malignant Pleural With Fluorodéoxyglucose Positron Emission Tomography. CHEST, 1998 ; 114 : 713-722.

5-Bendriem.B. Les détecteurs de positons : caméra PET-caméra PET-SPECT. Revue de l'ACOMEN 1998 ; 4(1) : 34-40.

6-Benhamou S. Cancers liés au tabagisme. Rev.Prat. 1993 ; 43, 10 : 1214-7.

7-Boren EL Jr, Delbeke D, Patton JA, Sandler MP. Comparaison of FDG PET and positron coincidence detection imaging using a dual-head gamma camera with 5/8-inch NaI crystals in patients with suspected body malignancies. Eur J Nucl Med 1999, 26(4) : 379-87.

8-Bourguet P. 18FDG et cancérologie : Comment faire ? Medecine nucleaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique. 1999 ; 7 : 448-450.

9-Brown R.S, Leung J.Y, Kison P.V, Zasadny K.R, Flint A, Wahl R.L. Glucose Transporters and FDG Uptake in Untreated Primary Human Non-Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med 1999 ; 40 : 556-565.

10-Brownell G.L, Sweet W.H. Localization of brain tumors with positron emitters. Nucleonics. 1953 ; 11 : 40-45.

11-Budinger T.F. PET instrumentation : what are the limits ? Semin Nucl Med 1998 ; 28 : 247-267.

12-Bury T, Corhay J.L, Duysinx B, Daenen F, Ghaye B, Barthelemy N, Rigo P, Bartsch P. Value of FDG PET in detecting residual or recurrent non-small cell lung cancer. Eur Respir J 1999 ; 14 : 1376-1380.

13-Bury T, Dowlate A, Corhay JL. Wole-body 18FDG positron émission tomography in the staging of non-small cell lung cancer. Eur Respir J. 1997 ; 10 : 2529-2534.

14-Bury T, Salem T, Vandenneede M, Cataldo D, Rigo P. Intérêt de la Tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluorodeoxyglucose (18FDG) dans le suivi thérapeutique du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNC). Rev Mal Respir 1999 ; 16 : 1S46.

15-Bury T, Rigo P. Intérêt de la tomographie à émission de positons dans la prise en charge du cancer broncho-pulmonaire. Rev Pneumol Clin. 2000 ; 56, 2-125-131.

16-Chiti A, Schreiner F A G, Crippa F, Pauwels E K J, Bombardieri E. Nuclear medicine procedures in lung cancer. Eur J Nucl Med 1999 ; 26 : 533-555.

17-Chouaid C, Atassi C, Housset B. Diagnostic des opacités rondes pulmonaires. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Pneumologie, 6-090-A-20, 1997, 6p.

18-Coleman R.E. PET in Lung Cancer. J Nucl Med 1999 ; 40 : 814-820.

19-Conti P.S, Lilien D.L, Hawley K, Keppler J, Grafton S.T, Bading J.R. PET and 18F-FDG in Oncology : A Clinical Update. Nuclear Medicine & Biology 1996 ; 23 : 717-735.

20-De Dreuille O, Brasse D, Bendriem B, Corone C, Lamer O, Gaillard JF, Pecking A. Détection en coïncidence sur gamma caméra conventionnelle : principe et performances . Medecine nucleaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique 1999 ; 23(2) : 81-92.

21-Dockery DW, Pope Ac, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med.* 1993 ; 329 (24) : 1753-9.

22-Gdeedo A, Van Schil P. Prospective évaluation of computed tomography and médiastinoscopy in médiastinal Lymph node staging. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1547-1551.

23-Gambhir S.S, Hoh C.K, Phelps M.E, Madar I, Maddahi J. Décision tree sensitivity analysis for cost-effectiveness of FDG-PET in the staging and management of the non small cell lung carcinoma. *J Nucl Med* 1996 ; 37 : 1428-1436.

24-Grahek D, Giraud P, Montravers F, Kerrou K, Housset M, Talbot JN . Application clinique d'une procedure de fusion d'images TDM et TEDC au 18FDG dans les cancers bronchiques. *Medecine Nucleaire. Imagerie fontionnelle et métabolique* 1999 ; 7: 392.

25-Grahek D, Tofighi M, Montravers F, Kerrou K, Tamgac F, Breau J.L, Talbot J.N, Moretti J.L. 18FDG-TEDC dans le bilan d'extension du cancer bronchique.*Medecine Nucleaire. Imagerie fontionnelle et métabolique* 2000 ; 24 (2) : 99-106.

26-Gremillet E. Analyse économique des examens au FDG. *Societe Française de Biologie et de Medecine Nucleaire.* Site Internet : <http://www.sfbmn.com>.

27-Guerin S, Laplanche A. Statistics of mortality in 1994 and predictions of death caused by cancer 1997. *Presse Med* 1997, 26 (24) : 1149-53.

28-Gupta N.C, Graeber G.M, Bishop H.A. Comparative Efficacy of Positron Emission Tomographie With Fluorodeoxyglucose in Evaluation of Small (<1 cm), Intermediate(1 to 3 cm), and Large(>3 cm) Lymph Node Lesions. *CHEST* 2000 ; 117 : 773-778.

29-Gupta N.C, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary modules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med* 1996 ; 37 : 943-8.

30-Hamacher K, Coenen H.H, Stocklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-18fF-Fluoro-2-deoxyglucose using amino-polyether supported nucleophilic fluorination. J Nucl Med 1986 ; 27 : 235-238.

31-Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, Taniguchi M, Tonami H, Okimura T, Yamamoto I. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. J Nucl Med 1998 ; 39 : 1016-1020.

32-Higashi K, Ueda Y, Yagishita M, Arisaka Y, Sakurai Y, Oguchi M, Seki H, Nambu Y, Tonami H, Yamamoto I. FDG PET Measurement of the Proliférative Potential of Non-Small Cell Lung Cancer. J Nucl Med 2000 ; 41 : 85-92.

33-Hill C. Epidémiologie du cancer bronchique. Oncologie Thoracique. Bilan du XX siècle. Perspectives au XXI siècle. Editions La Simarre 1999 ; 27-39.

34-Inoue T, Kim EE, Komaki R, Wong FC, Bassa P, Wong WH Yang DJ, Endo K, Podoloff DA. Detecting recurrent or residual lung cancer with FDG-PET. J Nucl Med 1995 ; 36 (5) : 788-93.

35-Kirschner PA. Cervical mediastinoscopy. Chest Surg Clin N Am 1996 ; 6 (1) : 1-20.

36-Kubota K, Matsuzawa T, Fujiwara T, Ito M, Hatazawa J, Ishiwata K, Iwata R, Ido T. Differential diagnosis of lung tumor with positron emission tomographie : a prospective study. J Nucl Med 1990 ; 31 : 1927-1933.

37-Landoni C, Gianolli L, Lucignani G, Magnani P, Savi A, Travaini L, Fazio F. Comparaison of dual-head coincidence imaging PET versus conventional ring PET in tumors patients. Eur J Nucl Med 1999 ; 25 : 8, OS-379.

38-Lebars D. Production du 18FDG. Revue de l'ACOMEN 1998 ; 4(1) : 27-33.

39-Lubin JH, Boice JD Jr. Lung cancer risk from residential radon : meta-analysis of eight epidemiologic studies. J Natl Cancer Inst. 1997 ; 89 : 49-57.

40-Lumbroso J. FDG et cancérologie : Acquis et perspectives. *Medecine Nucleaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique* 1999 ;7 : 438-440.

41-Mountain Clifton F. Révisions in the International System for Staging Lung Cancer. *CHEST* 1997 ; 111 : 1710-17.

42-Mountain Clifton F, Dresler Carolyn. Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging. *CHEST* 1997 ; 111 : 1718-23.

43-Non Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non small cell lung cancer : a meta analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinicals trials. *Br. J. Med.* 1995 ; 311 : 899-909.

44-Patton J.A, Turkington T.G. Coincidence imaging with a dual-head scintillation caméra. *J Nucl Med* 1999 ;40 (3) : 432-441.

45-Phelps M.E, Hoffman E.J, Huang S.C, Kuhl DE. ECAT : a new computerized tomographic imaging system for positron-emitting radiopharmaceuticals. *J Nuc Med* 1978 ; 19 (6) : 635-647.

46-Pignon J.P, Auperin A. Méta-analyse des essais thérapeutiques en oncologie thoracique. *Oncologie Thoracique. Bilan du XX siècle. Perspectives au XXI siècle.* Editions La Simarre. 1999 ; 67-75.

47-PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer : systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998 ; 352 : 257-263.

48-Rigo P, Bury Th, Paulus P. Tomographie à émission de positons au 18FDG et cancer du poumon. *Medecine Nucleaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique* 1998 ; 22 (9) : 496-490.

49-Rigo P, Paulus P, Kaschten B.J, Hustinx R, Bury T, Jerusalem G, Benoit T, Foldart-Willems J. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. Eur J Nuc Med 1996 ; 23 : 1641-1674

50-Rigo P, Paulus P, Jerusalem G, Bury T, Deneufbourg JM, Depas G, Benoit T, Larock MP, Foidard J. Indications cliniques de la tomographie par émission de positons au 18FDG en oncologie. Expérience préliminaire et revue de la littérature. Medecine Nucleaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique 1995 ; 19 : 73-89.

51-Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C, Sanchez J.J, Maestre J, Padilla J, Canto A, Abad A, Roig J. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small cell lung cancer : a 7-year assesement of a randomized controlled trial. Lung Cancer 1999 ; 47 : 7-14.

52-Roth J.A, Atkinson E.N, Fossella F, Komaki R, Ryan M.B, Putman J.B, Lee J.S, Dhingra H, De Caro L, Chasen M, Hong W.K. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resecable stage IIIA non-small cell lung cancer. Lung Cancer 1998 ; 21 : 1-6.

53-Souquet P, Chauvin F, Boissel J. Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer : a meta analysis. Lancet 1993 ; 342 : 19-21

54-Stoot J.H.M.B, Ribeiro M.J.S, McCready V.R, Van Santen W.H.C, Bourguignon M, Maziere B, Pauwels E.K.J. 18F-FDG et physiopathologie tumorale. Medecine Nucleaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique 1999 ; 23 (4) : 239-245.

55-Strauss L.G, Conti P S. The Applications of PET in Clinical Oncology. J Nucl Med 1991 ; 32 : 623-648.

56-Talbot JN. Scintigraphie au 18F-FDG. Societe Française de Biologie et de Medecine Nucleaire. Site Internet : <http://www.sfbmn.com>.

57-Tatsumi M.T, Yutani K, Watanabe Y, Miyoshi S, Tomiyama N, Jokho T, Kusuoka H, Nakamura H, Nishimura. Feasibility of fluorodeoxyglucose dual head gamma camera coincidence imaging in the evaluation of lung cancer : comparaison with FDG PET. J Nucl Med 1999 ; 40 : 566-573.

58-Urban T, Lebeau B. Diagnostic et bilan des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules. Encycl Med Chir (Paris France), pneumologie, 6-002-G40, 1995, 11p.

59-Vansteenkiste J.F, Stroobants S.G, De Leyn P.R, Dupont P.J, Verschakelen J.A, Nackaerts K.L, Mortelmans L.A, and the Leuven Lung Cancer Group. Mediastinal lymph node staging with FDG-PET scan in patients with potentially operable non-small cell lung cancer : a prospective analysis of 50 case. CHEST 1997 ; 112 (6) : 1480-86.

60-Vansteenkiste J, Stroobants S.G, De Leyn P.R, Dupont P.J, Bogaert J, Maes A, Deneffe G.J, Nackaerts K.L, Verschakelen K.L, Lerut T.E, Mortelmans L.A, Demedts MG. Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan : a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. J Clin Onc 1998 Jun ; 16 (6) : 2142-9.

61-Vaylet F. Les nodules pulmonaires : problèmes diagnostiques. Le cancer bronchique : stratégie diagnostique et modalités thérapeutiques. Médecine Nucleaire. Imagerie fonctionnelle et métabolique 1998 ; 22 (9) : 478-485.

62-Vaylet F, Gaillard J-F. La tomographie par émission de positons. Oncologie Thoracique. Bilan du XX siècle. Perspectives au XXI siècle. Editions La Simarre 1999 ; 85-91.

63-Vuillez J.PH. Biologie du FDG et des autres traceurs émetteurs de positons utilisés en cancérologie. Revue de l'ACOMEN 1998 ; 4 (1) : 4-26.

64-Verbeke S. Optimisation d'une caméra TEDC pour la détection des tumeurs avec le <sup>18</sup>F-FDG. DEA Signaux et Images en Biologie et Medecine 1999 ; 1-60.

65-Weber W, Bülow H, Römer W, Prauer H, Gambhir SS, Schwaiger M. FDG PET in solitary pulmonary nodules : a german cost-effectiveness analysis. J Nucl Med 1997 ; 38 : 5-245.



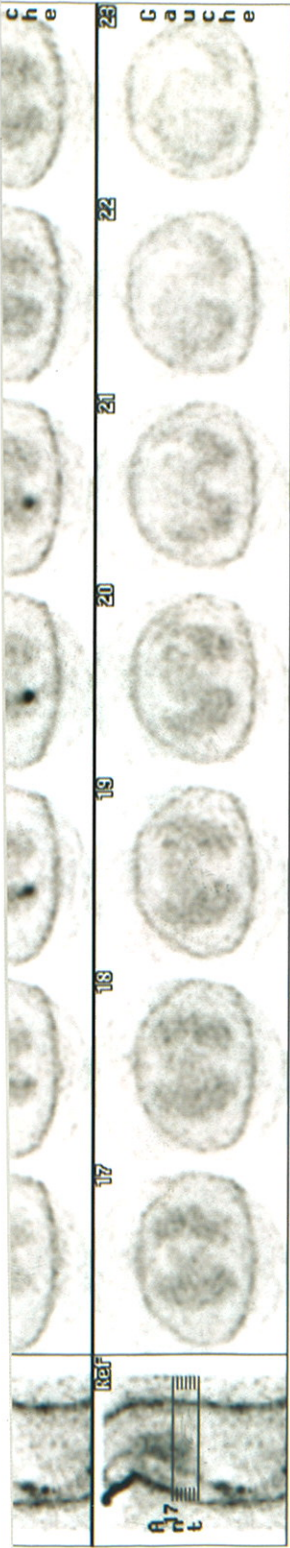
66-Weber WA, Neverve J, Sklarek J, Ziegler SI, Bartenstein P, King B, Treumann T, Enterrottacher A, Krapf M, Haussinger KE, Lichte H, Prauer HW, Thetter O, Schwaiger M. Imaging of lung cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose : comparaison of dual-head camera coincidence mode with a full-ring positron emission tomography system. Eur J Nucl Med 1999 ; 26 : 388-395.

67-Weber W, Young C, Abdel-Dayem H.M, Sfakianakis G, Weir G J, Swaney C M, Gates R, Stokkel M P, Parker A, Hines H, Khanvali B, Liebig J R, Leung A N, Sollitto R, Caputo G and Wagner H N. Assessment of Pulmonary Lesion with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Imaging Using Coincidence Mode Gamma Cameras. J Nucl Med 1999 ; 40 : 574-578.

68-Zimny M, Kaiser H.J, Cremerius U, Reinartz P, Schreckenberger, Sabri O, Buell U. Dual-head gamma camera 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in oncological patients : effects of non-uniform attenuation correction on lesion detection. Eur J Nucl Med 1999 ; 26 : 818-823.

69-Warburg O. The metabolism of tumors. London, Constable (1930).

# **Annexes**

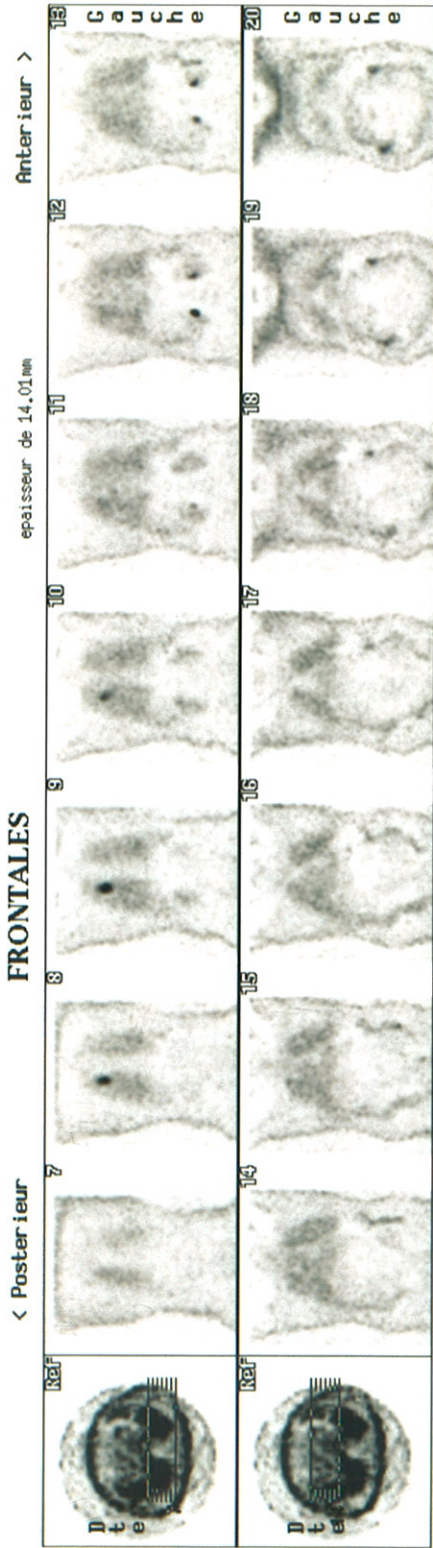


< Haut >

TRANSVERSES

epaisseur de 14.01mm

TOMOSCINTIGRAPHIE AU 18-FDG C.H.U de LIMOGES 7e 5-8-1999

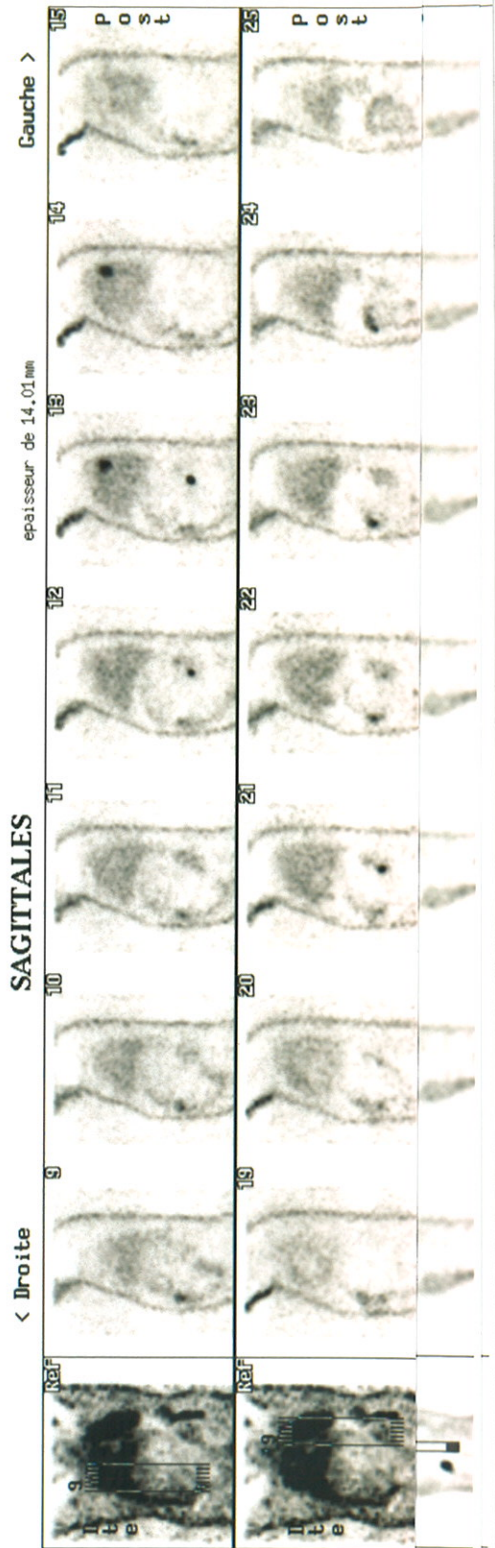


< Posterieur >

FRONTALES

epaisseur de 14.01mm

C.EPIDERMOIDE IB



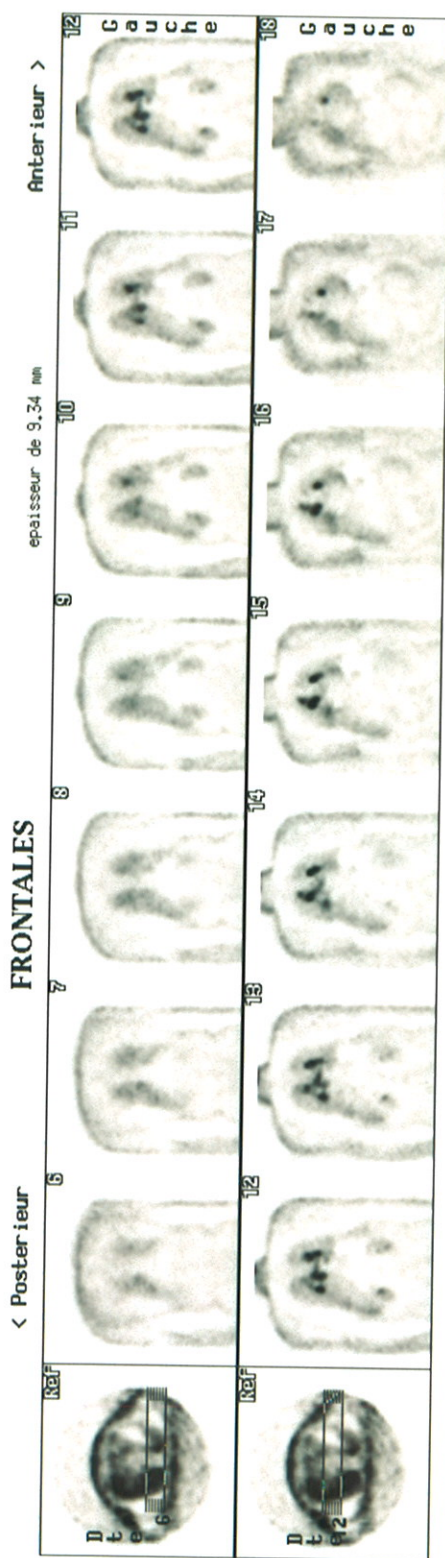
< Droite >

SAGITALES

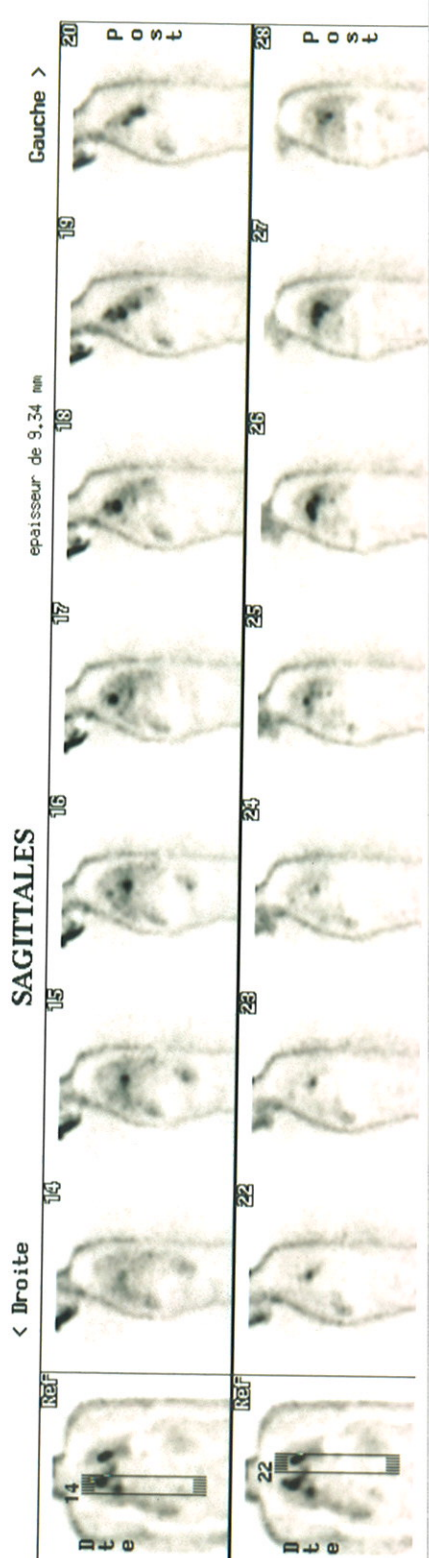
epaisseur de 14.01mm

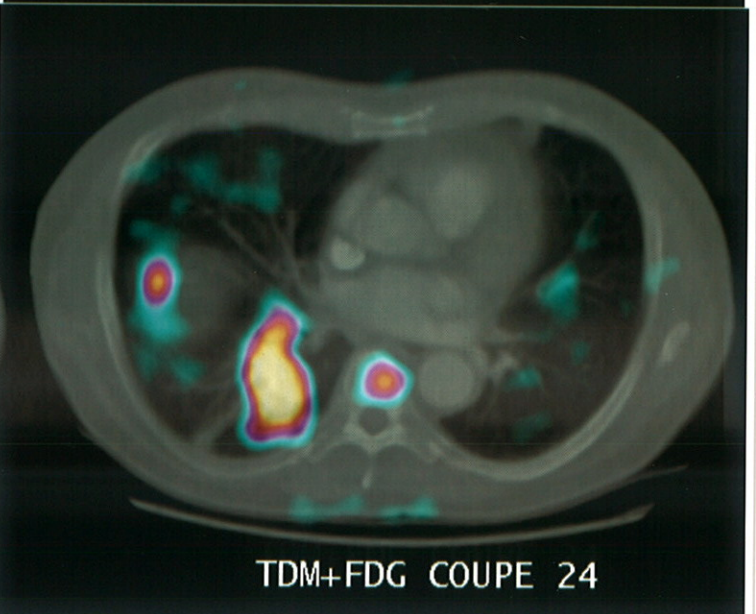
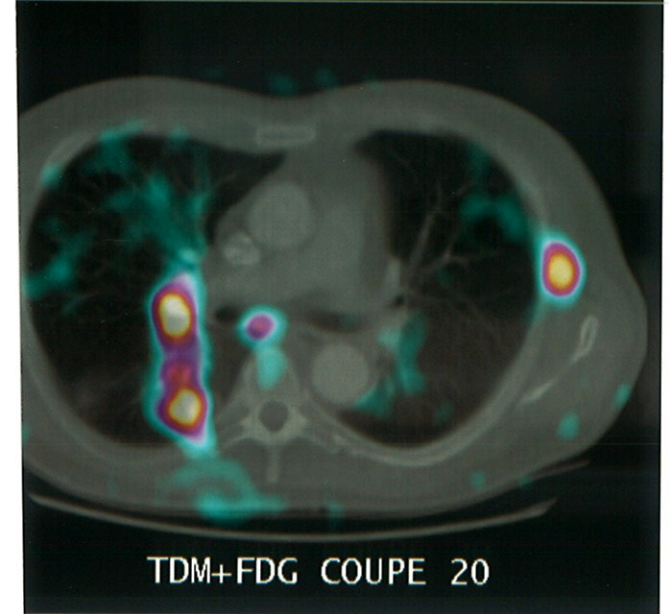
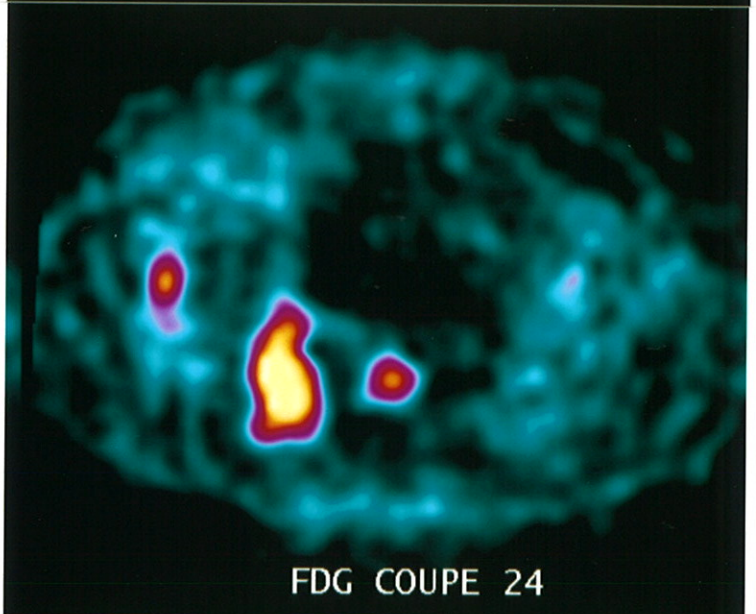
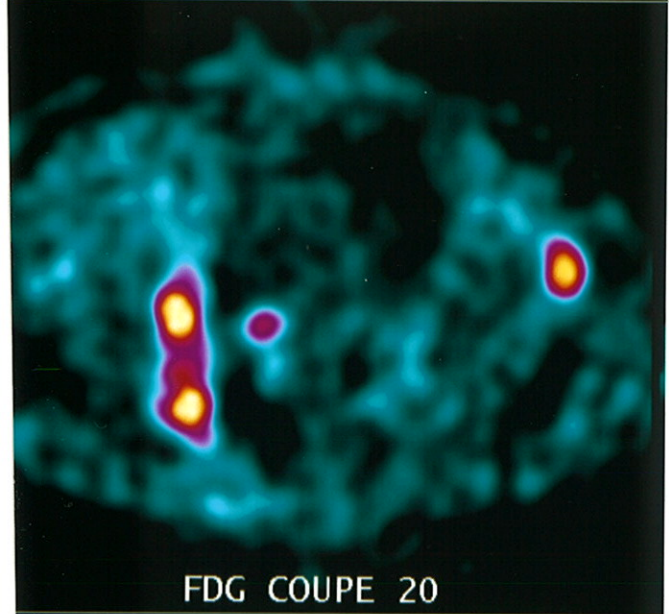
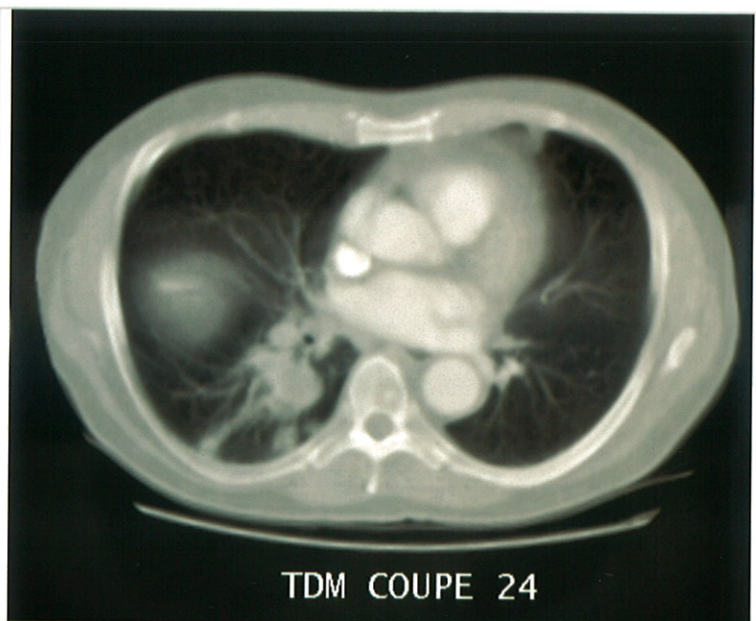
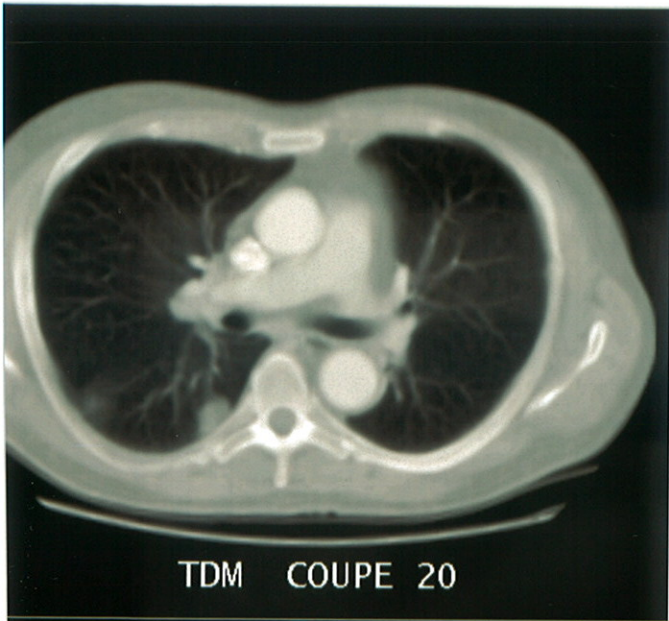


TOMOSCINTIGRAPHIE AU 18-FDG C.H.U de LIMOGES 1e 24-6-1999



SARCOIDOSE





## TABLE DES MATIERES

<b>Remerciements</b> .....	11
<b>Plan</b> .....	12
<b>Introduction</b> .....	16
<b>Le <sup>18</sup>F-FDG</b> .....	18
I – MODIFICATIONS BIOCHIMIQUES DE LA CELLULE TUMORALE .....	19
II - LE FLUORO 2 DESOXYGLUCOSE (FDG) .....	21
III – LES EMETTEURS DE POSITONS.....	22
A – GENERALITES .....	22
B - LE <sup>18</sup> F-FDG.....	23
1 - Le Fluor 18 : <sup>18</sup> F .....	23
a) Production .....	23
b) Désintégration .....	23
2 - Le [ <sup>18</sup> F]-FDG.....	24
3 – Dosimétrie .....	26
<b>La caméra TEDC</b> .....	28
I – HISTORIQUE .....	29
II - LA CAMERA TEDC .....	31
A - LE DETECTEUR.....	31
B - LA DETECTION EN COÏNCIDENCE .....	33
C - LA COLLIMATION ELECTRONIQUE.....	38
1 - Le réarrangement transverse : « transverse rebinning » .....	39
2 - Le réarrangement axial : « axial rebinning » .....	40
3 - La correction géométrique .....	40
D - RECONSTRUCTION DES IMAGES .....	43
1 - Méthodes itératives.....	43
2 - Le filtrage.....	43
3 - La correction d'atténuation .....	43
E - REALISATION DES EXAMENS.....	45

<b>Les nodules pulmonaires</b> .....	46
I – LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE .....	47
II - ARGUMENTS DU DIAGNOSTIC.....	47
A – L’AGE DU PATIENT .....	48
B – LE TABAGISME .....	48
C – LA TAILLE DU NODULE.....	48
D – LA VITESSE DE CROISSANCE .....	48
E – LES ANTECEDENTS DE CANCERS .....	48
F – L’ANALYSE DES DONNEES DE L’IMAGERIE ET DU SCANNER.....	48
III – DIAGNOSTIC .....	48
A - APPROCHE STATISTIQUE .....	48
B - APPROCHE HISTOLOGIQUE .....	49
1 – L’endoscopie bronchique .....	49
2 – Les ponctions transpariétales.....	49
3 – La thoracoscopie vidéo-assistée .....	49
V – CONCLUSION .....	50

<b>Les cancers broncho-pulmonaires</b> .....	51
I – EPIDEMIOLOGIE .....	52
II - LES FACTEURS ETIOLOGIQUES .....	52
A – LE TABAC .....	52
B – LES FACTEURS PROFESSIONNELS .....	53
C – LES FACTEURS GENETIQUES ET NUTRITIONNELS .....	53
D – LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX .....	53
III - LES CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC .....	54
A – FORMES ASYMPTOMATIQUES .....	54
B – MANIFESTATIONS THORACIQUES .....	54
C – MANIFESTATIONS EXTRA-THORACIQUES.....	54
D – LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES .....	54
IV - ANATOMO-PATHOLOGIE.....	55
V - LES MOYENS DU DIAGNOSTIC .....	55

VI - LE BILAN D'EXTENSION .....	56
A - L'EXTENSION THORACIQUE.....	56
1 - La fibroscopie bronchique.....	56
2 - L'examen tomodensitométrique du thorax (TDM).....	57
a) Evaluation de la tumeur primitive et de son extension.....	57
b) Détermination de l'extension ganglionnaire médiastinale .....	57
3 - La médiastinoscopie .....	58
a) Les voies d'abord .....	58
b) Place de la médiastinoscopie dans le staging.....	59
B - L'EXTENSION A DISTANCE .....	62
1 - L'atteinte cérébrale.....	62
2 - L'extension osseuse.....	62
3 - L'atteinte hépatique .....	62
4 - L'atteinte surrénalienne .....	62
VII - STAGING, PRONOSTIC ET RESSOURCES THERAPEUTIQUES .....	62
A - LES CANCERS A PETITES CELLULES.....	62
1 - Les formes localisées au thorax .....	63
2 - Dans les formes disséminées .....	63
B - LES CANCERS NON A PETITES CELLULES.....	63
1 - Le staging.....	63
2 - Le pronostic .....	63
3 - Le traitement .....	66
a) Pour les stades I, II et IIIA .....	66
b) Pour les stades IIIB et IV.....	67
VIII - CONCLUSION .....	67
A - LE DIAGNOSTIC .....	67
B - LE BILAN D'EXTENSION .....	67

**Notre étude .....** 68

**I - BUT DE L'ETUDE .....** 69

**II - MATERIELS ET METHODES .....** 69

**A - POPULATION D'ETUDE.....** 69

**B - REALISATION DE L'EXAMEN TEDC.....** 69



C - DOSSIERS CLINIQUES .....	71
D - ANALYSES STATISTIQUES .....	71
III – RESULTATS .....	72
A - LE DIAGNOSTIC DE MALIGNITE DE LA LESION PULMONAIRE .....	72
B - BILAN D'EXTENSION GANGLIONNAIRE INTRA-THORACIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES.....	75
C - BILAN D'ADENOPATHIES MEDIASTINALES.....	76
IV – DISCUSSION.....	77
A - DIAGNOSTIC DE MALIGNITE DES NODULES PULMONAIRES.....	77
B - EVALUATION DE L'ATTEINTE GANGLIONNAIRE MEDIASTINALE DANS LES CANCERS BRONCHIQUES .....	79
C - AMELIORATION DES PERFORMANCES DE LA CAMERA TEDC.....	83
1 - La correction d'atténuation par source externe.....	83
2 - La fusion d'image TEP-TDM.....	83
D - AUTRES APPLICATIONS DE LA TEP-FDG DANS LES CANCERS PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES .....	84
1 - L'évaluation de l'extension extra-thoracique .....	84
2 - La récurrence et la différenciation des masses résiduelles.....	84
3 - L'efficacité de la thérapie anti-cancéreuse .....	85
4 - Le diagnostic des tumeurs malignes de la plèvre.....	85
E - LE DEVELOPPEMENT DE LA TEP-FDG EN FRANCE.....	85
<b>Conclusion.....</b>	<b>87</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>89</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>98</b>
<b>Table des matières .....</b>	<b>104</b>

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



DUCLOUX Thierry – La tomographie par émission de positons au 18 F-FDG dans les cancers broncho-pulmonaires - 107 p., ill., tab. (Th. Med. ; Limoges, 2000)

## RESUME

L'objet de ce travail était de montrer la faisabilité et l'impact clinique de la tomographie par émission de positons (TEP) au <sup>18</sup>F-FDG dans les cancers broncho-pulmonaires. 40 patients ont été inclus dans cette étude pour la caractérisation d'un ou plusieurs nodules pulmonaires, ou pour l'évaluation de l'extension médiastinale d'un cancer bronchique non à petites cellules.

Les scintigraphies étaient réalisées avec une caméra TEDC, équipée de deux détecteurs et d'un circuit de coïncidence, après injection 150 à 230 MBq de FDG. Les acquisitions (30 pas de 1 minute) centrées sur le pic photoélectrique avec une fenêtre de 30 %, étaient réarrangées sur 120 projections. La reconstruction des images était réalisée par un algorithme itératif (OS EM-ML), puis elles étaient filtrées par un filtre Wiener 0,50. Les résultats de la TEP-FDG et du TDM thoracique étaient comparés avec ceux de l'histologie obtenue par différentes méthodes (thoracotomie, médiastinoscopie).

Dans cette série, nous avons retrouvé trois faux positifs de la TEDC (une tuberculose, une pneumoconiose et cicatrice post-opératoire) et un seul faux négatif (métastase rénale). La sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de la TEP-FDG dans le diagnostic de malignité des lésions pulmonaires étaient respectivement de 97 %, 71 %, 94 % et 83 %.

Pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire médiastinale, la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN étaient de 77 %, 89 %, 83 % et 84 % pour la TEDC-FDG contre 60 %, 76 %, 54 % et 80 % au TDM.

En conclusion, la TEDC-FDG, basée sur l'augmentation de la glycolyse des tissus tumoraux, apparaît plus discriminante et plus sensible que l'imagerie conventionnelle dans le bilan des cancers bronchiques non à petites cellules.

## MOTS-CLES

Tomographie par émission de positons, caméra TEDC, cancer broncho-pulmonaire, FDG.

## JURY

Monsieur le Professeur VANDROUX ..... Président  
Monsieur le Professeur LASKAR..... Juge  
Monsieur le Professeur MELLONI ..... Juge  
Monsieur le Professeur PERDRISOT ..... Juge  
Monsieur le Docteur BERTIN..... Membre invité  
Monsieur le Docteur MONTEIL..... Membre invité