

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2009

THESE N° 3128/1

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**APPORT DE LA TEP-TDM AU
18-FDG DANS LA PRISE EN
CHARGE DU CANCER DU COL DE
L'UTERUS**

A PROPOS DE 63 PATIENTES.



Présentée et soutenue publiquement le 23 septembre 2009

Par

Jean-baptiste PINAQUY

Né le 06 août 1980 à Bordeaux

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL *Président, Directeur de Thèse*

Monsieur le Professeur Yves AUBARD *Juge*

Monsieur le Professeur Antoine MAUBON *Juge*

Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX *Juge*

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS: Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S) OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S) NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S) MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S) CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S) GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S) DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe FF (C.S) THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S) OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S) PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S) HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S) RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S) PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S) IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre UROLOGIE
CORNU Elisabeth CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S) PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Surnombre 31/08/2011) PEDIATRIE
DENIS François (Surnombre 31/08/2008) BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S) CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Surnombre 31/08/2009) MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S) UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S) MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (C.S) ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S) HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S) CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S) PEDOPSYCHIATRIE
JACCARD Arnaud HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
GASTINNE Hervé (C.S) REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S) ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S) CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S) PEDIATRIE
MABIT Christian ANATOMIE
MAGY Laurent NEUROLOGIE
MARQUET Pierre PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S) RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S) PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MONTEIL Jacques BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S) NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S) CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010) (C.S) BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROBERT Pierre-Yves OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S) MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S) GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S) CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S) NEUROLOGIE
VALLEIX Denis ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (Surnombre 31/08/2008) BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S) EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S) MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S) CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S) MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S) CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel Parasitologie et Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse (CS) Physiologie
BOURTHOUMIEU Sylvie Cytologie et Histologie
BOUTEILLE Bernard Parasitologie - Mycologie
CHABLE Héléne Biochimie et Biologie Moléculaire
DRUET-CABANAC Michel Médecine et Santé au Travail
DURAND-FONTANIER Sylvaine Anatomie – Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise Biologie Cellulaire
FUNALOT Benoît Biochimie et Biologie Moléculaire
LE GUYADER Alexandre Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
MOUNIER Marcelle Bactériologie – Virologie – Hygiène Hospitalière
PICARD Nicolas Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle Biophysique et Médecine Nucléaire
TERRO Faraj Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale Thérapeutique
VINCENT François Physiologie

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie Anglais

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel Médecine générale
BUISSON Jean-Gabriel Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie Médecine Générale
PREVOST Martine Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A mon Président et Directeur de Thèse,

**Mr le Professeur MONTEIL,
Professeur des Universités de Biophysique Médicale,
Chef de Service,
Service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges,**

Pour votre soutien et vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail, pour votre enseignement, hospitalier et « sportif », et votre accessibilité au quotidien, je vous exprime ici toute ma gratitude.

A mes juges :

**Mr le Professeur AUBARD,
Professeur des Universités de Gynécologie Obstétrique,
Chef de Service,
Service de Gynécologie obstétrique du CHU de Limoges,**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et vous prie d'agréer toute ma gratitude.

**Mr le Professeur MAUBON,
Professeur des Universités de Radiologie,
Chef de Service,
Service de Radiologie et Imagerie Médicale du CHU de Limoges,**

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Croyez à ma plus vive reconnaissance.

**Mr le Professeur VANDROUX,
Professeur des Universités de Radiologie,
Service de Médecine Nucléaire du CHU de Limoges,**

Pour votre accueil et votre soutien je vous exprime ici mon plus profond respect et toute ma gratitude.

A Marie-Lucile et Samuel les soleils de ma vie dont le soutien m'a permis d'élaborer ce travail.

A mes parents pour tout ce qu'ils m'ont apporté, leur soutien. Que ce travail soit une marque de mon amour et de ma reconnaissance.

A ma sœur, Jérémie et leur belle petite famille pour tous les bons moments passés et à venir.

A toute ma famille, pour les joies qu'elle m'apporte, et toute l'aide qui nous ont permis d'être confortablement installés dans le Limousin.

A mes grands-parents avec toute mon affection.

A la mémoire de mes grands-parents Henri et Amatxi, et de Christian.

A Cécile qui m'a beaucoup aidé dans l'élaboration de ce travail et a su garder le sourire malgré mes incessantes sollicitations.

A Jean-baptiste « le statisticien » pour ses compétences et sa disponibilité, à Sophie, Chantal et à Maryline qui m'ont apporté leur soutien tout au long de ce travail.

A mes co-internes, qui rendent ces années d'internat inoubliables.

A mes amis d'internat, d'enfance et à ceux que j'oublie.

A mes chefs de clinique et autres praticiens hospitaliers, je ne vous oublie pas dans cette page.

A tout le service de Médecine Nucléaire.

Table des matières

| | |
|--|---------------|
| Introduction | - 10 - |
| I- RAPPELS | - 11 - |
| A- Rappels anatomiques..... | - 11 - |
| 1- L'utérus : | - 11 - |
| 2- Les paramètres..... | - 14 - |
| 3- Les rapports anatomiques..... | - 14 - |
| 4- Les lymphatiques utérins | - 15 - |
| B- Epidémiologie | - 16 - |
| 1- Dans le monde | - 16 - |
| 2- En France..... | - 17 - |
| 3- Principaux facteurs de risque..... | - 18 - |
| 4- Le dépistage du cancer du col de l'utérus | - 21 - |
| 5- Les vaccins anti-papillomavirus prophylactiques | - 21 - |
| C- Anatomopathologie | - 22 - |
| 1- Les lésions précancéreuses..... | - 22 - |
| 2- Les carcinomes micro-invasifs..... | - 23 - |
| 3- Les carcinomes épidermoïdes | - 23 - |
| 4- Les adénocarcinomes..... | - 24 - |
| 5- Les autres types de tumeurs épithéliales | - 24 - |
| D- Circonstance de découverte et histoire naturelle du cancer du col de l'utérus..... | - 25 - |
| 1- Histoire naturelle de la maladie | - 25 - |
| 2- Circonstances de découverte..... | - 26 - |

| | |
|---|---------------|
| E- Classification | - 26 - |
| F- Bilan pré-thérapeutique | - 28 - |
| 1- Évaluation de l'état général | - 28 - |
| 2- Bilan d'extension clinique | - 28 - |
| 3- Bilan biologique | - 28 - |
| 4- Bilan d'extension para-clinique : place de l'imagerie conventionnelle | - 28 - |
| 5- Bilan d'extension para clinique : place de la TEP/TDM | - 31 - |
| G- Facteurs pronostiques et évolution..... | - 31 - |
| 1- Les facteurs pronostiques | - 31 - |
| 2- Surveillance des patientes et diagnostic de récurrence..... | - 32 - |
| H- Traitement | - 33 - |
| 1- Méthodes de traitement du cancer du col de l'utérus..... | - 33 - |
| 2- Les indications thérapeutiques | - 34 - |
| II- La tomoscintigraphie par émission de positons | - 38 - |
| A- Principes physiques..... | - 38 - |
| 1- Les émetteurs de positons | - 38 - |
| 2- La détection en coïncidence | - 40 - |
| 3- Description d'un tomographe..... | - 41 - |
| 4- Les détecteurs..... | - 41 - |
| 5- Mode d'acquisition et reconstruction tomographique..... | - 42 - |
| 6- La correction d'atténuation..... | - 42 - |
| 7- La résolution spatiale du système..... | - 43 - |
| 8- Les systèmes hybrides TEP/TDM | - 43 - |
| 9- La quantification..... | - 44 - |
| B- Le Fluoro-Déoxy-D-Glucose marqué au Fluor 18 (¹⁸F-FDG) | - 45 - |
| 1- Synthèse du radiopharmaceutique | - 45 - |
| 2- Les indications du ¹⁸F-FDG selon l'AMM..... | - 48 - |
| 3- Radioprotection..... | - 51 - |
| 4- Déroulement d'un examen TEP/TDM..... | - 53 - |

| | |
|---|---------------|
| III- Etude prospective | - 54 - |
| A- Matériels et Méthodes | - 54 - |
| 1- Patientes..... | - 54 - |
| 2- TEP..... | - 54 - |
| 3- IRM | - 56 - |
| 4- Anatomopathologie | - 57 - |
| 5- Analyse statistique | - 58 - |
| B- Résultats..... | - 59 - |
| 1- Patientes de l'étude..... | - 59 - |
| 2- Bilan pré-thérapeutique :..... | - 60 - |
| 3- Bilan post-thérapeutique : | - 70 - |
| 4- Recherche de récurrence : | - 76 - |
| C- Discussion..... | - 76 - |
| 1- Bilan pré-thérapeutique..... | - 76 - |
| 2- Bilan post-thérapeutique..... | - 83 - |
| 3- Suspicion de récurrence | - 83 - |
| 4- Apport de la TEP dans notre étude :..... | - 84 - |
| Conclusion..... | - 92 - |
| BIBLIOGRAPHIE | - 93 - |

Introduction

Dans le monde, le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 500 000 nouveaux cas estimés en 2005. Il a provoqué cette même année près de 260 000 décès dont près de 95% dans les pays en voie de développement où il représente la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine.

En France le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer chez la femme par sa fréquence avec 3068 cas estimés pour l'année 2005. Malgré un taux d'incidence et de mortalité qui n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 (-2,9% par an), il est, pour l'année 2005, le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1067 décès et le douzième si l'on considère le taux de mortalité standardisé [50].

Le bilan pré-thérapeutique du cancer du col de l'utérus comporte un examen clinique et une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) pelvienne afin de rechercher l'existence de ganglions pelviens et lombo-aortiques, et de préciser le volume de la tumeur au niveau du pelvis.

Le traitement du cancer du col de l'utérus repose en grande partie sur la classification de la Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens (FIGO). Cette classification ne tient cependant pas compte de l'extension ganglionnaire qui apparaît pourtant, outre la taille de la tumeur, le principal facteur pronostique. L'évaluation de l'extension ganglionnaire conditionne actuellement de façon majeure la prise en charge initiale.

Une récente méta-analyse évaluant l'intérêt de l'IRM retrouvait une sensibilité et une spécificité variables pour la détection de ces métastases ganglionnaires avec une sensibilité qui varie de 24 à 75% et la spécificité de 84 à 100% en fonction des études. Concernant la Tomographie par Emission de Positron au 18-FDG (TEP) pour détecter un envahissement ganglionnaire, peu d'études ont été réalisées et généralement sur de faibles effectifs. Cependant, il semble que cet examen permette une meilleure détection ganglionnaire par rapport à l'IRM [75], surtout pour les ganglions lombo-aortiques : en fonction des études, on retrouve une sensibilité entre 57 et 100% et une spécificité entre 92 et 100%.

Grâce à une étude prospective nous allons tenter d'évaluer l'intérêt de la TEP dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus dans le bilan initial, dans le bilan post-thérapeutique et dans la recherche de récurrence.

I- RAPPELS

A- Rappels anatomiques

1- L'utérus :

- Configuration externe :

L'utérus est un organe médian, impair, situé dans le petit bassin, entre la vessie, en avant, et le rectum, en arrière (*figure 1*). Il a la forme d'un tronc de cône à sommet inférieur. Il présente dans sa partie moyenne un léger rétrécissement, l'isthme utérin qui sépare l'utérus en 2 parties.

Au-dessus de l'isthme, le corps utérin présente :

- une forme conique et aplatie d'avant en arrière.
- deux faces, ventrale et dorsale
- deux bords latéraux
- un bord crânial ou *fundus* qui est fortement convexe dans le sens antéro-postérieur, rectiligne transversalement chez la nullipare et convexe chez la multipare.

A la jonction des bords latéraux et du fundus se trouvent les angles latéraux ou *cornes utérines* qui se poursuivent par les trompes et donnent insertions aux ligaments ronds, en ventral, et utéro-ovariens, en dorsal.

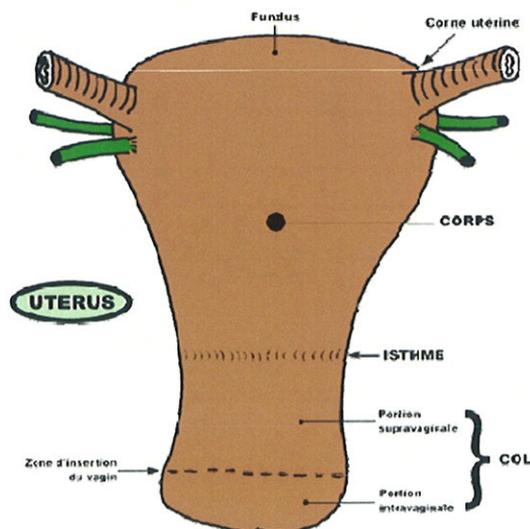


Figure 1 : Schéma d'un utérus (<http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Uterus/Uterus.htm>)

Au-dessous de l'isthme :

Le col utérin, est cylindrique, un peu renflé à sa partie moyenne.

Il est divisé en 2 portions par la zone d'insertion vaginale :

- la portion supra-vaginale prolongeant le corps est visible dans la cavité pelvienne
- la portion intra-vaginale, est visible au spéculum et accessible au doigt par le toucher vaginal et le toucher rectal. Celle-ci est percée à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col qui se prolonge vers le haut, à l'intérieur de l'utérus, par le canal cervical.

L'orientation de l'utérus (*figure 2*) fait qu'il se présente en :

- antéversion = angle ouvert en ventral et crânial que fait l'axe du corps utérin avec l'axe ombilico-coccygien (axe de la cavité pelvienne)
- antéflexion = angle ouvert en ventral et caudal que fait l'axe du corps utérin avec l'axe du col utérin (environ 130°).

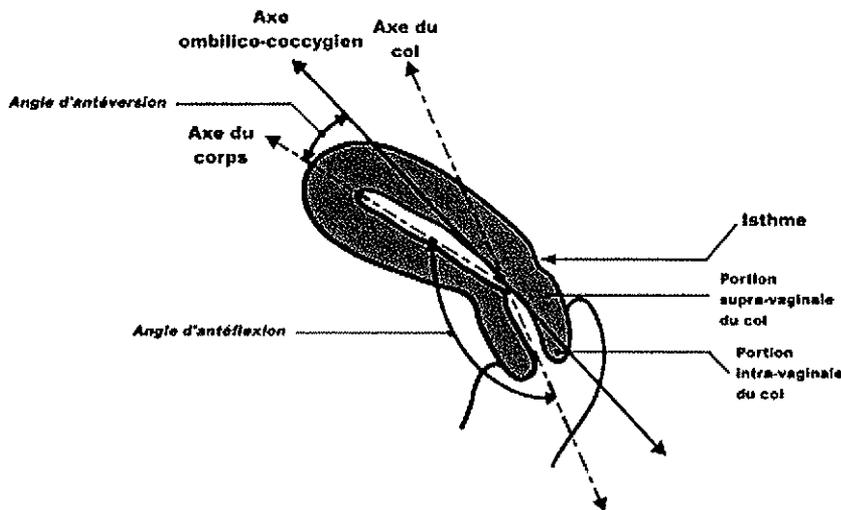


Figure 2 : Orientation de l'utérus (<http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Uterus/Uterus.htm>)

Les dimensions moyennes de l'utérus chez la nullipare sont de :

- Hauteur : 6 à 7 cm
- Largeur : 4 cm au niveau du corps, 2,5 cm au niveau du col
- Epaisseur : 2 cm

Ferme et élastique à l'examen, il pèse environ 50 g. chez la nullipare et 70 g. chez la multipare. Après plusieurs grossesses, l'utérus reste plus gros et plus globuleux et ses dimensions s'accroissent de 1 cm.

- Configuration interne (figure 3)

L'utérus est creusé d'une cavité qui comprend 2 parties :

La cavité corporeale :

- De forme triangulaire à sommet inférieur.
- Elle est normalement virtuelle.
- Les angles cranio-latéraux ou cornes se poursuivent par les trompes ouvertes dans l'utérus par l'ostium utérin.

Le canal cervical :

- Fusiforme. C'est une cavité réelle
- L'extrémité supérieure se confond avec l'isthme et porte le nom d'*orifice interne du col*
- L'extrémité inférieure s'ouvre dans le vagin et porte le nom d'*orifice externe du col*.

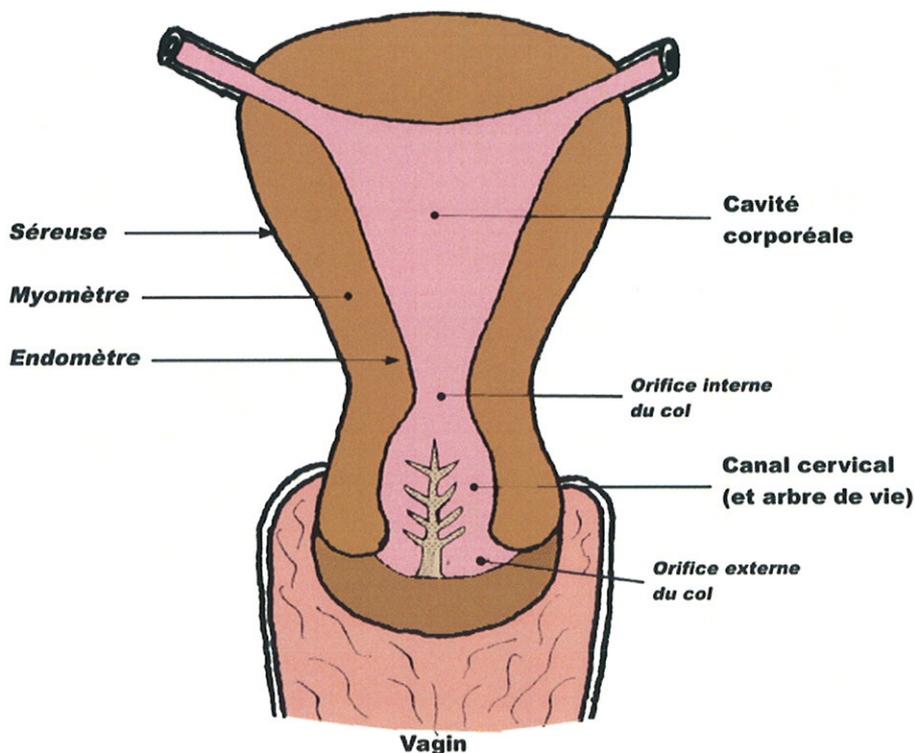


Figure 3 : Configuration interne de l'utérus (<http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Uterus/Uterus.htm>)

- Structure : 3 tuniques
 - Séreuse péritonéale
 - Musculeuse ou *myomètre* : 3 couches.
 - Muqueuse, appelé *endomètre* au niveau du corps : sa desquamation cyclique provoque les *menstruations*.

2- Les paramètres

Il s'agit d'espaces cellulo-graisseux sous-péritonéaux prolongeant la partie inférieure du ligament large vers le bas de part et d'autre de l'utérus.

Ils s'étendent, latéralement, du col aux parois pelviennes en continuité avec la paroi vaginale en bas.

3- Les rapports anatomiques

a- Avec le péritoine.

Le péritoine recouvre le corps de l'utérus, l'isthme et la face dorsale de la portion supra-vaginale du col

- en ventral, le péritoine se réfléchit au niveau de l'isthme et forme le *cul de sac vesico-utérin* (figure 4).
- en dorsal, le péritoine se réfléchit sur la face dorsale du vagin et va former le *cul de sac recto-génital* (Douglas)

b- Avec les organes :

en ventral, la vessie

en dorsal, le rectum

en latéral, les paramètres

en inférieur, le vagin

COUPE SAGITTALE DU PETIT BASSIN FEMININ

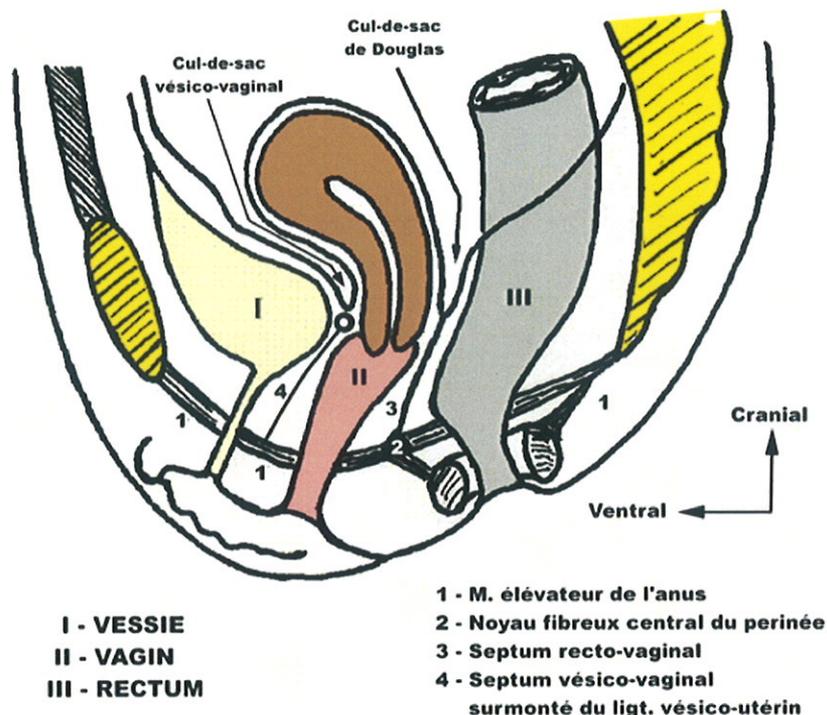


Figure 4 : Rapport anatomiques de l'utérus (<http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Uterus/Uterus.htm>)

4- Les lymphatiques utérins

Les différentes études ont confirmé les travaux des anatomistes du début du 20^e siècle sur le drainage lymphatique de l'utérus [23] [69]. Ces auteurs ont clairement montré que le col de l'utérus se drainait principalement vers les ganglions iliaques externes. La diffusion se faisait ensuite de proche en proche en remontant le long des vaisseaux iliaques externes puis iliaques primitifs.

Le réseau collecteur péri-utérin peut être divisé en 2 parties :

- un réseau corporel drainant la lymphe du corps :
 - Principal, utéro-ovarien, aboutit aux nœuds latéro-aortiques voisins de l'origine de l'artère mésentérique inférieure (L3)
 - Accessoire, vers les nœuds iliaques externes, inconstant, suivant le ligament rond jusqu'aux nœuds inguinaux superficiels
- un réseau cervical drainant le col et l'isthme :
 - Le pédicule principal aboutit aux nœuds iliaques externes

Ces deux réseaux présentent également de nombreuses anastomoses aux réseaux vaginal et annexiel, d'où la complexité de la propagation du cancer de l'utérus (*figure 5*).

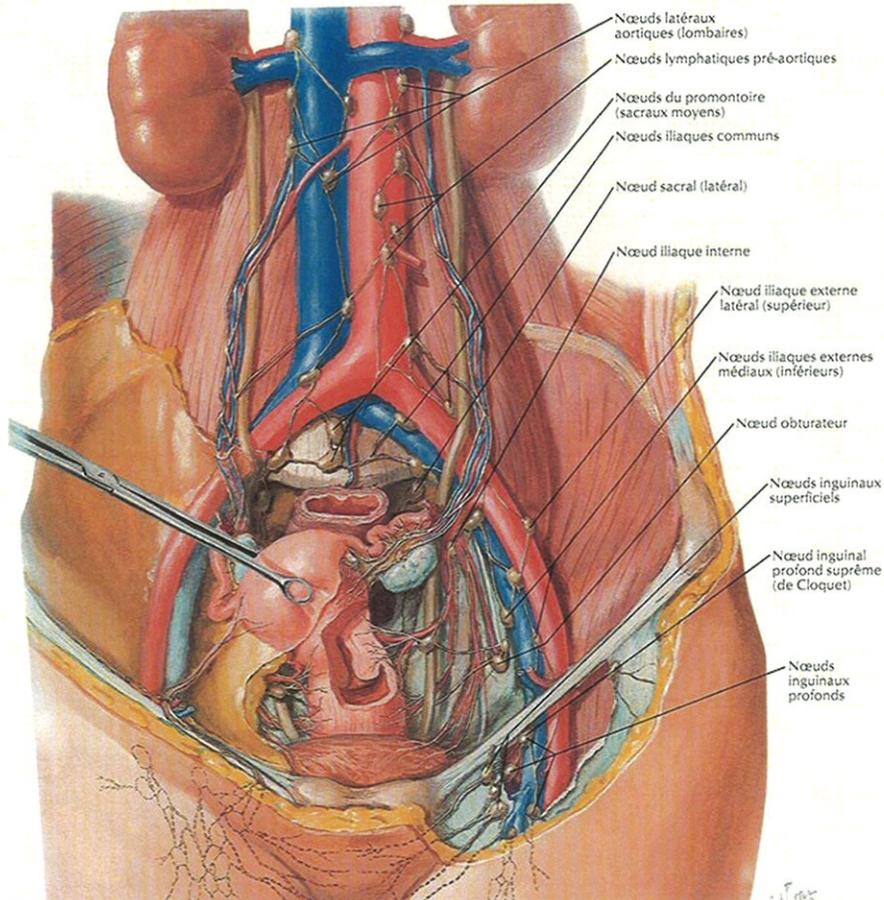


Figure 5 : Voies de drainage de l'utérus d'après NETTER

B- Epidémiologie

1- Dans le monde

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme avec près de 500 000 nouveaux cas estimés en 2005.

Il a provoqué cette même année près de 260 000 décès dont près de 95% dans les pays en voie de développement où il représente la première cause de mortalité par cancer dans la population féminine [50].

2- En France

Le cancer du col de l'utérus est le dixième cancer chez la femme par sa fréquence avec 3068 cas estimés pour l'année 2005, et le neuvième lorsque l'on considère le taux d'incidence standardisé (monde) avec une incidence estimée en 2005 à 7,1 pour 100 000 femmes.

Pour l'année 2005, il est le quinzième cancer le plus meurtrier chez la femme avec 1067 décès et le douzième si l'on considère le taux de mortalité standardisé (monde) estimé en 2005 à 1,9 pour 100 000 femmes.

Le taux d'incidence du cancer de l'utérus n'a cessé de diminuer entre 1980 et 2005 avec un taux annuel moyen de décroissance de 2,9% par an (*figure 6*). De même le taux de mortalité a diminué de 4% par an en moyenne. Toutefois cette décroissance a tendance à se ralentir [50].

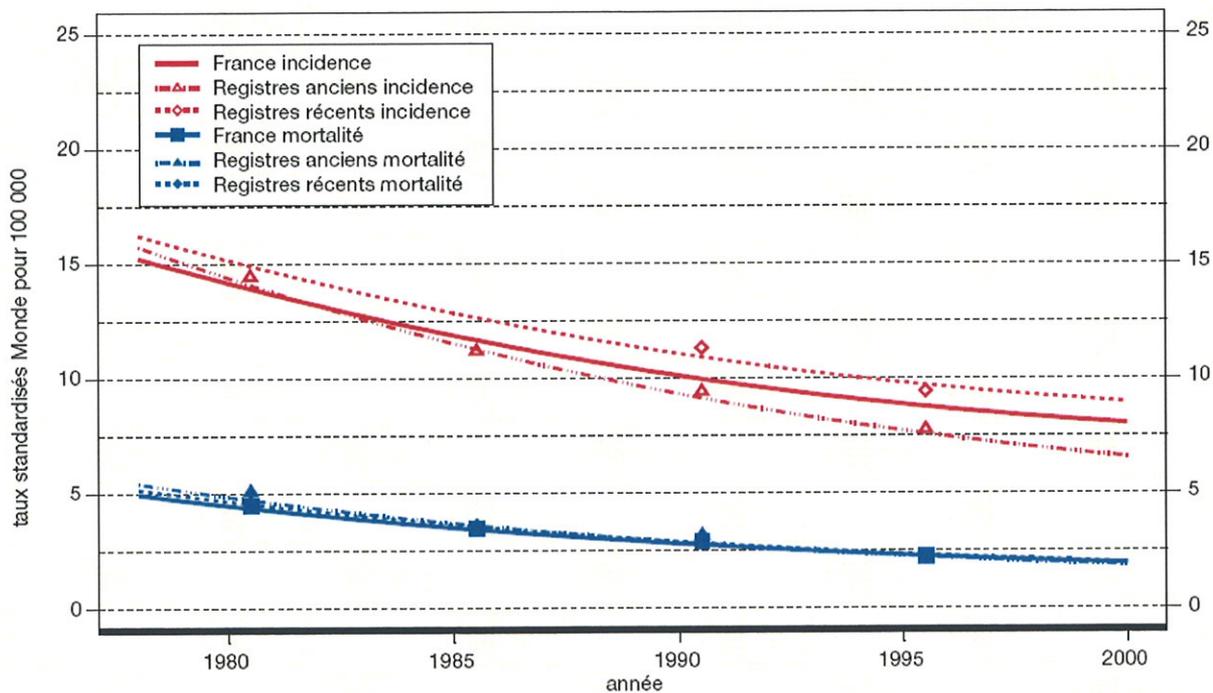


Figure 6 : Tendances chronologiques des taux d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France (standardisation sur la population mondiale) [50].

3- Principaux facteurs de risque

Le cancer du col de l'utérus est une maladie d'origine infectieuse à évolution lente qui met en général plus de 15 ans à se développer, depuis la primo-infection par un papillomavirus humain oncogène à tropisme génital jusqu'aux différentes lésions histologiques précancéreuses accompagnant la persistance de l'infection.

L'infection à papillomavirus humain (HPV)

Les papillomavirus humains appartiennent à la famille des *Papovaviridae* au sein de laquelle ont été identifiés 96 papillomavirus humains (HPV 1 à 96).

Ils se distinguent par leur tropisme (cutané ou muqueux), leur potentiel oncogénique (bas risque ou haut risque), leurs propriétés biologiques et infectent les cellules germinales de la couche basale des épithéliums malpighiens.

L'infection génitale par un HPV est une des trois principales infections sexuellement transmissibles (IST) concernant la population générale avec les infections à *Chlamydia trachomatis* et à *Trichomonas vaginalis*, et est la première IST d'origine virale avant l'herpès génital (*Herpes simplex*, de type 2 le plus souvent).

L'infection persistante par un HPV à haut risque oncogène est considérée comme la cause principale du cancer du col utérin. Ce virus est transmis préférentiellement par contact sexuel, souvent lors des premiers rapports.

La prévention de la transmission est difficile :

Les méthodes de contraception dites de barrière (type préservatif) ne sont que partiellement efficaces car le virus peut être présent sur la plupart de la zone anogénitale (y compris sur des zones non protégées par le préservatif) et il peut demeurer pathogène pendant de nombreuses années.

L'infection persistante à HPV oncogène est un facteur nécessaire mais non suffisant : moins de 5% des femmes infectées par HPV développeront un cancer du col utérin dans leur vie. De plus dans la plupart des cas, en particulier chez la femme de moins de 30 ans, les infections à HPV sont transitoires (70% des infections disparaissent en 12 mois et 90% en 24 mois).

Certains facteurs favorisent la persistance de l'infection ou sont des cofacteurs de la carcinogénèse.

Les cofacteurs et facteurs favorisants

- les facteurs favorisants environnementaux ou exogènes :

De nombreux facteurs de risque exogène ont été identifiés : l'utilisation au long cours de contraceptifs oraux, le tabagisme actif ou passif, l'existence d'autres IST (notamment HSV2 et *C.trachomatis*), l'existence d'un déficit immunitaire acquis (VIH, transplantation d'organe).

Plus récemment des facteurs nutritionnels ont été évoqués notamment une élévation de la concentration plasmatique en homocystéine (marqueur d'un déficit en vitamines B6, B12 et folates).

En revanche un régime riche en fruits et légumes aurait un effet protecteur sur le cancer du col de l'utérus.

- les cofacteurs viraux

Les cofacteurs viraux sont en rapport avec l'infection à HPV et notamment les génotypes 16 et 18 avec une charge virale élevée.

Les facteurs endogènes :

Ils correspondent à certains facteurs génétiques en rapport notamment avec le groupe de gènes codant pour le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Certaines hormones endogènes (nombre de grossesses, statut ménopausique) sont également impliquées, de même que les capacités de réponse immunitaire propres à l'individu.

En revanche l'âge au premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels au cours de la vie, l'historique des IST et toute autre caractéristique de la vie sexuelle ne sont pas considérés comme des facteurs favorisant la persistance de l'infection HPV ou comme des cofacteurs de la carcinogénèse, mais plutôt comme des facteurs de risque de l'infection à HPV.

L'implication des papillomavirus dit à haut risque dans le cancer du col de l'utérus est attestée par la présence de l'ADN du HPV dans 99.7% de ces cancers, une quinzaine de sérotypes sont impliqués, très majoritairement les types 16 et 18, mais ce ne sont pas les seuls.

La figure 6 montre la prédominance des HPV 16 et 18, mais met en évidence l'implication d'autres sérotypes qui posent le problème de la couverture vaccinale par un vaccin anti-HPV 16 et 18 uniquement (figure 7).

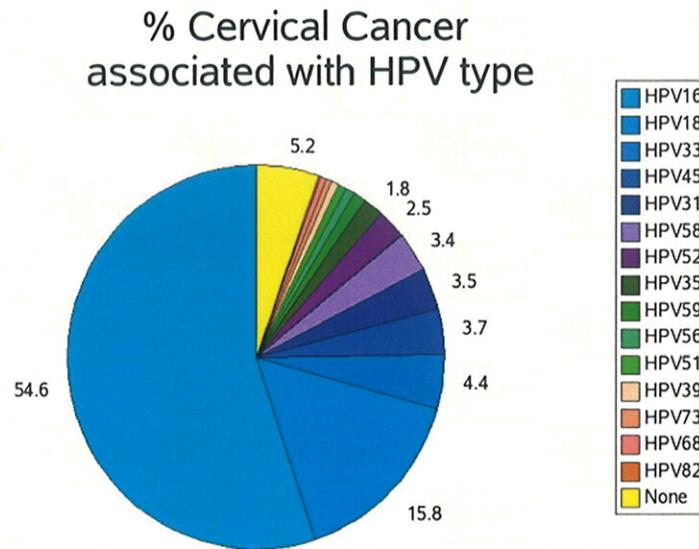


Figure 7 : répartition des divers sérotypes de HPV associés à un cancer du col de l'utérus sur le continent européen (http://accres.inrp.fr/accres/ressources/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/cancer_viro_induits/epidemiologie-de-linfection-par-hpv/donnees-epidemiologiques-sur-le-cancer-du-col-de-luterus).

Cette prévalence des sérotypes HPV 16 et 18 se retrouve sur tous les continents (figure 8)

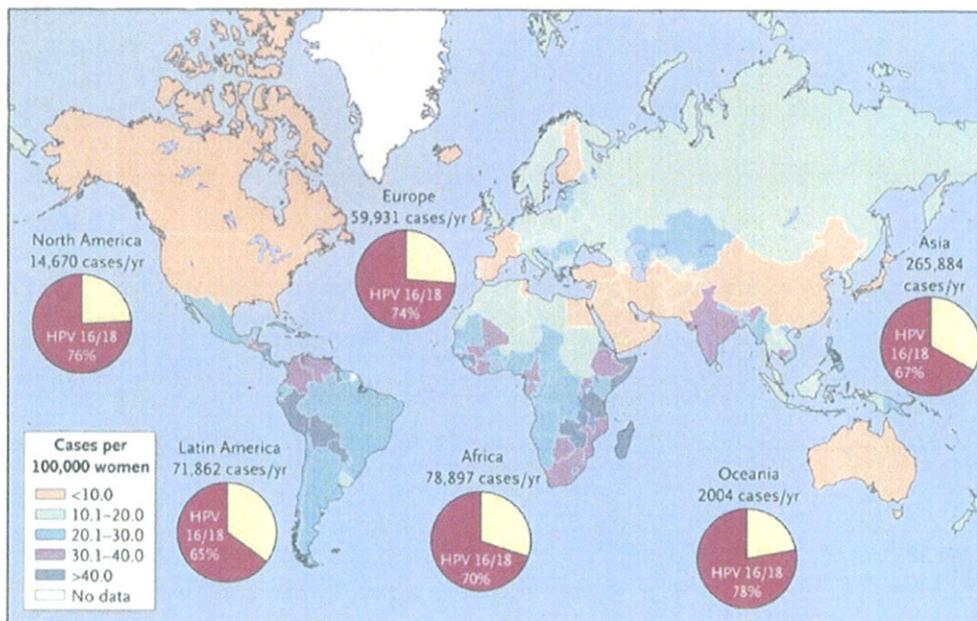


Figure 8 : répartition mondiale de l'implication des HPV 16 et 18 (http://accres.inrp.fr/accres/ressources/sante/epidemies-et-agents-infectieux/comprendre/cancer_viro_induits/epidemiologie-de-linfection-par-hpv/donnees-epidemiologiques-sur-le-cancer-du-col-de-luterus)

Le dépistage des anomalies cytologiques précancéreuses a conduit à une diminution importante de l'incidence du cancer du col, transformant le cancer du col de maladie mortelle en pathologie rare; mais la tentative d'étendre le dépistage aux pays en voie de développement a été un échec [51].

4- Le dépistage du cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est un candidat idéal pour le dépistage : il constitue notamment une menace évitable pour la santé publique, son histoire de la maladie est bien connue et passe par plusieurs phases précancéreuses dépistables. De plus il existe des tests de dépistage acceptables par la population et des tests diagnostiques ainsi que différentes stratégies de traitement possibles.

Le test de référence des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus repose sur un examen cytologique : le Frottis Cervico-Vaginal (FCV).

Il consiste à prélever des cellules du col de l'utérus puis à les étaler et les fixer sur une lame.

Les prélèvements sont ensuite interprétés dans une structure d'anatomo-pathologie, qui détermine le type et le degré de gravité de l'anomalie cytologique éventuelle. Ce test est difficilement réalisable dans les pays en voie de développement où les structures de dépistages sont inexistantes ou peu performantes ce qui explique que 2/3 de ces cancers sont observés dans ces pays.

En France, il est recommandé aux femmes de 25 à 65 ans d'effectuer un FCV tous les 3 ans après 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle. En cas de mise en évidence d'anomalie cytologique, il est nécessaire de réaliser des tests diagnostiques (FCV de contrôle, biopsie sous colposcopie, curetage de l'endocol, conisation diagnostique).

5- Les vaccins anti-papillomavirus prophylactiques

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France :

- un vaccin quadrivalent dirigé contre les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18 (Gardasil®, distribué par Sanofi-Pasteur MSD)

- un vaccin bivalent dirigé contre les génotypes 16 et 18 (Cervarix®, développé par Glaxo-Smith-Kline)

Administrés à une population de jeunes filles naïves concernant l'infection à HPV et avec une couverture vaccinale de 100%, ils pourraient théoriquement prévenir un peu plus de 70% des cancers du col utérin qui ne sont actuellement pas évités par le dépistage par FCV (et plus de 90% des condylomes acuminés pour le Gardasil®). En revanche dans la population générale contenant des individus déjà infectés, l'efficacité vaccinale est nettement moindre.

Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande, dans l'état actuel des connaissances, d'utiliser préférentiellement le vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent chez les jeunes filles de 14 ans avec rattrapage possible chez celles de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapport sexuel ou, au plus tard, dans l'année suivant les premiers rapports sexuels.

C- Anatomopathologie

1- Les lésions précancéreuses

Le carcinome invasif du col utérin est précédé par une série de modifications intra-épithéliales constituant les lésions précancéreuses [27].

On estime qu'une lésion passe d'un stade intra-épithélial à un stade invasif en 10 ans environ.

Les lésions précancéreuses intra-épithéliales sont appelées lésions intra-épithéliales de bas ou de haut grade, dysplasies ou néoplasies intra-épithéliales (CIN : *Cervical Intra epithelial Neoplasia*).

Ces lésions débutent le plus souvent au niveau de la zone de jonction et s'étendent vers l'endo et l'exocol. Elles se caractérisent par une désorganisation de l'architecture épithéliale avec perte de la maturation et de la stratification normales. On retrouve des atypies cytonucléaires caractérisant la transformation cancéreuse mais sans atteinte de la membrane basale.

La classification histologique des CIN est fonction de la hauteur de l'épithélium impliquée par ces différentes anomalies :

- CIN 1 (dysplasie légère) : modifications ne dépassant pas le 1/3 inférieur de l'épithélium
- CIN 2 (dysplasie modérée) : modifications ne dépassant pas le 1/3 moyen.
- CIN 3 (dysplasie sévère) : modifications atteignant toute la hauteur de l'épithélium, on parle alors de carcinome in-situ [27].

2- Les carcinomes micro-invasifs

Le concept de carcinome micro-invasif repose sur la possibilité d'individualiser une lésion infiltrante dont le potentiel métastatique serait quasi nul et sans influence sur la survie. Le traitement d'une telle lésion se rapproche de celui d'un carcinome in-situ et diffère radicalement de celui des autres carcinomes infiltrants.

Le carcinome micro-invasif se définit par une infiltration du chorion ne dépassant pas 3 mm à partir de la membrane basale sans invasion vasculaire ou lymphatique déterminée par un examen anatomopathologique complet de la lésion sur une pièce de conisation ou d'hystérectomie.

Il ne peut être défini clairement par les classifications TNM ou FIGO, et se rapproche de la catégorie T1a1 qui peut cependant dépasser 7mm et présenter une invasion vasculaire.

3- Les carcinomes épidermoïdes

Ils sont les plus fréquents mais leur part tend à diminuer du fait du dépistage cytologique systématique dans les pays industrialisés. Classiquement le pic de fréquence est observé chez les femmes âgées mais on observe une augmentation de fréquence chez les femmes jeunes (50% des cas avant 50 ans, 25% avant 35 ans).

Les lésions débutantes se présentent macroscopiquement sous forme d'une induration focale, d'une lésion ulcérée ou en relief, et par la suite deviennent exophytiques ou endophytiques. Une lésion à développement endophytique peut être quasi inapparente même si largement évoluée. Microscopiquement, ce carcinome tend à reproduire un épithélium malpighien et on distingue dans la forme classique les différents épithéliums selon la taille des cellules et la présence ou non d'une kératinisation.

En dehors de la forme classique, on décrit des carcinomes épidermoïdes verruqueux, condylomateux, papillaires et *lymphoepithelioma-like*.

4- Les adénocarcinomes

Ils représentent 5 à 25% des carcinomes du col de l'utérus.

On observe actuellement une augmentation de leur fréquence tant absolue que relative, notamment chez les femmes de moins de 35 ans, même s'ils touchent des patientes classiquement plus âgées.

Sur le plan macroscopique, 50% des lésions apparaissent polypoïdes, exophytiques ou papillaires. Dans 15% des cas, le col est augmenté de volume ou ulcéré et dans 15% des cas il n'existe pas de lésion visible.

Sur le plan microscopique, on distingue en dehors des adénocarcinomes purs (mucineux) :

- les adénocarcinomes endométriodes (difficiles à distinguer des adénocarcinomes de l'endomètre)
- les adénocarcinomes à cellules claires (exposition au Distilbène)
- les adénocarcinomes séreux (végétations papillaires)
- les adénocarcinomes mésonéphriques (exceptionnels)
- les adénocarcinomes villoglandulaires

5- Les autres types de tumeurs épithéliales

Les carcinomes adéno-squameux :

Il s'agit de tumeurs associant un contingent d'adénocarcinome et un contingent de carcinome épidermoïde, le plus souvent peu différenciés, s'observant principalement pendant la grossesse. Le pronostic global est plus péjoratif que celui des formes fixes de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome.

Les carcinomes à cellules vitreuses :

Il s'agit d'une variante d'adénocarcinome peu différencié ou de carcinome adénosquameux, survenant chez des femmes de 40 ans en moyenne, parfois au cours de la grossesse.

Le pronostic est également plus mauvais que dans les formes classiques.

Les carcinomes adénoïdes kystiques et basaux :

Ces tumeurs s'observent chez des patientes plus âgées.

Les formes kystiques sont radio-résistantes et peuvent donner des métastases à distance.

Les formes basales sont le plus souvent limitées à la région cervicale, ne donnant pas d'évolution métastatique.

Les tumeurs carcinoïdes, les carcinomes à petites cellules, et les carcinomes indifférenciés :

Les tumeurs carcinoïdes présentent tout un spectre de différenciation, les mieux différenciées se rapprochant des tumeurs carcinoïdes atypiques.

Les carcinomes à petites cellules se rapprochent des carcinomes bronchiques et peuvent être associés à l'HPV [27].

D- Circonstance de découverte et histoire naturelle du cancer du col de l'utérus.

1- Histoire naturelle de la maladie

Les carcinomes épidermoïdes du col naissent avant tout de la zone de jonction. Leur évolution reste longtemps loco-régionale.

Les carcinomes épidermoïdes représentent environ 80 à 90 % des lésions invasives. Son histoire naturelle suit un modèle linéaire : néoplasie cervicale intra-épithéliale (CIN), carcinome in situ (CIS) avec membrane basale intègre, carcinome micro-invasif avec passage des cellules cancéreuses dans le stroma sous-jacent et carcinome invasif.

L'extension locale se fait en profondeur dans l'endocol, vers les culs de sac vaginaux puis le vagin, surtout latéralement vers les paramètres, en avant vers la vessie, et plus tardivement en arrière vers le rectum. Lorsque l'infiltration paramétriale est importante, elle comprime les uretères induisant une hydronéphrose.

L'essaimage ganglionnaire est précoce, car c'est un cancer lymphophile, les vaisseaux lymphatiques étant présents à moins de 3 mm de la membrane basale épithéliale. Le drainage

lymphatique du col se fait via les collecteurs paramétriaux vers les ganglions iliaques externes considérés comme les « sentinelles » du cancer du col. L'extension se fait ensuite vers les chaînes iliaques communes puis lombo-aortiques et en dernier lieu au niveau des régions sus-claviculaire et médiastinale. Le risque de présenter une métastase ganglionnaire lombo-aortique en l'absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne est de l'ordre de 3%.

L'extension métastatique par voie hématogène se fait en général après l'extension lymphatique. Elle touche essentiellement le foie et les poumons, et de manière moins fréquente les os. Elle est tardive et rare [28].

2- Circonstances de découverte

L'âge moyen du diagnostic est de 54 ans.

Les lésions non invasives sont asymptomatiques et détectées lors du dépistage systématique.

Les lésions invasives sont généralement révélées par des métrorragies provoquées par les rapports sexuels ou les toilettes, et plus rarement par des leucorrhées associées à du sang.

La constatation de douleurs pelviennes, de signes digestifs ou urinaires, signe une extension locale déjà avancée [28].

E- Classification

Plusieurs classifications des cancers du col utérin ont été proposées :

- Classification de la Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens (FIGO),
- Classification TNM,
- Classification du *MD Anderson Cancer Center*,
- Classification de l'Institut Gustave Roussy.

Ces classifications reposent sur l'extension de la tumeur. La plus largement utilisée est celle de la FIGO [22]. Traditionnellement la littérature internationale fait référence aux stades débutants (IA et IB) et aux stades avancés (II, III, IV) des cancers du col utérin. Cette stadification est réalisée de manière clinique et radiologique (IRM). Les autres examens para cliniques qui peuvent contribuer à définir le stade sont la cystoscopie, la rectoscopie, et l'analyse anatomopathologique d'une pièce de conisation.

Classification FIGO [51]

| | |
|-------------------------|--|
| <u>Stade I</u> | Le carcinome est strictement limité au col utérin |
| <i><u>Stade IA</u></i> | Carcinome cervical micro invasif préclinique, uniquement diagnostiqué à l'examen microscopique |
| Stade IA1 | Extension en surface ≤ 7 mm et en profondeur ≤ 3 mm |
| Stade IA2 | Extension en surface ≤ 7 mm et en profondeur ≤ 5 mm |
| <i><u>Stade IB</u></i> | Lésion de taille supérieure au stade IA2, qu'elle soit diagnostiquée macroscopiquement ou non |
| Stade IB1 | Diamètre maximum de la lésion ≤ 4 cm |
| Stade IB2 | Diamètre maximum de la lésion > 4 cm |
| <u>Stade II</u> | Le carcinome s'étend au delà du col utérin sans atteindre la paroi pelvienne Le carcinome s'étend au vagin sans en atteindre le 1/3 inférieur |
| Stade IIA | Pas d'évidence d'envahissement paramétrial |
| Stade IIB | Envahissement paramétrial |
| <u>Stade III</u> | Le carcinome s'étend jusqu'à la paroi pelvienne Le carcinome s'étend jusqu'au 1/3 inférieur du vagin |
| Stade IIIA | Extension vaginale sans extension jusqu'à la paroi pelvienne |
| Stade IIIB | Extension à la paroi pelvienne ; Hydronéphrose |
| <u>Stade IV</u> | Le carcinome s'étend au delà du petit bassin |
| Stade IVA | Le carcinome envahit la muqueuse de la vessie ou du rectum |
| Stade IVB | Métastases à distance |

F- Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique doit être fait de façon multidisciplinaire, incluant au minimum un chirurgien spécialisé et un radiothérapeute quel que soit le stade initial.

1- Évaluation de l'état général

- âge
- grade OMS
- recherche d'une anémie

2- Bilan d'extension clinique

Examen clinique général (recherche d'argument en faveur de localisations secondaires)

Examen gynécologique au mieux avec exploration bidigitale sous AG (Option) permettant d'apprécier :

- par le Toucher Vaginal (TV) : la lésion cervicale et les culs de sac vaginaux
- par le Toucher Rectal (TR) : l'infiltration des paramètres
- par le toucher combiné : l'extension latérale le long des ligaments utéro-sacrés

3- Bilan biologique

Bilan préopératoire, hématologique, tests hépatiques et rénaux, marqueur tumoral (valeur de référence pré-thérapeutique) : le SCC dans le cas d'un carcinome épidermoïde

4- Bilan d'extension para-clinique : place de l'imagerie conventionnelle

D'après le référentiel de la société française d'oncologie gynécologique (SFOG) [90], il est recommandé de pratiquer une IRM pelvienne permettant de caractériser :

- la taille et l'extension tumorales (utérine et extra-utérine)
- l'atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique

- et une éventuelle dilatation urétérale

L'exploration abdominale peut être réalisée par une IRM ou une Tomodensitométrie.

a- L'IRM [30].

- Aspect du cancer du col en IRM :

En séquences T1, les lésions présentent un signal spontané identique à celui de l'ensemble de l'utérus modérément rehaussé après injection de Gadolinium, proche de celui du stroma cervical.

En étude dynamique, elles se rehaussent précocement par rapport aux tissus avoisinants.

En séquences T2, les lésions apparaissent en hypersignal interrompant le bas signal physiologique du col utérin.

A noter que l'IRM surestime le volume lésionnel suite à l'œdème péri-lésionnel indissociable de la tumeur en T2.

- Evaluation de l'extension aux paramètres

L'atteinte paramétriale est certaine quand le signal tumoral est directement visualisé au sein du paramètre. Elle peut être évoquée en cas d'infiltration du stroma cervical au delà du cintre fibreux intermédiaire même en l'absence d'invasion macroscopique et ce d'autant plus que l'infiltration apparaît complète et que la tumeur est de grande taille.

Si l'infiltration est complète pour une tumeur de plus de 3 cm, la probabilité d'invasion paramétriale est de plus de 90% .

- Evaluation de l'extension aux organes de voisinage

L'étude en séquences T2 et T1 avec injection de Gadolinium permet une bonne appréciation de l'extension vaginale, vésicale, myométriale et rectale.

L'hyposignal T2 de la paroi est remplacé par l'hypersignal de la tumeur.

La paroi se rehausse exactement comme la tumeur après injection de gadolinium en pondération T1.

Pour le rectum et la vessie, le plan de clivage graisseux séparant la tumeur de la paroi disparaît.

- Evaluation de l'extension ganglionnaire

Le diagnostic positif d'adénopathies pelviennes peut être posé devant :

- un ganglion de forme ovale présentant un grand axe $\geq 10\text{mm}$
- un ganglion de forme arrondie présentant un diamètre $\geq 8\text{mm}$.

b- La TDM abdomino-pelvien.

- Aspect du cancer du col en TDM :

Les tumeurs du col utérin ne sont pas toujours visibles compte-tenu de la faible différence de densité entre le stroma cervical et la lésion.

- Evaluation de l'extension aux paramètres

L'envahissement proximal se traduit par des contours cervicaux mal définis.

L'envahissement distal peut se traduire par une masse faisant saillie dans les paramètres ou un comblement de la graisse péri-urétérale.

On recherchera par ailleurs une dilatation pyélo-calicielle.

- Evaluation de l'extension aux organes de voisinage

On recherchera des épaissements pariétaux ou une perte du liseré graisseux péri-rectal ou périvésical.

- Evaluation de l'extension ganglionnaire

Les ganglions dont le petit axe est inférieur à 10mm sont considérés comme normaux.

- Recherche d'une atteinte hépatique métastatique

c- L'échographie trans-pariétale et endo-vaginale.

Elle permet les mêmes explorations que la TDM mais est moins sensible.

Son avantage principal par rapport à la TDM réside dans l'absence d'irradiation pour le patient.

5- Bilan d'extension para clinique : place de la TEP/TDM

Les recommandations des sociétés savantes [105] tiennent maintenant compte de l'intérêt de la TEP dans la recherche d'évolutivité ganglionnaire initiale notamment à partir du stade IB1 [33] [34] où la TEP est indiquée en option dans le bilan pré thérapeutique initial afin de préciser l'existence d'éventuelles métastases ganglionnaires.

G- Facteurs pronostiques et évolution

1- Les facteurs pronostiques

- Le stade FIGO [86]

Il a été démontré que plus le stade clinique était avancé plus le taux d'échecs après traitement initial augmentait.

Le taux de récurrences pelviennes après irradiation seule passe ainsi de 9,6% au stade IB à 41% au stade III, et dans le cas de la chirurgie suivie ou non d'une irradiation de 10% au stade IB à 20% au stade IIA.

Il s'agit d'un facteur de pronostic indépendant quant à la survie avec des taux de survie à 5 ans de 85% pour les stades IB contre 0 à 20% pour les stades IVA.

- Le volume de la tumeur

Le volume tumoral présente un impact pronostic indépendant quelque soit le stade FIGO de la lésion avec un seuil péjoratif de 4cm³ d'après Perez [86].

Il est lié à la survie spécifique, à la survie sans récurrence, à la survenue de récurrences et à celle de métastases à distance.

- Le type histologique et le degré de différenciation

Il n'existe pas de consensus quant à une propension accrue à la récurrence des adénocarcinomes par rapport aux carcinomes épidermoïdes du col de l'utérus d'après Shingleton et al., [100]

bien que certaines études basées sur de plus petites séries, comme celle de Takeda et al. [106], tendent à le prouver.

Le taux de récurrence de certains des types histologiques les plus rares, tels que les carcinomes à cellules claires et à petites cellules, est plus élevé mais ne constitue qu'une faible proportion de tous les cancers. Les tumeurs peu différenciées sont considérées à risque accru de récurrence [121]

- L'envahissement ganglionnaire

Il s'agit d'un facteur pronostique indépendant influant sur la fréquence et la précocité de la récurrence [33] [34] [36] [37].

La Survie Sans Récurrence (SSR) est réduite en cas d'invasion ganglionnaire [49] et notamment si le nombre de ganglions envahis est élevé et leur taille importante, si l'atteinte est bilatérale, et si elle inclut les ganglions lombo-aortiques [99] [106].

La survie à 5 ans tous stades confondus est de 89% en l'absence d'atteinte ganglionnaire contre 55% en cas d'atteinte [38].

2- Surveillance des patientes et diagnostic de récurrence

a- La récurrence

On définit la récurrence comme une nouvelle manifestation d'une maladie traitée et considérée comme en rémission complète après un intervalle libre prolongé, à la différence de la rechute (nouvelle évolution de la maladie qui avait été traitée assez tôt après l'évolution initiale). Au minimum 3 mois doivent s'écouler entre la fin du traitement initial et l'apparition d'une nouvelle masse pour parler de récurrence.

On estime qu'environ un tiers des patientes atteintes de cancer du col invasif présenteront une récurrence de leur maladie après traitement curatif initial. Cette récurrence est précoce, 75 à 80% des récurrences étant diagnostiquées dans les 2 ans suivants le traitement initial dont 55 à 65% au cours de la première année. Seul 10% des récurrences surviennent après un délai de 5 ans. Les facteurs de risque de récurrence et de décès sont confondus.

b- La surveillance

Compte-tenu de la précocité des récurrences, la surveillance se doit d'être fréquente.

La SFOG recommande une visite de surveillance tous les 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans et enfin une visite annuelle. La visite de surveillance comporte un examen clinique général à la recherche de localisations secondaires et un examen gynécologique à la recherche d'une récurrence locale.

La présence des trois signes suivants, de mauvais pronostic, suggère fortement une récurrence : perte de poids, œdème des membres inférieurs, et douleur pelvienne.

Les saignements vaginaux, les pertes séro-sanglantes, ainsi que l'obstruction urétérale orientent plus particulièrement vers une récurrence pelvienne.

La réalisation d'examens d'imagerie n'est indiquée qu'en cas de signe d'appel.

Le dosage du SCC (Squamous Cell Carcinoma) est une option en cas d'élévation initiale dans le seul cas du carcinome épidermoïde [29].

H- Traitement

1- Méthodes de traitement du cancer du col de l'utérus [28] [34].

a- La chirurgie

Les techniques chirurgicales se complexifient en fonction du stade d'évolution du cancer.

La conisation correspond à l'ablation d'une partie du col au bistouri, au laser et le plus souvent à l'anse diathermique.

La cervicectomie élargie permet de conserver la fécondité.

L'hystérectomie totale avec ablation d'une collerette vaginale n'a que peu d'indications.

La colpohystérectomie élargie avec cellulolymphadénectomie (CHEL) représente l'intervention de référence pour le traitement du cancer du col. On distingue 5 classes de CHEL selon la radicalité de l'exérèse des paramètres. Elle peut être pratiquée par voie vaginale ou, plus fréquemment, par voie laparoscopique ; par ailleurs la voie coelioscopique est en cours de validation.

On associe systématiquement à la CHEL un curage pelvien prélevant les relais iliaques externes et primitifs ainsi que les ganglions du promontoire.

Le curage pelvien pourra être complété par un curage lombo-aortique.

b- La radiothérapie

On associe couramment une irradiation externe par des photons à haute énergie (comprise entre 10 et 25 MV) et une curiethérapie apportant un surdosage focal sur le lit tumoral ou la cicatrice vaginale.

La radiothérapie externe (sources scellées) fait appel à des accélérateurs d'électrons permettant de délivrer de hautes énergies sur le pelvis dans son ensemble, l'utérus, les paramètres, les ganglions pelviens et éventuellement lombo-aortiques.

La dose délivrée dans le volume tumoral est de 45 à 50 Gy en 4 à 5 semaines, à raison de 5 séances hebdomadaires de 1,8 Gy, avec éventuellement un complément de 20 à 25 Gy sur la tumeur, les paramètres ou les chaînes ganglionnaires selon le stade TNM.

La curiethérapie (sources non scellées) utilise généralement le césium 137 appliqué par appareil moulé ou l'iridium 137 implanté directement dans le tissu tumoral.

Elle permet de traiter le col (ou la cicatrice vaginale) et les paramètres.

c- La chimiothérapie

Elle permet d'améliorer le contrôle loco-régional en facilitant la chirurgie et/ou la radiothérapie, et d'agir sur la maladie micro-métastatique afin d'améliorer la survie et de prévenir les récives.

Elle fait appel essentiellement aux sels de platine (cisplatine et carboplatine) plus ou moins associés au 5-Fluoro-Uracile.

2- Les indications thérapeutiques

Le schéma thérapeutique dépend du stade FIGO, du bilan d'extension loco-régional et du statut ganglionnaire. Le choix de la stratégie thérapeutique est le fruit d'une concertation pluri-disciplinaire [34].

Stade I

Le diagnostic nécessite une conisation :

- En présence d'embolies : voir stade IA2
- En l'absence d'embolie :
 - si exérèse en tissu sain, surveillance
 - si exérèse non saine, seconde conisation ou hystérectomie complète simple (option)

Stade IA2-IB1 sans atteinte ganglionnaire à l'imagerie

5 options sont possibles : les 3 premières concernent la prise en charge globale ; les 2 dernières correspondent aux traitements conservateurs de l'utérus et/ou des ovaires.

Option 1 : lymphadénectomie pelvienne coelioscopique première.

- si pN+ :

Pas de chirurgie, radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie utéro-vaginale étendue des champs d'irradiation fonction de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique. Hystérectomie complémentaire en cas de tumeur résiduelle après irradiation.

- si pN-: (options)

Colpohystérectomie élargie aux paracervix proximaux (stade IA2)

Curiothérapie utéro-vaginale suivie d'hystérectomie extrafasciale ou élargie proximale (indication préférentielle pour les tumeurs de plus de 2 cm ou de moins de 2 cm avec embolies péri-tumoraux) (options).

Option 2 : curiethérapie première suivie d'une colpo-hystérectomie avec lymphadénectomie pelvienne

- si pN+ :

Radiochimiothérapie concomitante avec étendue des champs d'irradiation en fonction de l'atteinte ganglionnaire iliaque commune et /ou aortique infra-rénale

- si pN-:

Pas de traitement complémentaire.

Option 3 : Irradiation externe exclusive et curiethérapie

Option 4 : Traitement chirurgical conservateur possible des ovaires et de l'utérus pour les stades précoces chez les patientes jeunes si :

- Conisation pré-thérapeutique et,
- âge compatible avec une grossesse, désir de grossesse et,
- taille tumorale inférieure à 2 cm et,
- absence d'embol et,
- pN- pelvien et,
- marge endocervicale \geq 8mm

Option 5 : Traitement chirurgical conservateur des ovaires, s'il s'agit d'un cancer épidermoïde de plus grande taille tumorale inférieure à 2cm, pN- pelvien, et âge inférieur à 40 ans.

Stade IA2-IB1 N(1) à l'imagerie

L'atteinte ganglionnaire doit être prouvée histologiquement ou par la cytologie.

Radio-chimiothérapie concomitante et curiethérapie, extension du champ d'irradiation à la région latéro-aortique en cas d'adénopathies aortiques ou iliaque commune à l'imagerie.

Stade IB2, IIA-IIB, III, IVA

Le traitement de référence est la radio-chimiothérapie concomitante.

Radio-chimiothérapie concomitante pelvienne et curiethérapie utéro-vaginale dont l'irradiation est étendue en cas d'adénopathies aortiques ou iliaques communes à l'imagerie conventionnelle, la TEP ou la lymphadénectomie.

Option : Lymphadénectomie iliaque commune et aortique endoscopique première sauf en cas d'adénopathies caractérisées à l'imagerie.

Option : Chirurgie de clôture optionnelle (hystérectomie élargie et lymphadénectomie pelvienne ou exentération) en cas de reliquat tumoral opérable et sans extension extra pelvienne.

Option : Si adénopathie pelvienne (plus de 2 cm), chirurgie d'exérèse des adénopathies de débarras ou surdosage par radiothérapie

Stade IVB ou carcinose péritonéale

Chimiothérapie et/ou radiothérapie palliative

Récidives

En cas de récurrence loco-régionale centrale, discuter une exentération pelvienne si le PET scanner récent ne montre pas de lésion secondaire.

En cas de carcinose péritonéale ou de récurrence à distance ou loco-régionale latérale fixée, discuter une chimiothérapie et éventuellement une radiothérapie.

II- La tomoscintigraphie par émission de positons

La tomographie par émission de positons est une technique d'imagerie fonctionnelle permettant d'évaluer la distribution dans l'organisme d'une molécule marquée par un émetteur de positons [31].

Le radiopharmaceutique utilisé couramment en cancérologie est le fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 (¹⁸F-FDG).

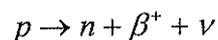
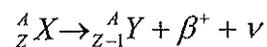
L'usage en cancérologie de cet analogue du glucose repose sur les particularités du métabolisme glucidique dans les cellules tumorales.

A- Principes physiques

1- Les émetteurs de positons

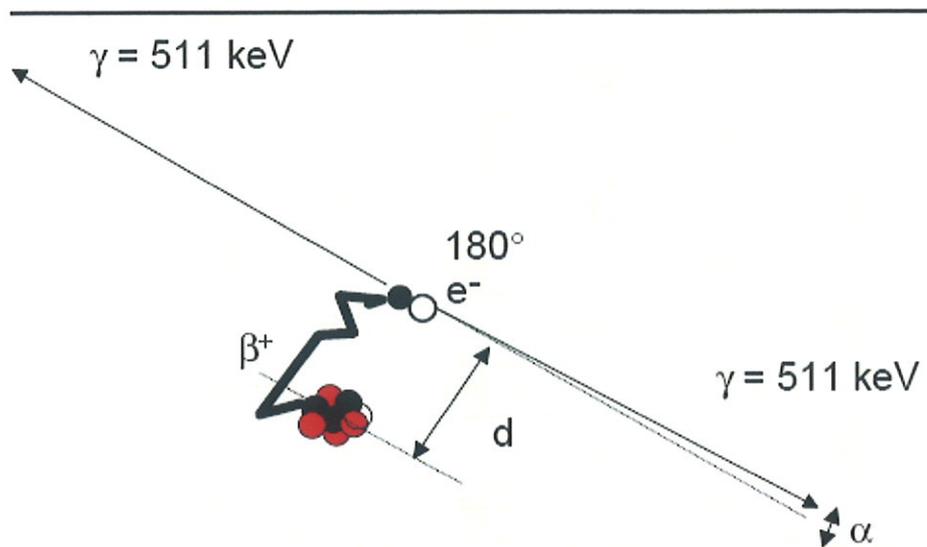
Il s'agit d'isotopes radioactifs (¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F) caractérisés par un excès de charges positives dans leur noyau. Pour revenir à un état stable, ils se désintègrent soit par une émission de positons (β^+), soit par une capture électronique lorsque la transition le permet.

Lors d'une émission β^+ , on assiste à la transformation d'un proton en neutron conduisant à l'émission d'un positon β et d'un neutrino ν selon les équations suivantes :



Une fois émis, le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus, durant lesquels il perd toute son énergie cinétique.

Quand le positon est pratiquement arrêté, 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 en coïncidence (*figure 9*).



1 Désintégration du positon et réaction d'annihilation. Une fois émis, le positon (+) parcourt quelques millimètres (d) dans les tissus, durant lesquels il perd toute son énergie cinétique. Quand le positon est pratiquement au repos, il interagit avec un électron (e^-) du milieu, suivant une réaction d'annihilation au cours de laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma γ de 511 keV, émis dans des directions opposées.

Figure 9 : Réaction d'annihilation du positon accompagnée de l'émission de 2 photons en coïncidence.

Le principe de base de la TEP consiste à détecter les deux photons de 511 keV pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation.

Le lieu d'émission du positon et le point d'annihilation ne sont pas confondus : la distance moyenne d qui les sépare est appelée libre parcours moyen des positons, elle est déterminée par l'énergie d'émission des positons, et limite la résolution spatiale qui peut être obtenue.

Une autre limite intrinsèque en terme de résolution spatiale réside dans la non-colinéarité des deux photons de 511 keV, résultant de l'annihilation d'un positon n'ayant pas intégralement perdu son énergie. Ce défaut de colinéarité α peut être de l'ordre de $0,5^\circ$.

Le tableau suivant donne les caractéristiques physiques des principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP.

| Radioélément | ^{11}C | ^{13}N | ^{15}O | ^{18}F |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Période (en mn) | 20 | 10 | 2 | 110 |
| Libre parcours moyen dans l'eau (en mm) | 1,1 | 1,5 | 2,7 | 0,6 |

2- La détection en coïncidence

Environ 40% des photons de 511 keV s'échappent du corps sans interagir et sont détectés par les dispositifs situés autour du patient.

La détection simultanée, ou en coïncidence, par deux détecteurs indépendants de deux photons indique qu'ils proviennent d'une annihilation qui s'est produite à l'intérieur du volume défini par l'ensemble des lignes droites reliant les deux détecteurs. On réalise ainsi une collimation électronique, différent ainsi de la tomographie d'émission monophotonique (SPECT) où la provenance d'un photon est déterminé par des collimateurs physiques.

L'électronique de détection (circuit de coïncidence) est basée sur deux critères :

- une fenêtre temporelle de l'ordre de 6 à 15 ns
- une fenêtre en énergie

Ce système mesure les coïncidences vraies correspondant à la détection de deux photons de 511 keV provenant d'une même annihilation.

En raison des imperfections de l'appareil de mesure en résolution en énergie et en résolution temporelle, le circuit de coïncidence enregistre de nombreux événements parasites qui engendrent du bruit de mesure.

Les autres types de coïncidences détectées sont :

- les coïncidences diffusées, où le photon incident est accepté malgré une diffusion Compton (Interaction du photon avec un électron du milieu entraînant la production d'un électron Compton et une perte d'énergie accompagnée d'une déviation de sa trajectoire initiale pour le photon). Le taux de coïncidences diffusées diminue lorsque le détecteur a une bonne résolution en énergie (fenêtre en énergie étroite).
- Les coïncidences aléatoires correspondent à la détection par deux détecteurs élémentaires de deux photons γ de 511 keV provenant de deux annihilations distinctes. Le taux de coïncidences aléatoires diminue lorsque le détecteur a une bonne résolution temporelle (fenêtre temporelle étroite).

3- Description d'un tomographe

Il est constitué d'une couronne de détecteurs répartis en anneau autour du patient.

Chaque détecteur élémentaire est constitué d'un cristal scintillateur et d'un photomultiplicateur. Le circuit électronique ou circuit de coïncidence permet de déterminer au moyen de deux détecteurs élémentaires la projection du lieu d'annihilation.

Le circuit électronique de positionnement disposé en aval des détecteurs permet de localiser l'interaction de chaque photon γ dans un scintillateur. L'information mesurée est alors positionnée dans une matrice, qui contient l'ensemble des éléments de projection d'une coupe de l'objet. Les images sont obtenues par reconstruction tomographique.

4- Les détecteurs

Chaque détecteur élémentaire a pour rôle d'arrêter le rayonnement, de déterminer l'énergie du photon incident et l'instant où il a été détecté. Les détecteurs TEP sont constitués selon le même principe que les détecteurs de la gamma-caméra d'Anger pour la détection de l'émission monophotonique. Les détecteurs sont constitués d'un ou plusieurs cristaux scintillateurs, couplés à un ou plusieurs tubes photomultiplicateurs (PM).

Tout photon entrant dans la chaîne de détection est analysé individuellement. Il interagit avec les électrons du cristal en cédant son énergie, soit en totalité par effet photoélectrique, soit en partie par effet Compton.

Ces derniers vont exciter d'autres électrons du réseau cristallin, et générer des mécanismes de scintillation. L'énergie lumineuse ainsi créée est proportionnelle à celle déposée dans le cristal. Elle est ensuite dirigée vers la photocathode du PM à travers un guide de lumière.

Le rôle de la photocathode est de convertir l'énergie lumineuse en électrons. Ces derniers sont accélérés et focalisés sur la première dynode, où le nombre d'électrons est multiplié par le facteur d'émission secondaire. Ce mécanisme se répète à l'identique sur les dynodes successives. Le signal en sortie de PM correspond à une énergie électrique mesurable, dont l'intégrale temporelle est proportionnelle à l'énergie du photon déposée dans le cristal.

La durée d'intégration dépend de la vitesse de décroissance lumineuse au sein du cristal.

Cette durée, ou temps mort, correspond au temps pendant lequel le détecteur élémentaire est dans l'impossibilité de mesurer un nouvel événement.

Ce phénomène est responsable d'une perte de sensibilité pour des taux de comptage élevé.

Les détecteurs les plus couramment utilisés en TEP sont composés de cristaux scintillants inorganiques couplés à des photomultiplicateurs.

Le cristal scintillant idéal permet d'obtenir une bonne résolution spatiale et une bonne efficacité de détection.

Actuellement l'orthosilicate de lutétium (LSO) possède les propriétés idéales pour une bonne résolution et une bonne sensibilité. Il remplace avantageusement le germanate de bismuth (BGO) et surtout l'iodure de sodium dopé au thallium (NaI(Th)).

5- Mode d'acquisition et reconstruction tomographique

Le mode d'acquisition actuellement utilisé en TEP est le mode tridimensionnel (3D).

Le mode 3D n'utilise pas une collimation physique mais électronique. Les données mesurées correspondent à la projection des lieux d'annihilations survenant au sein de l'objet étudié. Une étape de reconstruction tomographique est nécessaire pour déterminer l'objet à partir de ses projections acquises. Tous les éléments de projection d'une coupe de l'objet sont rangés dans une matrice appelée sinogramme. La reconstruction tomographique consiste à calculer la distribution de la radioactivité au sein du plan de coupe en utilisant l'ensemble des informations rangées dans le sinogramme.

La reconstruction tomographique peut se faire par rétroprojection filtrée ou par reconstruction itérative. La méthode la plus utilisée en TEP est la reconstruction itérative de type OSEM (*Ordered Subset Expectation Maximization*), combinée à un algorithme de réarrangement qui permet d'implémenter à la reconstruction différents paramètres de correction des images reconstruites notamment la correction d'atténuation.

6- La correction d'atténuation

Une proportion importante des photons de 511 keV interagissent dans le milieu et perdent de l'énergie, c'est le phénomène d'atténuation. L'atténuation varie en fonction de la densité et de

l'épaisseur des milieux traversés, ainsi que de l'énergie des photons. Les images obtenues en TEP, en l'absence de correction d'atténuation, sous-évaluent les fixations profondes.

Pour corriger de l'atténuation, on réalise une mesure de transmission, grâce à une source externe, afin de connaître la distribution des coefficients d'atténuation au sein du patient.

Actuellement toutes les caméras utilisent un scanner à rayons X permettant d'obtenir une carte d'atténuation de très bonne résolution spatiale dans un temps très bref. Les photons X étant d'énergie plus faible que les photons γ de 511 KeV, une conversion est nécessaire.

7- La résolution spatiale du système

Elle dépend de plusieurs facteurs :

- des facteurs intrinsèques liés à l'émission β : le libre parcours du positon et le défaut de colinéarité. Cette limite en terme de résolution spatiale est de l'ordre du millimètre pour le ^{18}F .
- de la conception du tomographe (en particulier de la taille des détecteurs et de la géométrie de l'anneau)
- de l'échantillonnage des sinogrammes et des coupes reconstruites
- des méthodes de reconstruction et en particulier des filtres qui effectuent un compromis résolution-sensibilité.

Sur les tomographes à usage clinique, la résolution varie entre 5 et 6 mm.

8- Les systèmes hybrides TEP/TDM

Ils associent un scanner conventionnel à un tomographe à émission de positons.

Ces systèmes présentent de nombreux avantages :

- l'obtention d'une carte d'atténuation rapide
- la fusion des images tomодensitométriques et scintigraphiques permettant un repérage anatomique des foyers hypermétaboliques (dans le cas du FDG).

Ce procédé peut générer des artéfacts propres notamment en cas de changement de positionnement du patient entre les deux acquisitions (respiration, mouvements...).

9- La quantification

La valeur de fixation normalisée (SUV en anglais pour standardized uptake value) est l'index le plus communément utilisé pour caractériser la fixation du fluorodésoxyglucose (FDG) en tomographie par émission de positons. Cet index correspond à la fixation d'un traceur, normalisée par la dose injectée au patient rapportée à la masse du patient. Il a été utilisé dès 1941 [55] et fut alors désigné sous le nom d'absorption différentielle.

$$SUV = \frac{Fixation(Bq/mL)}{Activité(Bq)/Volume(mL)}$$

La SUV est donc une quantité sans dimension, dont l'usage fréquent est dû à la simplicité de sa méthode de calcul. Si le radiotracer se répartissait uniformément dans l'organisme, la SUV serait identique en tout point et égale à 1. Tout écart traduit une répartition différente du radiotracer dans le volume dans lequel il est distribué.

Cette normalisation n'est pas parfaite. Il existe de nombreux biais (mouvements du patient, anomalie de correction d'atténuation, protocole de mesure, temps après injection, taux de glycémie) [60]. La SUV ne représente donc qu'une approximation grossière du métabolisme du glucose. Cependant si l'on considère des données acquises systématiquement de la même façon, reconstruites avec le même protocole, et à partir desquelles la SUV est toujours estimée avec la même méthode, une partie de la variabilité des biais est contrôlée. Ainsi ces biais sont similaires dans des conditions relativement reproductibles et les mesures peuvent donc être fiables dans ces conditions normalisées [12].

B- Le Fluoro-Déoxy-D-Glucose marqué au Fluor 18 (^{18}F -FDG)

1- Synthèse du radiopharmaceutique

Le Fluor 18

C'est un isotope radioactif émetteur de positons appartenant à la famille des halogènes.

Sa production se fait dans un cyclotron médical par bombardement d'une cible définie (^{18}O par exemple) par des particules légères chargées électriquement et accélérées par le dispositif.

Sa demi-vie physique de 110 mn permet de l'utiliser sans cyclotron à demeure.

Le marquage

La synthèse du ^{18}F -FDG (*figure 10*) consiste à fixer l'ion fluorure $^{18}\text{F}^-$ en position 2 sur le déoxyglucose, par substitution électrophile ou nucléophile. Cette synthèse chimique est entièrement automatisée et dure environ 30 mn.

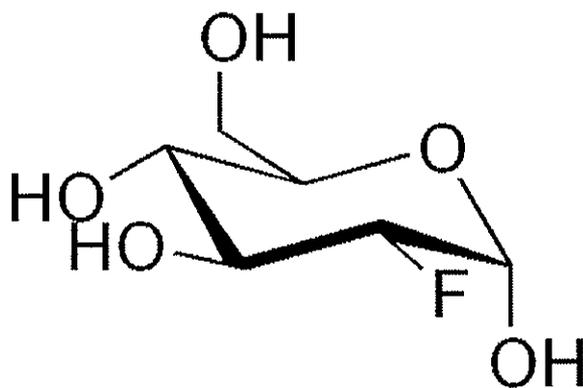


Figure 10 : formule chimique du ^{18}F -FDG

Le radiopharmaceutique in vivo

Le FDG est un analogue du 2-déoxy-D-glucose. Cette analogie lui permet de franchir la membrane cellulaire par les transporteurs membranaires du glucose (GLUT) dont il existe 5 types numérotés de 1 à 5. Dans la cellule, il subit une phosphorylation en position 6 par l'hexokinase aboutissant au fluorodéoxyglucose-6-phosphate (6-P-FDG). La molécule phosphorylée ne peut ressortir de la cellule, et du fait de l'altération du carbone en position 2 (absence de groupement OH), ne peut pas non plus subir les étapes suivantes de la glycolyse. De ce fait, le 6-P-FDG est piégé dans les cellules proportionnellement à son transport membranaire et à l'activité de l'hexokinase.

Le radiopharmaceutique dans les cellules tumorales

Le métabolisme glucidique est profondément perturbé dans les cellules tumorales, siège d'une augmentation de captation et d'une hyperconsommation de glucose.

Ces phénomènes font suite à des modifications quantitatives et qualitatives des enzymes de la glycolyse, et d'une synthèse accrue, par activation de la transcription, des transporteurs membranaires GLUT notamment de type 1. La captation du FDG par les cellules tumorales est corrélée à la prolifération tumorale, au nombre de cellules tumorales viables, au degré d'oxygénation cellulaire, au degré de vascularisation tumorale et à l'inflammation du stroma péri-tumorale. Cette captation n'est pas spécifique aux cellules tumorales et peut également se rencontrer dans les pathologies inflammatoires et infectieuses par accumulation notamment dans les macrophages.

La distribution normale du FDG

Le FDG s'accumule dans les tissus consommateurs de glucose (*figure 10*) comme le cortex cérébral, le foie et le myocarde.

L'élimination du FDG est essentiellement rénale avec 20% de l'activité injectée excrétée dans les urines dans les deux heures qui suivent l'injection.

La fixation du parenchyme rénal est faible, cependant du fait de l'élimination rénale, tout le système urinaire et surtout la vessie présentent une activité importante.

Le FDG se fixe également, plus faiblement, au niveau des muscles oculaires, du pharynx et de l'intestin.

Une fixation musculaire peut être notée en cas d'effort récent ou en cas de tension musculaire en cours d'examen.

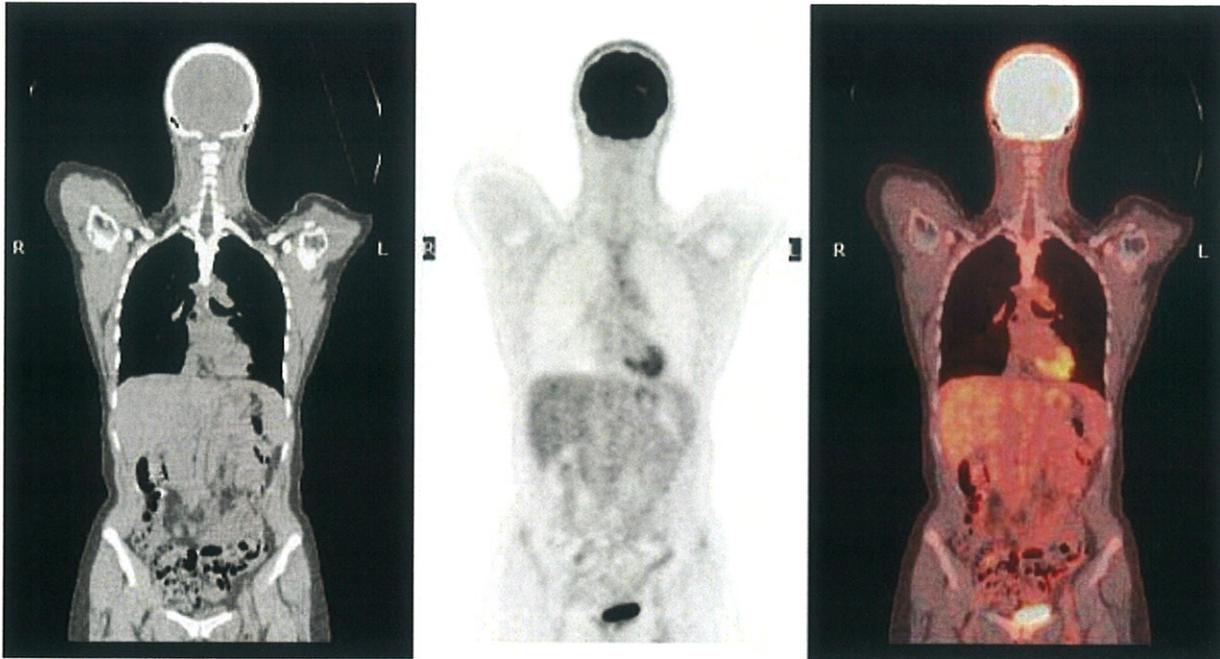


Figure 10 : Distribution physiologique du FDG sur un examen TEP/CT (de gauche à droite : TDM, TEP et examen fusionné).

Causes d'erreurs [6]

Les faux-négatifs :

La taille tumorale est un facteur clé de la sensibilité en TEP. Avec la plupart des appareils utilisés en routine clinique, la résolution spatiale est de 5 à 6 mm, permettant de visualiser aisément des tumeurs avides de FDG de plus de 1 cm mais les lésions de moins de 5 mm passent le plus souvent inaperçues.

A contrario une lésion apparaissant hypermétabolique et mesurant moins de 1 cm témoigne d'une agressivité tumorale.

L'environnement de la lésion peut faire passer à tort un hypermétabolisme pour physiologique, c'est le cas notamment à proximité du tractus urinaire, ce qui revêt une importance particulière dans l'exploration des organes pelviens dont le col utérin.

L'état physiologique du patient au moment de l'examen influe également sur la détectabilité des lésions.

L'hyperglycémie comme en phase postprandiale induit une compétition entre le glucose et le FDG pouvant diminuer la captation par les cellules tumorales.

L'hyperinsulinisme réactionnel induit par ailleurs la pénétration du FDG dans les cellules myocardiques et musculaires striées diminuant d'autant sa disponibilité pour les cellules tumorales.

Certains types histologiques de tumeurs sont moins avides de FDG et donc également sources de faux-négatifs :

- tumeurs mucineuses
- carcinomes hépato-cellulaires

Les faux-positifs

Un hypermétabolisme peut être dû à des circonstances physiologiques comme sur les tractus urinaire et digestif, les vaisseaux, la graisse brune mais aussi au niveau des ovaires en période ovulatoire ou de l'endomètre en période menstruelle.

En ce qui concerne le tractus urinaire, certains auteurs recommandent une diurèse forcée afin de minimiser les hypermétabolismes urétéraux [54] et une acquisition post-mictionnelle [103].

L'injection intraveineuse de produits de contraste constituerait une alternative afin de mieux délimiter les organes abdomino-pelviennes sur le TDM fusionné mais il n'existe pas encore de consensus quant à leur utilisation en routine clinique [10].

Un hypermétabolisme peut également être lié à des circonstances pathologiques mais non tumorales :

- pathologies infectieuses (pneumonie, aspergillose, tuberculose, abcès...)
- pathologies inflammatoires (sarcoïdose, asbestose, granulomatose...)
- modifications inflammatoires (post-radique, post-chirurgicale, symphyse pleurale, biopsie...)

2- Les indications du ^{18}F -FDG selon l'AMM

a- En oncologie

Le ^{18}F -FDG est indiqué comme examen d'imagerie diagnostique permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée.

Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

- indications diagnostiques
 - caractérisation d'un nodule pulmonaire isolé
 - recherche d'un cancer d'origine inconnue

- stadification
 - caractérisation d'une masse pancréatique
 - cancer des voies aéro-digestives supérieures y compris pour orienter les biopsies
 - cancer primitif du poumon
 - cancer du sein localement avancé
 - cancer de l'œsophage
 - cancer du pancréas
 - cancer colorectal, plus particulièrement pour les récives
 - lymphome malin
 - mélanome, Breslow > 1,5mm ou présence de métastases ganglionnaires lors du diagnostic initial

- suivi de la réponse thérapeutique
 - lymphome malin
 - cancers des voies aéro-digestives supérieures

- détection en cas de suspicion de récive
 - gliome de grade de malignité élevé (III ou IV)
 - cancer des voies aéro-digestives supérieures
 - cancer non-médullaire de la thyroïde : patient présentant une élévation du taux de thyroglobuline sérique avec scintigraphie à l'iode 131 normale
 - cancer primitif du poumon
 - cancer du sein

- cancer du pancréas
- cancer colo-rectal
- cancer de l'ovaire
- lymphome malin
- mélanome

b- En dehors de l'oncologie

- en cardiologie

Recherche de viabilité myocardique en cas de nécrose.

- en neurologie

Localisations des foyers épileptogènes dans l'évaluation préopératoire de l'épilepsie temporale partielle.

c- Extension d'utilisation

D'après les SOR de la FNCLCC

- cancer du col utérin :
 - en option dans l'évaluation du statut ganglionnaire initial
 - en cours d'évaluation dans la recherche de maladie résiduelle en fin de traitement
 - en option dans la récurrence avérée pour décider de la stratégie thérapeutique
 - en évaluation dans la recherche de récurrence

3- Radioprotection

a- Dosimétrie pour le patient

| Organe | DOSE ABSORBÉE PAR UNITÉ D'ACTIVITÉ INJECTÉE (mGy/MBq) | | | | |
|--|--|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | Adulte | 15 ans | 10 ans | 5 ans | 1 an |
| Surrénales | 0,012 | 0,015 | 0,024 | 0,038 | 0,072 |
| Paroi vésicale | 0,16 | 0,21 | 0,28 | 0,32 | 0,59 |
| Surfaces osseuses | 0,011 | 0,014 | 0,022 | 0,035 | 0,066 |
| Cerveau | 0,028 | 0,028 | 0,030 | 0,034 | 0,048 |
| Seins | 0,0086 | 0,011 | 0,018 | 0,029 | 0,056 |
| Voies biliaires | 0,012 | 0,015 | 0,023 | 0,035 | 0,066 |
| Paroi intestinale | 0,011 | 0,014 | 0,022 | 0,036 | 0,068 |
| Intestin grêle | 0,013 | 0,017 | 0,027 | 0,041 | 0,077 |
| Côlon | 0,013 | 0,017 | 0,027 | 0,040 | 0,074 |
| - Paroi du côlon ascendant | 0,012 | 0,016 | 0,025 | 0,039 | 0,072 |
| - Paroi du côlon descendant | 0,015 | 0,019 | 0,029 | 0,042 | 0,076 |
| Cœur | 0,062 | 0,081 | 0,12 | 0,20 | 0,35 |
| Reins | 0,021 | 0,025 | 0,036 | 0,054 | 0,096 |
| Foie | 0,011 | 0,014 | 0,022 | 0,037 | 0,070 |
| Poumons | 0,010 | 0,014 | 0,021 | 0,034 | 0,065 |
| Muscles | 0,011 | 0,014 | 0,021 | 0,034 | 0,065 |
| Œsophage | 0,011 | 0,015 | 0,022 | 0,035 | 0,068 |
| Ovaires | 0,015 | 0,020 | 0,030 | 0,044 | 0,082 |
| Pancréas | 0,012 | 0,016 | 0,025 | 0,040 | 0,076 |
| Moelle osseuse | 0,011 | 0,014 | 0,022 | 0,032 | 0,061 |
| Peau | 0,0080 | 0,010 | 0,016 | 0,027 | 0,052 |
| Rate | 0,011 | 0,014 | 0,022 | 0,036 | 0,069 |
| Testicules | 0,012 | 0,016 | 0,026 | 0,038 | 0,073 |
| Thymus | 0,011 | 0,015 | 0,022 | 0,035 | 0,068 |
| Thyroïde | 0,010 | 0,013 | 0,021 | 0,035 | 0,068 |
| Utérus | 0,021 | 0,026 | 0,039 | 0,055 | 0,10 |
| Autres organes | 0,011 | 0,014 | 0,022 | 0,034 | 0,063 |
| DOSE EFFICACE (mSv/MBq) | 0,019 | 0,025 | 0,036 | 0,050 | 0,09 |

Tableau 1 : Dosimétrie pour les patients par organe et en fonction de l'âge.

L'exposition du patient résulte d'une part du dépôt d'énergie du positon sur un parcours très faible et d'autre part de l'interaction des photons de 511 KeV au sein du patient.

Le tableau ci-dessus (*tableau 1*) donne les doses absorbées pour chaque organe.

Les bonnes pratiques consistent à administrer l'activité minimale nécessaire à un examen de bonne qualité.

| RADIOLOGIQUE | mSv | MEDECINE NUCLEAIRE |
|-----------------------------|---------|---|
| scanner abdomen → | - 20 - | ← cœur ²⁰¹ Tl |
| scanner thorax → | | ← ¹⁸ F DG |
| lavement baryté → | - 10 - | ← cerveau ^{99m} Tc HMPAO |
| urographie → | - 5 - | ← foie ^{99m} Tc HIDA |
| transit gastro-intestinal → | | ← cœur ^{99m} Tc MIBI |
| rachis lombaire 2 clichés → | | ← squelette ^{99m} Tc phosphonate |
| abdomen → | | |
| | | ← reins ^{99m} Tc MAG3 |
| pelvis → | - 1 - | ← poumons ^{99m} Tc microsphères |
| rachis dorsal 2 clichés → | | ← thyroïde ^{99m} Tc pertechnetate |
| crâne 2 clichés → | - 0,5 - | ← reins ^{99m} Tc DMSA |
| | | ← reins ¹²³ I hippuran |
| thorax 2 clichés → | - 0,1 - | ← test de Schilling ⁵⁷ Co vit. B12 |
| | | ← clairance ⁵¹ Cr EDTA |

d'après Hänscheid et al. Kursus der Nuklearmedizin, <http://www.uni-wuerzburg.de/kursus/Grundlagen.htm>

Figure 11 : Dosimétrie moyenne par examen.

L'utilisation d'un TDM pour réaliser la mesure de transmission entraîne un doublement des niveaux d'équivalents de dose.

b- Dosimétrie du personnel

L'exposition du personnel résulte du rayonnement γ de 511 keV.

Cette énergie élevée par rapport aux émetteurs couramment utilisés en médecine nucléaire (140 keV pour le ^{99m}Tc), impose une conception des locaux adaptée et l'acquisition d'équipements de manipulation des sources particuliers.

Les niveaux d'exposition correspondant à un poste de technicien réalisant les examens TEP restent inférieurs aux limites réglementaires sans être toutefois négligeables. Ils justifient le classement des manipulateurs en catégorie A et la mise en œuvre de dosimétrie opérationnelle.

4- Déroulement d'un examen TEP/TDM

a- Les contre-indications

- La grossesse est une contre-indication formelle.
- L'allaitement doit être interrompu pendant les 12 heures suivant l'injection intra-veineuse du radiopharmaceutique.
- en cas d'injection de produit de contraste iodé, intolérance aux produits de contraste iodé thyrotoxicose manifeste.
- en cas d'injection de furosémide, intolérance aux sulfamides, encéphalopathie hépatique, obstacle sur les voies urinaires, troubles hydro-électriques non-corrigés et allaitement.

b- Précautions avant injection du radiopharmaceutique

- patient à jeun depuis plus de 6 heures (incluant les perfusions de glucosé)
- mesure systématique de la glycémie capillaire (doit être inférieure à 10 mmol /l)
- possibilité d'une prémédication anxiolytique si nécessaire

III- Etude prospective

A- Matériels et Méthodes

1- Patientes

Il s'agissait d'une étude réalisée de façon prospective chez des patientes atteintes d'un cancer primitif du col de l'utérus, suivies entre octobre 2005 et mai 2009 au CHU de Limoges.

Le diagnostic de cancer du col utérin était confirmé avant tout bilan d'imagerie par examen anatomo-pathologique de frottis, de biopsie cervicale ou de pièce de conisation.

Les patientes ont bénéficié avant toute thérapeutique ainsi que 4 à 6 semaines après traitement d'une IRM pelvienne et d'une scintigraphie au 18-FDG couplée au TDM de repérage (TEP-TDM).

Une partie des patientes incluses faisait partie d'un protocole de recherche clinique évaluant la TEP et l'IRM dans le bilan d'extension ganglionnaire du cancer du col de l'utérus. En ont été exclues toutes les patientes qui n'ont pas bénéficié d'une TEP couplée au TDM soit celles dont le bilan a été réalisé avant octobre 2005. En effet les performances de la TEP-TDM sont supérieures à celle des caméras deux têtes détectant les émissions en coïncidence [66].

Les patientes ont bénéficié d'une TEP et d'une IRM dans un intervalle de temps inférieur à 6 semaines dans le cadre du bilan pré thérapeutique et/ou post thérapeutique et ou dans le cadre de la recherche d'une récurrence.

Au total cette étude concernait 63 patientes parmi lesquelles 54 dans le cadre d'un bilan pré thérapeutique dont 4 métastatiques d'emblée, 35 dans le cadre d'un bilan post thérapeutique et 13 dans le cadre de suspicion ou de bilan de récurrence.

2- TEP

L'examen TEP-TDM (Tomographie par Emission de Positons, couplée à un examen tomodensitométrie) a été réalisé sur un appareil Biograph 6 (Siemens Médical Solution, Erlangen, Germany). Une injection intraveineuse de 18-FDG était réalisée 75 min environ

avant examen, chez des patientes à jeun depuis au moins 6 heures, et après contrôle de la glycémie. La dose injectée, fonction du poids était de 5,55 MBq/Kg.

Les patientes ont reçu pour la plupart, environ 45 min avant l'acquisition une injection de 20 mg de diurétique LASILIX.

Les patients étaient en décubitus dorsal, et l'acquisition se faisait de la base du crâne jusqu'à la racine des cuisses.

L'acquisition durait en moyenne 30 minutes selon le nombre de pas réalisés.

L'acquisition TDM :

L'acquisition tomодensitométrique permet une localisation anatomique des anomalies scintigraphiques et donne une carte des coefficients d'atténuation de la patiente pour la correction d'atténuation des images scintigraphiques.

Elle était réalisée en mode hélicoïdal avec 6 détecteurs donnant des coupes de 3 mm tout les 2 mm d'épaisseur, avec un pitch de 1 mm, pour un voltage de 110 kV et une intensité adaptée au topogramme. Le champ de vue était de 700 mm. Il s'agissait d'une acquisition « Low Dose » avec un voltage et une intensité inférieure aux tomодensitométries diagnostiques. L'irradiation était donc également diminuée.

L'acquisition TEP :

Elle était réalisée avec 6 à 7 positions de lit de 3 minutes. Les données étaient reconstruites par algorithme itératif (4 itérations et 8 subsets) et avec un post filtrage par un filtre gaussien avec une FWHM de 5 mm.

L'interprétation des données :

L'interprétation des images a été réalisée par deux médecins nucléaires et sans connaître les résultats de l'IRM.

L'analyse des résultats scintigraphiques ne se basait pas sur les données tomодensitométriques qui ne sont utilisées que pour la localisation anatomique. Cette analyse était visuelle mais une mesure quantitative de la SUVmax était réalisée de façon systématique avec mesure volumique métabolique sur la lésion du col et sur les principales cibles ganglionnaires.

3- IRM

L'examen d'Imagerie par Résonance Magnétique était réalisé d'une part sur :

Une IRM 1,5T (Intera ou Achieva, Philips, Best, Netherland) avec une antenne Sense-cardiac/Body. Les paramètres des séquences étaient les suivants :

- séquences sagittale et axiale turbo spin écho pondérées T2, TE /TR 150/1800 ms, avec FOV 320 mm et matrice 384×512, coupes d'épaisseur de 6 et 5 mm, chevauchées de 1,2 et 0,5 mm, 2 excitations ;
- une séquence coronale turbospin-écho pondérée T2 grand champ avec antenne corps intégrée TE/TR 90/1800 ms, FOV de 350 mm et matrice de 400×512, 3 excitations ;
- séquence axiale écho de gradient avec suppression du signal de la graisse (Proset) après injection intra veineuse de gadolinium (0,1 mmol/kg) TE/TR 12/550 ms, FOV de 350 mm et matrice de 352×512, coupes chevauchées de 6 mm d'épaisseur avec gap de 1 mm.

Il faut noter que les séquences dites axiales sont parfois des coupes axiales obliques de façon à se situer dans un plan perpendiculaire à l'axe du col utérin. A ces séquences, ont été rajoutées pour certaines patientes des séquences pondérées en diffusion, axiale et/ou coronale. Ces séquences de diffusion étaient des séquences SE-EPI (Echo de Spin en Echo-Planar Imaging), avec suppression spectrale du signal de la graisse, sans contrôle respiratoire, avec application de gradients dans les trois directions orthogonales de l'espace. Les paramètres d'acquisition étaient: TE/TR 89/4159 ms, FOV 300 mm² en axial et 430 mm² en coronal, matrice 128×128, b=0 et 1000s/mm². L'acquisition IRM durait 10 min environ.

L'image pondérée en diffusion quand la séquence a été réalisée était visualisée en échelle de gris inversée par rapport à l'image de diffusion originelle.

Une IRM 3 teslas avec les paramètres de séquence suivants :

- séquences axiale turbo spin écho pondérées T2, TE /TR 100/5453 ms, avec une matrice de 256×231 coupes d'épaisseur de 5 mm, 1excitation ;
- séquences sagittales turbo spin écho pondérées T2, TE /TR 90/2416ms, avec une matrice de 276×220 coupes d'épaisseur de 5 mm, 1excitation ;

- une séquence coronale turbo spin écho pondérée T2 grand champ avec antenne corps intégrée TE/TR 100/6613 ms, matrice de 460×365, 1 excitation ;
- séquence axiale écho de gradient pondéré T1 avec suppression du signal de la graisse (Proset) après injection intra veineuse de gadolinium (0,1mmol/kg) TE/TR 12/550ms, FOV de 350mm et matrice de 352×512, coupes chevauchées de 6mm d'épaisseur avec gap de 1mm.

Il faut noter que les séquences dites axiales sont des coupes axiales obliques de façon à se situer dans un plan perpendiculaire à l'axe du col utérin. A ces séquences, ont été rajoutées pour certaines patientes des séquences pondérées en diffusion, axiale et/ou coronale. Ces séquences de diffusion sont des séquences SE-EPI (Echo de Spin en Echo-Planar Imaging), avec suppression spectrale du signal de la graisse, sans contrôle respiratoire, avec application de gradients dans les trois directions orthogonales de l'espace. Les paramètres d'acquisition étaient: TE/TR 51/5222ms, matrice 148×117, b=0 et 1000s/mm².

L'interprétation des données :

Les IRM ont été relues par 2 radiologues expérimentés sans connaître les résultats de la TEP. L'atteinte ganglionnaire a été considérée positive devant l'association d'un critère de taille (petit axe > 8 mm) et une fixation en IRM de diffusion (lorsque ces séquences ont été réalisées).

4- Anatomopathologie

Les prélèvements des curages ont été analysés par des médecins anatomopathologistes après l'intervention et dans quelques cas en extemporané. Le curage ganglionnaire lombo-aortique incluait le curage des régions iliaques primitives droite et gauche. Les curages pelviens quand réalisés étaient analysés à part.

Analyse extemporanée :

Congélation à – 80°C dans de l'azote liquide du prélèvement. La pièce était ensuite coupée au cryostat pour obtenir des coupes de 5 à 7 µm. Les coupes étaient ensuite colorées au bleu de toluidine avant d'être analysées par le médecin. Cette technique est moins sensible que l'analyse après fixation avec de plus une altération de la cytologie par la congélation.

Analyse post opératoire :

Elle débutait par une analyse macroscopique avec pesée de la pièce opératoire et séparation des ganglions afin de les dénombrer et de peser les plus volumineux.

Les ganglions étaient ensuite fixés dans du formol 10% pendant 12 à 24h. Ils étaient ensuite déshydratés avant d'être inclus dans la paraffine. Enfin ils étaient coupés en tranches de 5 μ m qui seront colorées à l'HES (Hémalin, Eosine, Safran).

5- Analyse statistique

L'ensemble de données recueillies était saisi et analysé grâce au logiciel EXCEL et au logiciel d'analyse statistique STATVIEW.

L'analyse statistique menée sur l'étude qualitative de l'imagerie TEP comportait une analyse simple des résultats des imageries TEP et IRM avec calcul dans l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique (Iliaque primitive incluse) et pelvienne en pré et post thérapeutique:

- de la sensibilité respective de ces examens
- de la spécificité
- de la valeur prédictive positive
- de la valeur prédictive négative
- de l'exactitude

Pour cela, le gold standard utilisé était le résultat de l'analyse anatomopathologique des ganglions prélevés lors des différents curages.

Un test non paramétrique Kappa de Cohen a été retenu pour préciser la concordance inter-examen TEP-IRM et entre l'imagerie et les résultats anatomopathologiques [7] [64]. Il nous a permis de chiffrer l'accord réel entre des informations appliquées au même sujet, retirant la composante aléatoire ou de subjectivité.

B- Résultats

1- Patientes de l'étude

Nous avons inclus 63 patientes dont la moyenne d'âge était de 59 ans (27-87). L'atteinte d'un cancer du col de l'utérus a été prouvée histologiquement.

Nous avons recueilli les résultats des bilans d'imagerie TEP et IRM ainsi que des analyses histologiques et anatomopathologiques. Parmi ces 63 patientes, 54 ont été suivies dans le cadre d'un bilan pré thérapeutique dont 4 avec atteintes métastatiques d'emblée, 35 dans le cadre d'un bilan post thérapeutique et 13 dans le cadre de suspicion ou de bilan de récurrence.

TABLEAU DES PATIENTES DE L'ETUDE

| ID patients | Age | FIGO IRM | Anatomopathologie |
|-------------|-------|----------|-------------------|
| 1 | 63ans | Ib | Adénocarcinome |
| 2 | 66ans | IV | C épidermoïde |
| 3 | 65ans | Ib | C épidermoïde |
| 4 | 87ans | Ib | Adénocarcinome |
| 5 | 58ans | Ib | C épidermoïde |
| 6 | 53ans | Ib | C épidermoïde |
| 7 | 31ans | Ib | C épidermoïde |
| 8 | 57ans | IV | C épidermoïde |
| 9 | 61ans | IV | C épidermoïde |
| 10 | 75ans | Ib | C épidermoïde |
| 11 | 46ans | IV | Adénocarcinome |
| 12 | 53ans | Ib1 | Adénocarcinome |
| 13 | 76ans | Iva | C épidermoïde |
| 14 | 53ans | Ib | Adénocarcinome |
| 15 | 64ans | IV | C épidermoïde |
| 16 | 56ans | IV | C épidermoïde |
| 17 | 73ans | Ib | C épidermoïde |
| 18 | 50ans | Ib | C épidermoïde |
| 19 | 71ans | Ib | C épidermoïde |
| 20 | 34ans | Ib | C épidermoïde |
| 21 | 47ans | Ib | C épidermoïde |
| 22 | 67ans | IV | C épidermoïde |
| 23 | 53ans | Ib | C épidermoïde |
| 24 | 57ans | Ia | C épidermoïde |
| 25 | 76ans | Ib | C épidermoïde |
| 26 | 70ans | Ib | C épidermoïde |
| 27 | 74ans | Ib | C épidermoïde |
| 28 | 70ans | Ib | C épidermoïde |
| 29 | 73ans | Ib | C épidermoïde |
| 30 | 55ans | Ib | C épidermoïde |
| 31 | 79ans | Iva | C épidermoïde |
| 32 | 61ans | Ib | C épidermoïde |

| | | | |
|----|--------|------|----------------|
| 33 | 56ans | Ib | Adénocarcinome |
| 34 | 67ans | Ib | Adénocarcinome |
| 35 | 39ans | Ib1 | C épidermoïde |
| 36 | 76ans | Ib | C épidermoïde |
| 37 | 69ans | Ib | Adénocarcinome |
| 38 | 61ans | IIIb | C épidermoïde |
| 39 | 56ans | Ib | Adénocarcinome |
| 40 | 34 ans | Ib | Adénocarcinome |
| 41 | 73 ans | Ib | Adénocarcinome |
| 42 | 50ans | Ib | C épidermoïde |
| 43 | 63ans | Ia | C épidermoïde |
| 44 | 62ans | Ib | C épidermoïde |
| 45 | 56ans | Ib | C épidermoïde |
| 46 | 53ans | Ib | C épidermoïde |
| 47 | 49ans | Ib | Adénocarcinome |
| 48 | 43ans | Ib | C épidermoïde |
| 49 | 68ans | Ib | C épidermoïde |
| 50 | 27ans | Ib | C épidermoïde |
| 51 | 62ans | IV | C épidermoïde |
| 52 | 48ans | Ib | C épidermoïde |
| 53 | 61ans | IV | C épidermoïde |
| 54 | 34ans | Ia | X |
| 55 | 44ans | X | C épidermoïde |
| 56 | 66ans | X | C épidermoïde |
| 57 | 56ans | Ib | C épidermoïde |
| 58 | 37ans | Ib | C épidermoïde |
| 59 | 64ans | IV | C épidermoïde |
| 60 | 37ans | Ib2 | Adénocarcinome |
| 61 | 59ans | Ia1 | C épidermoïde |
| 62 | | X | X |
| 63 | 81ans | III | C épidermoïde |

2- Bilan pré-thérapeutique :

54 patientes ont bénéficié d'une TEP et d'une IRM dans le cadre du bilan pré-thérapeutique. Pour 41 patientes, il s'agissait d'un carcinome épidermoïde du col utérin et pour 12 d'entre elles un adénocarcinome. Pour 1 patiente l'anatomopathologie initiale n'a pu être récupérée. Le délai entre la réalisation des examens était en moyenne de 12 jours, délai durant lequel, aucune thérapeutique ne fut entreprise.

a- Evaluation de la tumeur primitive

Au niveau du col :

L'atteinte du col utérin a été évaluée par la TEP et par l'IRM chez les 54 patientes.

L'examen était positif pour 51 de ces patientes en TEP contre 52 patientes à l'IRM. La TEP et l'IRM étaient concordantes dans 51 cas avec donc un taux de concordance de 94%. Sur les 2 patientes négatives en IRM, 1 était positive en TEP (patiente 24) : il s'agissait d'un carcinome épidermoïde de stade 1a chez une patiente n'ayant pas bénéficié de conisation préalable. L'intervalle entre les 2 examens était de 1 jour et l'analyse de la pièce opératoire retrouve un carcinome épidermoïde micro-invasif du col infiltrant sur 4.1 mm (*figure 12*). Il n'avait cependant pas été réalisé de séquence de diffusion sur cette IRM.

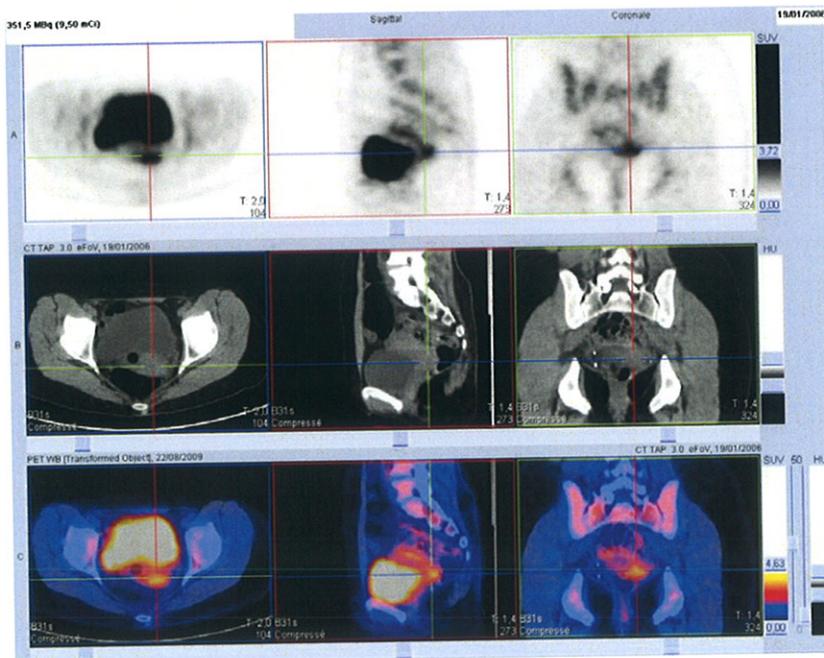


Figure 12 : Image de fusion TEP-TDM mettant en évidence une lésion du col utérin chez la patiente 24

Trois patientes apparaissaient négatives en TEP (patientes n°12, 43 et 54) et il s'agissait de stade Ia (2) à Ib (1). Sur ces trois patientes une lésion était retrouvée à l'IRM dans 2 cas (patiente 12 et 54).

Une analyse quantitative de la fixation du 18-FDG a été réalisée avec mesure de la SUVmax. La moyenne des SUVmax était de 11,7 (2,5 à 34) pour l'ensemble des lésions du col visualisées en TEP. Nous retrouvons des SUVmax basses pour les stades moins avancés (Stade Ia et Ib) avec des valeurs restant inférieures à 8. Il est cependant intéressant de remarquer que la SUVmax minimale retrouvée correspondait à un stade IV vésical avec curage lombo-aortique positif (patiente 11). Cette patiente est décédée de sa maladie.

Si l'on compare les intensités de fixation des lésions en fonction du type histologique, nous ne mettons pas en évidence de différence significative :

- Adénocarcinome : La moyenne du SUVmax était de 12,1 (2,5 à 34)
- Carcinome épidermoïde : la moyenne du SUVmax était de 12,2 (3,7 à 32,9)

Atteinte des paramètres :

La détermination de l'atteinte paramétriale n'a pas été étudiée, la TEP ne présentant pas une résolution suffisante en contraste pour juger d'un envahissement des paramètres.

Extension vésicale et digestive :

Une atteinte vésicale a été retrouvée en TEP et en IRM, de façon concordante, chez 9 patientes.

Une atteinte rectale a été mise en évidence chez 4 patientes en TEP contre 5 patientes à l'IRM.

Sur les 54 patientes, la TEP et l'IRM étaient concordantes dans 53 cas soit un taux de concordance de 98%.

Extension vaginale :

Très difficile à visualiser en TEP (4 patientes), elle a cependant toujours été mise en évidence chez des patientes ayant un envahissement du 1/3 inférieur du vagin (2 patientes). S'il elle a

une excellente valeur prédictive négative d'un envahissement du 1/3 inférieur du vagin, une atteinte TEP du vagin ne signifie pas une extension au 1/3 inférieur.

b- Analyse qualitative de l'atteinte ganglionnaire

Pour les 54 patientes lors du bilan pré-thérapeutique il a été réalisé:

- 24 curages complets (lombo-aortique et pelvien)
- 10 curages lombo-aortiques
- 8 curages pelviens uniquement

En région lombo-aortique :

Présence d'un envahissement ganglionnaire chez 8 patientes. Les 26 autres curages se sont avérés négatifs.

Sur les 8 curages positifs :

- 5 patientes présentaient une TEP positive, contre 4 en IRM.
- 3 patientes (patientes 3,6 et 11) n'avaient pas d'anomalie en TEP contre 4 en IRM.

Les faux négatifs :

Sur les 3 FN de la TEP, une des patientes était également un FN de l'IRM (patiente 6).

La patiente 3, elle était considérée comme positive en IRM. La fixation de la lésion initiale était intense (SUVmax de 22) et il existait un envahissement pelvien mis en évidence à la fois par la TEP et par l'IRM. Cette patiente est décédée de l'évolution de sa néoplasie.

Pour la patiente 6, la présence de micro-métastases ganglionnaires dont la plus volumineuse mesurait 3 mm de grand axe explique la présence de faux négatif. Il s'agissait de plus d'une tumeur bien différenciée.

La patiente 11, présentait un faible hypermétabolisme de la lésion du col, qui était bien différenciée.

Pour toutes ces patientes, il n'était pas mis en évidence de rupture capsulaire ganglionnaire.

Les faux positifs :

Sur les 26 curages négatifs :

- 2 patientes ont été considérées comme positives en TEP alors que l'histologie était négative
- aucune en IRM.

Dans le cas des 2 faux positifs (patientes 31 et 44), l'atteinte était suspectée en région inter aortico-cave et iliaque primitive gauche. L'examen IRM était négatif dans les 2 cas.

Cependant sur la TEP post thérapeutique, après radio-chimiothérapie, un comparatif montre la persistance du ganglion initialement hypermétabolique (*figure 13*). Ceci suggère une prise en défaut du curage ganglionnaire qui n'a pu récupérer tous les ganglions rétro péritonéaux.

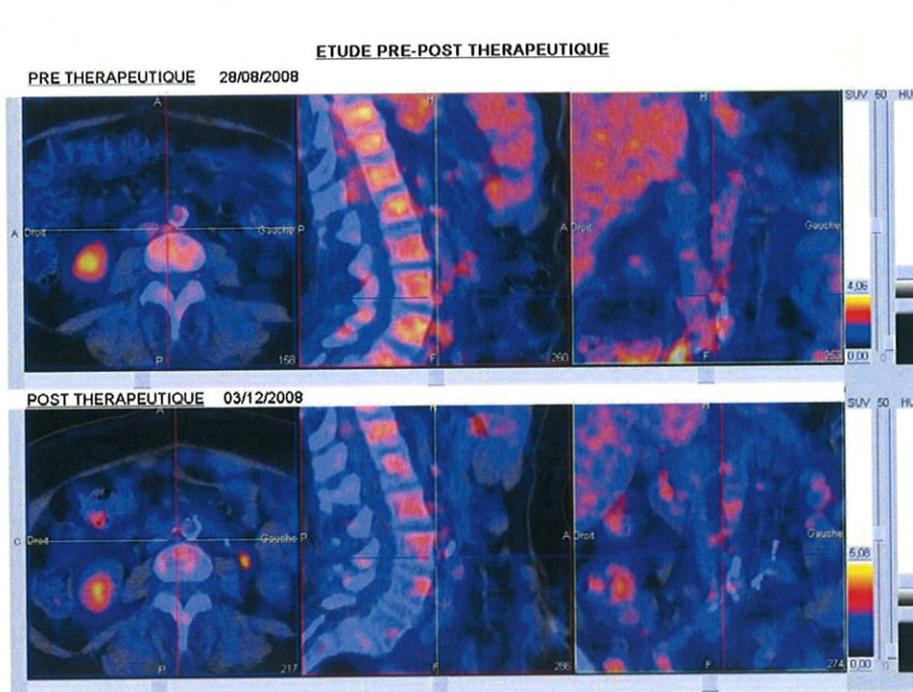


Figure 13 : Images TEP-TDM fusionnées (patiente 44) en 3 coupes axiales, sagittales et coronales avant (en haut) et après traitement (en bas) d'une atteinte initiale inter-aortico-cave.

Cette formation ganglionnaire n'a pas été considérée comme positive en IRM en raison de sa petite taille (*figure 14*).



Figure 14 : IRM en séquence pondéré T2 mettant en évidence la formation ganglionnaire inter-aortico cave lors du bilan pré-thérapeutique (patiente 44).

| | HISTOLOGIE + | HISTOLOGIE - | | HISTOLOGIE + | HISTOLOGIE - |
|-------|-----------------|-----------------|-------|-----------------|-----------------|
| TEP + | 5 | 2 | IRM + | 4 | 0 |
| TEP - | 3 | 24 | IRM - | 4 | 26 |

Tableau 2 et 3 : Répartition des 34 patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire lombo-aortique

La TEP présentait donc dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique :

- une sensibilité de 62,5%
- une spécificité de 92%
- une VPP de 71%
- une VPN de 89%
- une exactitude de 85%

L'IRM présentait donc dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique :

- une sensibilité de 50%
- une spécificité de 100%
- une VPP de 100%
- une VPN de 87%
- une exactitude de 88%

Le coefficient Kappa de concordance entre les résultats de la TEP et de l'IRM était égal à 0,61 ce qui correspond à un bon degré d'accord entre la TEP et l'IRM selon le tableau de Landis et Koch. Un calcul du coefficient Kappa de concordance a également été réalisé entre les examens d'imageries et les résultats anatomopathologiques :

Un Kappa de 0.57 pour la TEP

Un Kappa de 0.6 pour l'IRM

Nous avons ensuite essayé de déterminer le coefficient Kappa de concordance entre les résultats de la TEP associée l'IRM et l'anatomopathologie. Nous avons considéré comme positif en imagerie toute région considérée comme positive en TEP et/ou en IRM. Ainsi nous avons obtenu ce tableau :

| | HISTOLOGIE + | HISTOLOGIE - |
|-----------------|--------------|--------------|
| TEP et/ou IRM + | 7 | 1 |
| TEP et/ou IRM - | 2 | 24 |

Le Kappa de concordance était égal à 0.76 signifiant un bon degré d'accord..

La spécificité et la sensibilité de l'association IRM et TEP étaient respectivement de 96% et 78%.

En région pelvienne :

Le curage était positif pour 7 patients chez lesquelles la TEP et l'IRM étaient négatifs à 2 reprises.

Les 2 faux négatifs de la TEP concernaient les patientes 20 et 45. Le faux négatif (FN) dans le cas de la patiente 20 était en rapport avec des micro-métastases (3 et 4 mm) sans rupture capsulaire (IRM négatif également). Il s'agissait également pour la patiente 45 (*figure 15*) de micro-métastases au sein de ganglions hypertrophiés (expliquant la positivité de l'IRM) (*figure 16*).

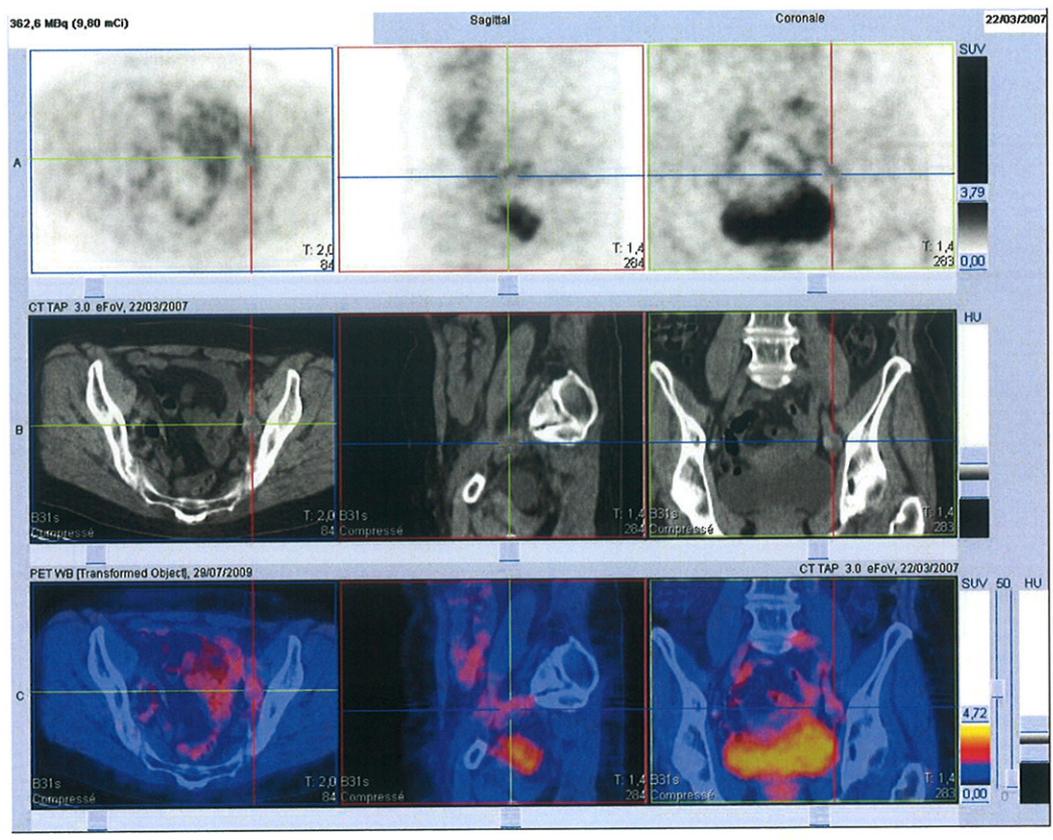


Figure 15 : coupes TEP TDM fusionnées sur une formation ganglionnaire supra centimétrique, nécrotique, non hypermétabolique présentant des micro-métastases à l'examen anatomopathologique (patiente 45).



Figure 16 : A gauche, ganglion iliaque externe gauche en coupe axiale (par rapport à l'axe du col utérin) en pondération T2. A droite, ce même ganglion en coupe axiale vrai en séquence de diffusion.

Les faux positifs :

Nous retrouvons 4 FP de la TEP (patientes n° 41, 47, 49 et 50).

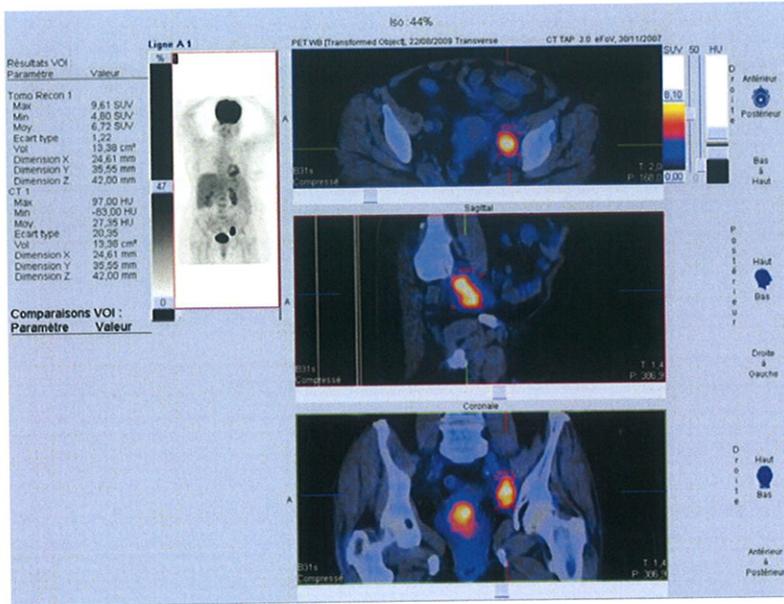


Figure 17 : Quantification d'un ganglion iliaque externe faux positif (patiente 41)

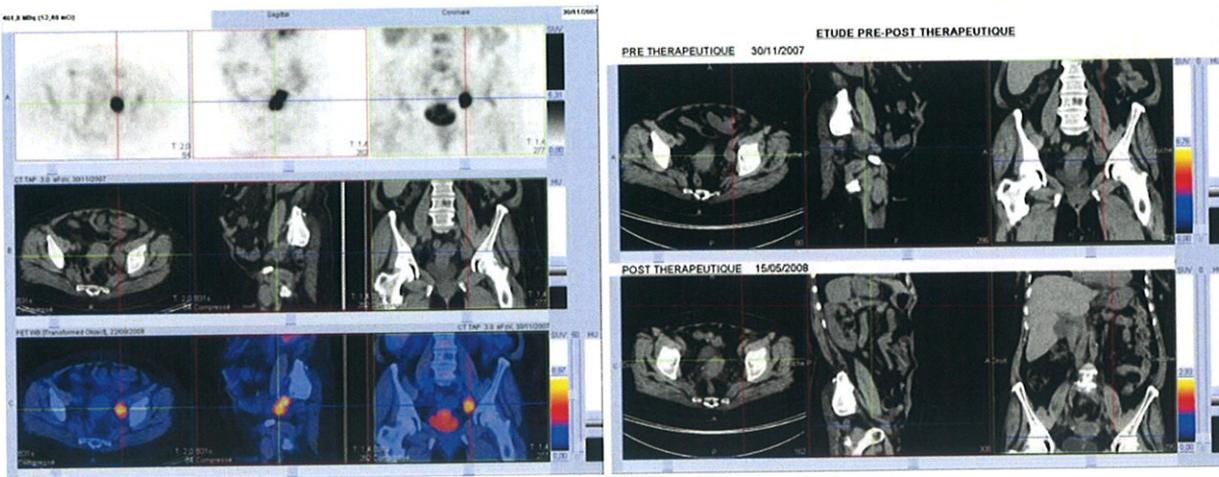


Figure 18 : Images TEP TDM fusionnées dans 3 coupes centrées sur une formation ganglionnaire faussement positive (à gauche) et évolution après curage négatif et radio-chimiothérapie (à droite) en image comparative tomodynamométrique (patiente 41).

Chez la patiente 41, la formation ganglionnaire iliaque externe gauche s'est avérée faussement positive malgré un SUVmax de 9,6 (figure 17). Cependant il est retrouvé une formation ganglionnaire de même localisation mais ayant nettement régressé après curage et radio-chimiothérapie (figure 18).

| | HISTOLOGIE + | HISTOLOGIE - |
|-------|-----------------|-----------------|
| TEP + | 5 | 4 |
| TEP - | 2 | 20 |

| | HISTOLOGIE + | HISTOLOGIE - |
|-------|-----------------|-----------------|
| IRM + | 5 | 7 |
| IRM - | 2 | 17 |

Tableau 4 et 5 : Répartition des patientes ayant bénéficié d'un curage ganglionnaire pelvien

La TEP présente donc dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire pelvienne :

- une sensibilité de 71%
- une spécificité de 83%
- une VPP de 56%
- une VPN de 91%
- une exactitude de 81%

L'IRM présente donc dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique :

- Une sensibilité de 71%
- Une spécificité de 71%
- Une VPP de 42%
- Une VPN de 89%
- Une exactitude de 71%

Le coefficient Kappa de concordance entre la TEP et l'IRM était égal à 0,61 ce qui correspond à un bon degré d'accord selon le tableau de Landis et Koch.

Un calcul du coefficient Kappa de concordance avait également été réalisé entre les examens d'imageries et les résultats anatomopathologiques :

Un Kappa de 0.5 pour la TEP

Un Kappa de 0.48 pour l'IRM

Nous avons ensuite essayé de déterminer le coefficient Kappa de concordance entre les résultats de la TEP associée l'IRM et l'anatomopathologie. Nous avons considéré comme positif en imagerie toute région considérée comme positive soit en TEP et/ou en IRM. Ainsi nous avons obtenu ce tableau :

| | HISTOLOGIE + | HISTOLOGIE - |
|-----------------|--------------|--------------|
| TEP et/ou IRM + | 6 | 6 |
| TEP et/ou IRM - | 1 | 18 |

Le Kappa de concordance était égal à 0.5, ne se modifiant pas de façon significative. La sensibilité était alors de 87% et la spécificité de 75%.

Patientes métastatiques d'emblée :

Quatre patientes (9, 14, 15 et 51) étaient métastatiques au moment du bilan d'extension initial. Trois de ces patientes étaient classées stade IV selon la classification FIGO et une, stade IIb. Toutes ces patientes présentaient une atteinte ganglionnaire lombo-aortique avec pour une des patientes une atteinte uniquement pelvienne et iliaque primitive.

La TEP a permis de mettre en évidence chez ces patientes des atteintes ganglionnaires sus diaphragmatiques (non décrites lors des examens tomодensitométriques (TDM)), des atteintes hépatiques d'allure secondaire (retrouvées sur le TDM), des nodules de carcinose, des nodules sous cutanés et des lésions évolutives pulmonaires secondaires (également non décrites lors des examens tomодensitométriques ; patiente 9).

L'atteinte métastatique ganglionnaire sus diaphragmatique a été prouvée histologiquement pour la patiente 14.

Découverte de lésions synchrones :

La TEP a permis de mettre en évidence des pathologies intercurrentes.

Dans notre étude, une lésion hypermétabolique a été mise en évidence chez 5 patientes soit 9% des patientes (patientes 4, 7, 13, 28 et 50).

Il a été trouvé :

- deux foyers hypermétaboliques thyroïdiens (patientes 28 et 50)
- deux foyers hypermétaboliques pulmonaires (patientes 4 et 7)
- un foyer hypermétabolique amygdalien (patiente 13)

La patiente 13 qui présentait un foyer suspect amygdalien a été perdue de vue.

Deux patientes sont décédées avant l'exploration de la lésion pulmonaire ou thyroïdienne (patientes 4 et 28). Cependant pour la patiente 4, la TEP post thérapeutique était en faveur d'une réponse partielle de la lésion du col et d'une progression de la lésion pulmonaire suggérant un deuxième cancer.

Un des foyers pulmonaires (patiente 7) correspondait à un primitif pulmonaire prouvé histologiquement (carcinome épidermoïde).

Une des fixations thyroïdiennes en cours d'exploration correspond à l'échographie à un volumineux nodule thyroïdien d'allure nécrotique (patiente 50).

3- Bilan post-thérapeutique :

35 patientes ont bénéficié d'une TEP et d'une IRM dans le cadre du bilan post-thérapeutique.

Le délai entre la réalisation des examens était en moyenne de 10 jours (0 ; 41), délai durant lequel aucune thérapeutique ne fut entreprise. Une patiente n'a finalement pas été incluse en raison d'un délai TEP- IRM trop long.

Les patientes ont bénéficié de stratégies thérapeutiques différentes en fonction de l'extension initiale et de la réponse initiale avec pour la majorité l'association de radiothérapie et de chimiothérapie (29 patientes). D'autres ont bénéficié de chimiothérapie seule, de chirurgie associée à la radio-chimiothérapie, ou dans un cas de chimio-embolisation.

Au niveau du col :

Sur les 35 patientes, 4 résultats d'hystérectomie n'ont pas pu être récupérés. 13 patientes ne présentaient plus de lésion évolutive au niveau de la pièce d'hystérectomie.

La TEP était négative pour 19 patientes et positive dans 16 cas.

L'IRM était négative dans 18 cas avec pour 5 de ces patientes une TEP positive. Elle était positive dans 17 cas parmi lesquels la TEP était négative en ce qui concernait 6 patientes.

La TEP et l'IRM étaient concordantes dans 24 cas avec donc un taux de concordance de 69%.

La TEP était faussement négative pour 10 patientes contre 8 pour l'IRM et faussement positive chez 6 patientes comme pour l'IRM.

| | HISTOLOGIE COL + | HISTOLOGIE COL - | | HISTOLOGIE COL + | HISTOLOGIE COL - |
|-------|---------------------|---------------------|-------|---------------------|---------------------|
| TEP + | 8 | 6 | IRM + | 10 | 6 |
| TEP - | 10 | 7 | IRM - | 8 | 7 |

Tableau 6 et 7 : Répartition des 31 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie post-thérapeutique.

La TEP présente donc dans l'évaluation de lésions résiduelles du col en post-thérapeutique :

- une sensibilité de 44%
- une spécificité de 54%
- une VPP de 57%
- une VPN de 41%
- une exactitude de 48%

L'IRM présente donc dans l'évaluation de lésions résiduelles du col en post-thérapeutique :

- Une sensibilité de 55,5%
- Une spécificité de 54%
- Une VPP de 62,5%
- Une VPN de 47%
- Une exactitude de 55%

Chez les patientes présentant une fixation résiduelle du col post-thérapeutique et pour lesquelles nous possédons suffisamment de recul, (au moins de 12 mois), s'il on regarde l'évolution :

- 6 sont décédées
- 1 est en progression
- 3 ont récidivé
- et 3 sont actuellement en rémission.

Chez les patientes ne présentant plus de fixation résiduelle du col post-thérapeutique :

- 2 sont décédées
- 2 ont récidivé
- 1 progresse
- 7 sont en rémission

La présence d'une fixation résiduelle ou non du col en post-thérapeutique fait passer de 33% à 66% la survie sans récidence à 12 mois. Alors que pour l'IRM elle passe de 23% à 79%. La présence d'un résidu tumoral sur la pièce d'hystérectomie fait passer la survie sans maladie à 18 mois de 58% à 42%.

Une analyse quantitative de la fixation du 18-FDG a été réalisée avec mesure de la SUVmax.

La moyenne des SUVmax est de 7,8 (2,6 ; 21,5) pour l'ensemble des lésions du col visualisées en TEP. Cependant la valeur de SUVmax est significativement plus élevée chez les patientes ayant récidivé, progressé ou qui sont décédées que chez les patientes en rémission.

| | Progression de la maladie | Survie sans Maladie |
|--------------|---------------------------|---------------------|
| SUVmax > 4,3 | 7 | 1 |
| SUVmax < 4,3 | 2 | 4 |

En effet la moyenne des SUVmax chez les patientes en rémission est de 4,3 contre 9,8 pour les autres. De plus il est mis en évidence un seuil du SUVmax de 4,3 au dessus duquel 87,5% des patientes auront une évolution défavorable. En dessous de ce seuil, 67% des patientes sont

actuellement en rémission (recul de 18 mois). Un test de Fisher montre une tendance à la significativité de ce seuil en tant que valeur prédictive avec un $p=0,09$ et serait probablement confirmé par l'étude d'une population plus importante.

Extension vésicale et digestive :

Une atteinte vésicale a été retrouvée chez 2 patientes en TEP contre 3 patientes en IRM. L'atteinte vésicale de la patiente 11 qui n'a pas été décrite en TEP a été confirmée par l'analyse anatomopathologique.

Il n'a plus été mis en évidence d'atteinte digestive en post-thérapeutique que ce soit en TEP ou en IRM.

Sur les 35 patientes, la TEP et l'IRM sont concordantes dans 32 cas soit un taux de concordance de 91%.

Extension vaginale :

Toujours négative en TEP, elle n'a cependant été mise en évidence que chez une patiente (patiente 8) en post-thérapeutique à l'IRM, et n'a pas été confirmée par l'analyse anatomopathologique.

Analyse qualitative de l'atteinte ganglionnaire

Pour les 54 patientes lors du bilan post-thérapeutique il a été réalisé 13 curages pelviens.

En région pelvienne :

| | HISTOLOGIE GG + | HISTOLOGIE GG - | | HISTOLOGIE GG + | HISTOLOGIE GG - |
|----------|--------------------|--------------------|----------|--------------------|--------------------|
| TEP + | 2 | 1 | IRM + | 2 | 2 |
| TEP - | 1 | 9 | IRM - | 1 | 8 |

Tableau 8 et 9 : Répartition des 13 patientes ayant bénéficié d'un curage pelvien post-thérapeutique.

La TEP présente donc dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire pelvienne :

- une sensibilité de 66,5%
- une spécificité de 90%
- une VPP de 66,5%
- une VPN de 90%
- une exactitude de 85%

L'IRM présente donc dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique :

- une sensibilité de 66,5%
- une spécificité de 80%
- une VPP de 50%
- une VPN de 89%
- une exactitude de 77%

Le coefficient d'accord est égal à 0,44 ce qui correspond à un degré modéré selon le tableau de Landis et Koch.

Un calcul du coefficient Kappa de concordance a également été réalisé entre les examens d'imageries et les résultats anatomopathologiques :

Un Kappa de 0.57 pour la TEP

Un Kappa de 0.42 pour l'IRM

Nous avons ensuite essayé de déterminer le coefficient Kappa de concordance entre les résultats de la TEP associée à l'IRM et l'anatomopathologie. Nous avons considéré comme positif en imagerie toute région considérée comme positive soit en TEP et/ou en IRM. Ainsi nous avons obtenu ce tableau :

| | HISTOLOGIE + | HISTOLOGIE - |
|-----------------|--------------|--------------|
| TEP et/ou IRM + | 3 | 0 |
| TEP et/ou IRM - | 1 | 8 |

Le Kappa de concordance était égal à 0.8.

Faux positif :

La TEP décrivait donc un faux positif (patiente 38), correspondant également à un faux positif de l'IRM. Cependant chez cette patiente le curage ganglionnaire pelvien droit n'a pu être réalisé et était donc possiblement en rapport avec un faux négatif du curage. Cette patiente est décédée des suite d'une reprise évolutive de sa néoplasie.

Faux négatif :

Il a été également mis en évidence un FN de la TEP, chez une patiente apparaissant positive en IRM (patiente 32). L'analyse anatomopathologique mettait en évidence 1 ganglion droit siège d'une nécrose associée à des calcifications ainsi que des îlots tumoraux résiduels microscopiques et 1 formation ganglionnaire gauche de 3,5 x 2 x 1,5 cm nécrosée, détergée, calcifiée avec présence en son sein de cellules tumorales viables. On notera que ces formations ganglionnaires étaient positives en imagerie TEP lors du bilan pré-thérapeutique.

Suivi après chimiothérapie des patientes métastatiques :

Traitement initial :

Sur les 4 patientes métastatiques, 3 ont bénéficié d'un suivi post-thérapeutique.

Pour 2 d'entre elles (patiente 50 et 14) il a été mis en évidence une réponse au traitement :

- réponse partielle en TEP et IRM pour la patiente 50.
- réponse complète au TEP et TDM pour la patiente 14, avec cependant mise en évidence à l'IRM d'une lésion de l'ordre du centimètre sur la berge antérieure du col.

L'autre patiente (15) progresse avec apparition d'une carcinose péritonéale.

Evolution :

La patiente 14, est actuellement toujours en réponse complète, 2 ans après le diagnostic initial de sa néoplasie.

La patiente 50 après une excellente réponse initiale est actuellement en progression mais n'est pas décédée un peu plus de 2 ans après le diagnostic initial.

Les 2 autres patientes sont décédées 2 mois et 5 mois après la date du diagnostic.

4- Recherche de récurrence :

13 patientes ont récidivé.

Pour les patientes suivies initialement au CHU de Limoges, le délai est très variable de même que le stade initial. Les récurrences apparaissent à 6 mois pour la plus précoce jusqu'à 17 ans pour la plus ancienne. En moyenne dans cette étude la récurrence a lieu au bout de 38 mois. Cette valeur nettement supérieure aux valeurs retrouvées dans la littérature s'explique par la présence d'une récurrence considérée comme telle au bout de 17 ans. On retrouve des stades initiaux de Ia à IV avec une majorité de stade IIb (42%) et seulement 17% de petits stades (Ia à Ib1). La proportion adénocarcinome/carcinome épidermoïde semble conservée. La moyenne des SUVmax initiales connues est de 11,6 donc sans différence significative comparativement à l'ensemble des néoplasies du col de l'utérus étudiées. L'envahissement ganglionnaire lombo-aortique ne semble pas non plus prédominant.

C- Discussion

1- Bilan pré-thérapeutique

De multiples techniques d'imagerie ont permis l'évaluation des néoplasies du col utérin que ce soit dans l'évaluation de la lésion primitive ou dans l'évaluation de l'extension ganglionnaire et viscérale. La littérature actuelle donne une place primordiale à l'IRM car elle permet de différencier les néoplasies de bon pronostic (stade I à IIa) de celles de mauvais pronostic (stade IIb à IV), et de suppléer aux insuffisances de la stadification clinique [52]. Cependant, la TEP, qui a pris une place prépondérante dans le bilan d'extension de nombreux cancers (poumons, mélanome) pourrait également se montrer très utile dans le bilan d'extension du col de l'utérus et notamment dans le bilan d'extension ganglionnaire et extra-ganglionnaire : une lésion de stade I/II sans atteinte ganglionnaire a une survie à 3 ans de 94% alors qu'elle est de 64% en cas d'envahissement ganglionnaire pelvien, et de 37% en cas d'atteintes lombo-aortiques [80].

a- Stadification de la tumeur primitive dans la littérature

Imagerie conventionnelle :

La précision du TDM et de l'IRM retrouvée dans diverses études est de 63% à 69% pour le TDM et de 77% à 90% pour l'IRM [58] [107] [122]. Le TDM apparaît peu performant en raison de son manque de contraste au niveau pelvien et de son impossibilité à visualiser les paramètres. De plus elle est peu sensible dans la détection des atteintes ganglionnaires (44%), et ni la taille ni l'atteinte paramétriale ne peuvent être précisément évaluées [53]. L'IRM apparaît plus performante dans l'évaluation de l'atteinte paramétriale. Par comparaison avec le TDM, l'IRM permet une bien meilleure évaluation de la taille de la tumeur, de l'envahissement local et de l'atteinte paramétriale lors du bilan d'extension initial [102]. L'IRM est un examen offrant une grande précision dans l'évaluation de l'invasion paramétriale (95%) ainsi que pour différencier les tumeurs opérables, stades \leq IIA (82,9%), des tumeurs avancées, stades \geq IIB (93%). La corrélation entre l'IRM et la pièce chirurgicale montre une discordance de moins de 5 mm dans 85,3 % des cas pour les tumeurs de taille $>$ 1 cm. L'aptitude de l'IRM dans la détection de l'extension de tumeurs extra-cervicales microscopiques et dans la stadification de la maladie est donc très importante [97].

De part sa résolution et le bon contraste entre les tissus, l'IRM permet également d'éviter des examens comme la cystoscopie, la rectoscopie ou l'urographie intraveineuse [114]. Elle montre cependant ses limites dans l'évaluation de l'extension ganglionnaire avec une exactitude de 69% [83].

La tomographie par émission de positon :

Beaucoup d'études ont tenté d'évaluer le rôle de la TEP au FDG dans le bilan initial des cancers du col de l'utérus [35] [40] [47] [71] [88] [103] [108] [115] avec une sensibilité globale de plus de 97% pour la détectabilité de la lésion [56] [84]. La TEP au FDG joue également un rôle important dans l'évaluation initiale des tumeurs du col de l'utérus. Cependant la TEP/TDM n'a pas d'indication quant à l'évaluation du volume tumoral ou de l'invasion paramétriale où l'IRM a fait la preuve de sa supériorité [5] [82] [119]. Comme le TDM, le TEP ne permet pas l'évaluation de l'atteinte paramétriale et ne peut quelques fois pas mettre en évidence la tumeur primitive principalement dans les stades IA et IB où la taille de la tumeur est en deçà de la sensibilité de la TEP [70] [85]. De plus, l'interprétation est gênée par l'élimination urinaire du radiotracer et son accumulation dans les voies

excrétrices. Ceci peut être amélioré par la réalisation d'une miction avant l'examen ou la mise en place d'une sonde urinaire associée à une hydratation et l'utilisation de diurétiques. Cette limitation est nettement diminuée depuis que la TEP est couplée au TDM qui permet un repérage anatomique précis des structures.

Plusieurs études rétrospectives suggèrent que la TEP est un examen sensible pour le bilan de l'extension ganglionnaire [40] [56] [110]. L'étude de Grisby porte sur 101 patientes et montre que la TEP-FDG permet de détecter des foyers suspects d'adénopathies pelviennes, para-aortiques et sus-claviculaires plus souvent que la TDM (tomodensitométrie). Malgré l'absence de données histologiques, la spécificité de l'examen est validée par la corrélation avec l'évolution à long terme des patientes [40].

Quatre études prospectives avec corrélation histologique portant sur un total de 112 patientes obtiennent des résultats comparables et montrent que la TEP-FDG est plus performante que la TDM et l'IRM pour le bilan d'extension ganglionnaire pelvien et latéro-aortique [82] [89], [92] [103]. Elle modifie la taille des champs de radiothérapie prévus sur l'imagerie conventionnelle seule [82] [89]. Elle ne peut cependant visualiser l'atteinte ganglionnaire histologique microscopique notamment dans les territoires latéro-aortiques [82] [109]. Si ces données sont confirmées sur de plus larges séries, la TEP-FDG deviendrait un élément important du bilan des cancers du col de l'utérus, tant pour la définition des champs de radiothérapie que comme facteur pronostique. En effet, la TEP permet de moduler les doses de radiothérapie délivrées chez des patientes ayant les ganglions para-aortiques positifs [81], et offre une bonne évaluation du volume tumoral des patients traitées par radiothérapie permettant de différencier les patientes à bon ou mauvais pronostic [82].

D'après Kuhnel et al, la TEP possède un potentiel considérable au niveau de l'information métabolique et ce indépendamment de la taille des ganglions, [82]. Elle offrirait une sensibilité supérieure à l'IRM, malgré quelques faux négatifs pour les sites de faibles volumes. Les seuls faux négatifs retrouvés correspondent dans leur étude à des micrométastases ≤ 2 mm [59] [82].

La TEP peut être proposée pour améliorer le bilan d'extension des cancers du col de l'utérus (SOR : niveau de preuve B2), pour visualiser certaines extensions du cancer du col (atteinte

de la vessie et de la paroi pelvienne), et permettre aussi de confirmer la réponse à la radiochimiothérapie.

Evaluation de l'atteinte ganglionnaire à distance dans les stades précoces FIGO ≤ IB1

L'histoire naturelle de l'évolution d'une néoplasie du col utérin passe par une extension lymphatique avec envahissement des aires ganglionnaires pelviennes, para-aortiques et sus-claviculaires.

La détection d'un envahissement para-aortique entraîne une modification de l'attitude thérapeutique [89]. De plus il s'agit d'un important facteur pronostique avec une chute de près de 50% du taux de survie [21] [40] [93]. La détection d'un envahissement ganglionnaire à l'IRM se base sur l'analyse de la taille (10 mm pour le plus grand diamètre du ganglion) et de l'architecture du ganglion ainsi que actuellement, le comportement en diffusion avec la mesure de l'ADC (apparent diffusion coefficient)

Une étude comparant les performances de l'IRM et de la TEP chez 35 patients avec un stade FIGO IB ou II pour la détection des métastases ganglionnaires retrouve après analyse histologique une sensibilité et une spécificité (respectivement pour l'IRM et la TEP) de 73% et 83% contre 91% et 100%. La valeur prédictive positive est de 0,90 pour la TEP et de 0,64 pour l'IRM ($p < 0.05$) [89]. Bien que la TEP semble avoir de meilleures performances dans les stades peu avancés, son rôle reste très débattu dans cette indication. En effet dans une étude de Chou et Al., chez 60 patient stade IA à IIA sans envahissement ganglionnaire visible en IRM, la TEP ne met en évidence qu'un envahissement ganglionnaire supplémentaire sur dix retrouvés après analyse histologique [17].

Une étude rétrospective de 15 publications sur les performances de la TEP dans les stades précoces des cancers du col pour la détection de métastases ganglionnaires retrouve pour la TEP une sensibilité et une spécificité de respectivement 79% et 99% et de 72% et 96% pour l'IRM [46].

Evaluation de l'atteinte ganglionnaire dans les stades avancés (>IB2 FIGO)

La TEP présente un intérêt majeur dans cette indication étant donné la fréquence de l'extension extra-pelvienne. 15 à 30% des patients avec une néoplasie loco-régionalement

avancée ont une atteinte des ganglions para-aortiques [61]. Cependant, il existe peu d'études prospectives avec corrélation histologique puisqu'en cas d'extension extra-cervicale ou ganglionnaire le traitement fait appel à la radio-chimiothérapie avant la chirurgie. Une étude évaluant la performance de la TEP avant curage ganglionnaire retrouve une meilleure sensibilité dans la détection des ganglions pelviens (100%) que dans les ganglions lombo-aortiques (75%). Dans une étude de CHOI et Al., la TEP a une VPN de 92% dans la recherche d'envahissement lombo-aortique [16]. Plusieurs études tendent à montrer que la TEP pourrait remplacer le curage ganglionnaire [40] [62] [63] [116].

Bien que le curage ganglionnaire reste le Gold Standard, beaucoup d'auteurs ont comparé les performances de la TEP avec la TDM et l'IRM [71] [82] [92] [118] [119]. Plusieurs études ont montré la supériorité de la TEP par rapport au TDM notamment dans la détection d'atteintes ganglionnaires [103].

Recherche du ganglion sentinelle dans le cancer du col de l'utérus

La lymphadénectomie reste la seule technique permettant de connaître le statut ganglionnaire. Cependant, depuis quelques années cette exploration chirurgicale ganglionnaire, bien qu'indispensable, est de plus en plus controversée en cancérologie depuis l'avènement d'une chirurgie moins invasive qu'est la procédure du ganglion sentinelle (GS). En effet, la lymphadénectomie systématique n'est pas dénuée de complications avec un impact parfois négatif sur la qualité de vie. Cette chirurgie peut parfois être associée à des complications, essentiellement peropératoires, liées à de possibles lésions vasculaires, nerveuses ou urétérales [67]. Des oedèmes des membres inférieurs ainsi que des lymphocèles peuvent également survenir après une lymphadénectomie surtout lorsqu'une radiothérapie est associée [65]. La technique du GS est apparue comme une alternative à la lymphadénectomie systématique dans le but de réduire la morbidité du traitement chirurgical sans compromettre la survie et d'améliorer la stadification des patientes grâce aux techniques histologiques d'analyse immunohistochimique et de coupes sériées sur ces quelques ganglions prélevés. Le terme de ganglion sentinelle, qui est le premier relais ganglionnaire d'une tumeur située sur le territoire de drainage de celle-ci, a été introduit par Gould et al. en 1960 dans le cancer de la parotide [39]. Le concept de GS a ensuite été établi par Cabanas en 1977 lorsqu'il identifiait le premier relais lymphatique dans le cancer de la verge [13]. Cet intérêt reste cependant très théorique dans le sens où une reprise chirurgicale pour complément de curage pelvien en cas

de GS métastatique à l'examen histologique définitif, rend probablement le geste de reprise chirurgicale plus morbide qu'une lymphadénectomie pelvienne effectuée en dehors de toute dissection antérieure. Le second avantage de la technique du GS semble en revanche plus intéressant. En effet, la diffusion métastatique par voie lymphatique du cancer du col utérin, qui est une structure médiane, peut se faire indifféremment vers des sites ganglionnaires de la paroi latérale (droite ou gauche) ou parfois postérieure du pelvis. Comme l'envahissement ganglionnaire ne peut être déterminé en se fondant sur la localisation de la tumeur, la procédure du GS permettrait d'identifier le territoire de drainage principal et les territoires accessoires.

La recherche du ganglion sentinelle peut se faire en utilisant deux techniques :

- L'injection de bleu
- L'injection de produit isotopique

La combinaison de ces deux techniques apparaît la plus performante.

Ainsi, le taux de détection était de 55,5 % avec le bleu seul, de 76 % avec le produit isotopique seul et de 90 % avec la technique combinée [76]

Cependant plusieurs études ont montré un taux de faux négatifs non négligeable, indépendant du stade initial, limitant l'utilisation de la technique. En effet le taux de faux négatifs est de 11% dans l'étude de Levenback [68], 20% dans l'étude de Rhim [91] et 17% dans celle de Malur [76].

Rôle de la lymphographie :

Elle présente dans les différentes études une sensibilité et une spécificité inférieures ou similaires aux techniques d'imageries actuelles (*tableau 10*). Elle n'apparaît donc pas actuellement dans les stratégies diagnostiques du cancer du col de l'utérus.

| Examen | Nbre de patients | sensibilité | spécificité | VPP | VPN | exactitude |
|---------------|------------------|-------------|-------------|------------|-----------|------------|
| Lymphographie | 1421 | 55,23 % | 88,68 % | 65,18 % | 86,15 % | 80,17 % |
| | 11 études | 29 à 78 % | 62 à 98 % | 13 à 97 % | 68 à 98 % | 61 à 89 % |
| TDM | 290 | 35,06 % | 91,96 % | 46,08 % | 88,08 % | 83,41 % |
| | 5 études | 24 à 80 % | 78 à 95 % | 39 à 83 % | 70 à 94 % | 83 à 89 % |
| IRM | 360 | 38,74 % | 94,9 % | 70,53 % | 89,61 % | 86,4 % |
| | 5 études | 24 à 75 % | 84 à 100 % | 60 à 100 % | 88 à 95 % | 76 à 95 % |
| TEP | 32 1 étude | 75 % | 92 % | 75 % | 92 % | |

Tableau 10 : Valeurs comparées de la lymphographie, du TDM, de l'IRM et de la TEP dans la détection des métastases ganglionnaires des cancers du col utérin [33]

b- Valeur pronostique de la TEP-TDM

Outre la valeur pronostique de l'atteinte ganglionnaire [44] [106] [113], la TEP pourrait avoir une valeur pronostique grâce à l'analyse de la SUVmax. Dans une étude de Xue et al, la survie sans récurrence à 5 ans passe de 71% à 52% selon que la SUVmax de la lésion initiale est supérieure ou inférieure à 10,2. [117] Kidd et Al, ont également mis en évidence ce facteur pronostique de la SUVmax [57].

c- Extension à distance

Dans le bilan d'extension, en complément de l'IRM pelvienne, il est actuellement réalisé une exploration abdominale systématique par IRM ou tomodensitométrie ainsi qu'une recherche de localisations pulmonaires par radiographie pulmonaire ou tomodensitométrie (uniquement à partir du stade IB).

L'intérêt de la TEP dans la recherche initiale de métastases à distance n'a pas encore été validé malgré l'étude de Yen parue en 2006 [119] mettant en évidence une sensibilité et une spécificité de 93 et 99% pour la TEP seule (sans fusion avec une image de TDM) contre 71 et 98% pour l'IRM ; et celle de Lai parue en 2004 [63] portant également sur un examen TEP seul et démontrant une sensibilité de 92% contre 60% pour l'IRM. D'autres études ont montré que la TEP améliore la stadification avec mise en évidence d'atteintes autres que ganglionnaires pelviennes ou lomboaortiques [1] [74] [87].

L'étude de Husain [49] parue en 2007 confirme ces bons résultats sur un imageur hybride PET/TDM avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 100 et 94%.

2- Bilan post-thérapeutique

Plusieurs études tendent à montrer une possibilité de prédire la réponse thérapeutique à la radio-chimiothérapie grâce à la mesure de l'ADC (apparent diffusion coefficient). La valeur de l'ADC serait également corrélée à celle de la SUV_{max}.

Presque 1/3 des cancers du col développe une récurrence qui apparaît pour la majorité dans les 2 à 3 ans après la fin du traitement. Une étude a montré que les patients sans lésion résiduelle retrouvée sur la TEP post thérapeutique ont 83% de survie sans récurrence à 5 ans. Par contre la SSR à 5 ans est de 0% s'il persistait une fixation résiduelle [72]. Ces résultats sont concordants avec ceux de Grisby et al. [43] chez qui la SSR est de 80% en l'absence de fixation résiduelle, 32% s'il existe une fixation résiduelle et 0% lorsqu'apparaissent de nouvelles fixations ainsi qu'avec les résultats de l'étude de Schwarz et al. [96]. De récentes données suggèrent que la TEP permet une évaluation plus précoce que l'IRM pour évaluer la réponse au traitement. [25] [110]. Bien que ces études aient inclus peu de patient, la TEP permet de voir plus de lésions qu'au TDM.

3- Suspicion de récurrence

L'IRM reste ce jour l'examen de référence tant pour évaluer la réponse au traitement que pour rechercher une récurrence [114]. Cependant elle ne permet qu'une évaluation locale.

Environ 30% des récurrences du cancer du col se font à distance ou par une combinaison de métastases distantes et locales [18] [111]. De multiples études ont permis de mettre en évidence la performance de la TEP dans la mise en évidence des récurrences du cancer du col [25] [98] [101] [120].

Ces récurrences sont un facteur de mauvais pronostic et leur détection précoce est importante dans la prise en charge des patientes. Selon Hong et Al., la survie globale à 5 ans est de 29% chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie de sauvetage contre 3% pour les autres [25] [111]. Certaines études, bien qu'elles n'aient inclus que peu de patientes, montrent que la TEP permet de voir plus de lésions qu'au TDM. Sakurai et al. ont étudié l'apport de la TEP dans la détection des récurrences, et celle-ci présente une sensibilité de 91%, une spécificité de 57% et une précision de 87% [95]. La sensibilité dans la détection ganglionnaire extra-pelvienne est de 100%. D'autres études réalisées sur les performances de la TEP

retrouvent des sensibilités allant de 75 à 100% et une spécificité allant de 57% à 100% [14] [15] [18] [19] [42] [45] [49] [104].

Une étude évaluant l'apport de la TEP dans la recherche de récurrences devant des signes suspects (augmentation des marqueurs, modifications cliniques, anomalie radiologique) met en évidence une survie sans maladie nettement plus élevée en l'absence de fixation pathologique scintigraphique (85% vs 11%) [18]. De plus, en présence de marqueurs élevés, la sensibilité de la TEP et sa précision sont de plus de 90% [18] [19] [95] [96].

La TEP apparaît cependant également très performante dans la détection des récurrences chez des patientes ne présentant pas de signe de reprise évolutive avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 76% [94]. En effet ces récurrences ne sont pas négligeables avec dans une étude plus de 30% de récurrence chez des patientes asymptomatiques [112].

Un hypermétabolisme persistant à 3 mois est en rapport avec une importante chute de la survie spécifique à 5 ans. Elle passe de 80% à 32% [43].

Une étude comparative avec l'IRM et le TDM montre une meilleure sensibilité de la TEP dans la détection des lésions ganglionnaires (77% vs 45,5% ; $p=0,043$) et viscérales à distance (66,7% contre 26,7% ; $p=0,028$) mais non dans la détection de récurrence locale.

4- Apport de la TEP dans notre étude :

a- Dans le bilan de la lésion initiale

Dans le cadre du bilan de la lésion initiale, la TEP ne permet pas de juger de l'atteinte paramétriale.

Cependant elle apparaît performante dans la mise en évidence de la lésion du col tous stades confondus avec un taux de concordance avec l'IRM de 94% et un coefficient Kappa de 0,37.

Cette étude confirme cependant une diminution de la sensibilité de la TEP dans les petits stades avec des faux négatifs intéressant des lésions de stade Ia (2) et Ib (1) selon la classification FIGO. Il est cependant intéressant de voir qu'un faux négatif de l'IRM a été visualisé en TEP et correspondait à un carcinome épidermoïde micro-invasif du col infiltrant sur 4.1mm (patiente 24). L'intervalle entre les 2 examens était de 1 jour.

Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'intensité de fixation mesurée par la SUVmax et le stade FIGO de la tumeur. Le rapport de la SUVmax sur le volume de la lésion

n'est pas non plus contributif et n'apparaît pas corrélé au stade de la tumeur. Il est cependant plus élevé dans le cadre de lésions peu différenciées concordant avec l'augmentation de la sensibilité de la TEP dans les lésions indifférenciées. Il n'est pas non plus mis en évidence de différence significative entre l'intensité des lésions de type carcinome épidermoïde et les adénocarcinomes comme cela avait été mis en évidence dans différentes études [57].

En ce qui concerne l'extension rectale et vésicale, la concordance entre la TEP et l'IRM est de 98% (53/54).

La TEP manque cependant de résolution afin de déterminer l'atteinte vaginale (seulement 4 patientes), mais celle-ci a toujours été visualisée lors de l'envahissement du 1/3 inférieur du vagin.

La TEP apparaît donc très sensible dans la détection de la lésion initiale, son extension ou non à la vessie ou au tube digestif, mais ne permet pas de faire la différence entre un stade I ou II selon la classification FIGO et donc de décider de la prise en charge initiale de la tumeur indépendamment de l'envahissement ganglionnaire ou extra ganglionnaire, à savoir d'une hystérectomie d'emblée après curage pelvien ou d'un curage lombo-aortique suivi de radio-chimiothérapie.

b- Dans le cadre du bilan d'extension :

Ganglionnaire en région lombo-aortique :

La sensibilité de la TEP apparaît légèrement supérieure à celle de l'IRM avec cependant une spécificité inférieure. La sensibilité et la spécificité retrouvées dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique respectivement pour la TEP et l'IRM sont de 62,5% ; 50% et 92% ; 100%. Cependant il semble exister une excellente complémentarité de la TEP et de l'IRM en considérant positif tout ganglion suspect à la TEP et/ou à l'IRM, confirmée par les calculs de concordances à l'aide du coefficient Kappa (passe de 0,5 à 0,8), de la spécificité (96%) et de la sensibilité (78%).

Les VPP et VPN respectivement pour la TEP et l'IRM sont de 71% ; 100% et 89% ; 87%.

Ses performances qui apparaissent inférieures à celles retrouvées dans la littérature peuvent s'expliquer notamment par la méthodologie de l'étude. En effet, dans la grande majorité des études, il n'y a pas de confrontation histologique et seule l'histoire de la maladie guide l'exactitude du bilan d'imagerie. La confrontation histologique attendue de cette étude ne nous a pas fait prendre en compte de probables vrais positifs notamment dans le bilan des

patientes métastatiques ou avec envahissement évolué (5 patientes concordantes TEP et IRM). Si les résultats concernant ces patientes étaient intégrés dans le calcul de la sensibilité on obtiendrait respectivement pour la TEP et l'IRM 77% et 69%.

Si les faux négatifs retrouvés sont en rapport, avec une atteinte micrométastatique comme l'on déjà montré plusieurs études, la TEP a su mettre en évidence un envahissement ganglionnaire de 1mm.

Les 2 FP retrouvés ne sont pas expliqués par un contexte infectieux connu et dans les deux cas il s'agit de l'hypermétabolisme de ganglions nettement infra-centimétriques (patiente 31 et 44) et en l'absence de fistule. De plus la comparaison des examens pré et post thérapeutiques suggère une prise en défaut du curage ganglionnaire.

Ganglionnaire en région pelvienne :

La sensibilité de la TEP est identique à celle de l'IRM avec cependant une spécificité supérieure. La sensibilité et la spécificité retrouvées dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique respectivement pour la TEP et l'IRM sont de 71% ; 71% et 83% ; 71%.

Les VPP et VPN respectivement pour la TEP et l'IRM sont de 56% ; 42% et 91% ; 89%.

Les valeurs de la sensibilité dans l'évaluation de l'atteinte pelvienne sont également probablement sous-estimées avec 9 patientes présentant une atteinte concordante TEP et IRM et pour lesquelles il n'y a pas eu de curage pelvien. En les incluant, on obtiendrait une sensibilité pour la TEP et l'IRM de 87,5%. Il est important de noter que pour une de ces patientes apparaissant positive de façon concordante en TEP en IRM au niveau pelvien gauche, le curage pelvien gauche n'a pu être réalisé.

Nous retrouvons 4 FP de la TEP (patients n° 41, 47, 49 et 50). Pour la patiente 47, la relecture retrouvait des ganglions iliaques externes très discrètement hypermétaboliques (SUVmax=2,1) qui avaient conservé leur forme oblongue et leur centre clair graisseux et qui auraient donc pu être considérés comme réactionnels bénins et non comme envahis (*figure 19*). L'IRM avait également considéré cette patiente comme positive en région pelvienne.

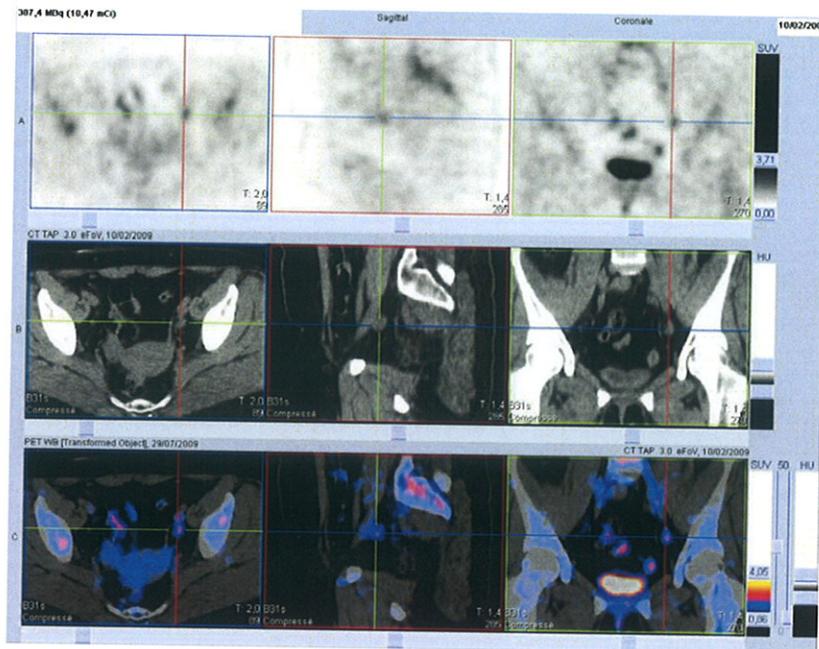


Figure 19 : Coupes TEP TDM fusionnées centrées sur une formation ganglionnaire oblongue, à centre graisseux, faiblement hypermétabolique, non envahie à l'examen anatomopathologique.

Cela suggère cependant une utilisation de la TDM à visée diagnostique et non de repérage.

Pour les patientes 41, 49 et 50 la question se pose de la performance du gold standard devant certaines atteintes concordantes TEP et IRM, en l'absence de contexte infectieux notable ou de fistulisation, principales causes de faux positifs en TEP.

Les faux négatifs sont classiquement en rapport avec des lésions micro-métastatiques qui peuvent disséminer au sein de volumineux ganglions calcifiés et nécrotiques (patiente 45).

Dans cette étude, l'IRM présente de bonnes performances probablement grâce à l'utilisation du critère de taille (8 mm de petit axe) qui, même s'il diminue la sensibilité, améliore nettement la spécificité. Pour les ganglions pelviens dans le bilan pré-thérapeutique, la complémentarité de la TEP et de l'IRM apparaît moins marquée (pas de modification du coefficient de concordance).

Patientes métastatiques d'emblée:

Même si cela reste peu fréquent dans les bilans d'extension, avec ici seulement 4 patientes sur 54 (soit 7,4%), la TEP prend ici toute son importance et entraîne des changements d'attitude thérapeutique. Dans notre étude, l'attitude thérapeutique a été modifiée pour 3 patientes sur 4 avec découvertes de lésions supplémentaires comparativement au TDM pour les 4 patientes. Il est intéressant de noter que dans 1 cas il s'agissait localement d'un stade IIb selon la

classification FIGO. Toutes les patientes présentaient une atteinte ganglionnaire lombo-aortique avec pour une des patientes une atteinte uniquement pelvienne et iliaque primitive.

La TEP a permis de mettre en évidence des lésions de carcinose, non retrouvées à l'IRM, ganglionnaires sus diaphragmatiques, sous-cutanées et pulmonaires non visualisées en TDM. La lésion hépatique avait été mise en évidence par le TDM.

Pathologies intercurrentes :

La TEP permet aussi de façon fortuite, mais non négligeable de mettre en évidence des pathologies intercurrentes.

Dans notre étude, une lésion hypermétabolique a été mise en évidence chez 5 patientes soit 9% des patientes. Il a notamment été mis en évidence deux probables deuxième primitifs pulmonaires.

c- Dans le bilan post-thérapeutique :

Au niveau du col :

Dans notre étude la sensibilité et la spécificité de la TEP et de l'IRM dans le but d'évaluer la réponse thérapeutique et la présence ou non de lésions résiduelles sont respectivement de 44% ; 56% et 58% ; 50%. Les VPP et VPN respectivement pour la TEP et l'IRM sont de 61,5% ; 62,5% et 41% ; 43%. Malgré une sensibilité faible, l'intérêt de la TEP réside dans sa valeur pronostique d'une fixation résiduelle avec importante chute de la SSR.

Ici, nous mettons en évidence :

- 33% de rémission à 12 mois dans le cas d'une fixation résiduelle du col
- 60% de rémission à 12 mois en l'absence de fixation résiduelle.

La concordance entre TEP et IRM reste élevée puisque de 91% (32 patientes sur 35) avec un Kappa de 0,41.

Au niveau ganglionnaire pelvien :

La sensibilité et la spécificité retrouvées dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire pelvienne après traitement sont respectivement pour la TEP et l'IRM de 66,5% ; 66,5% et 90% ; 80%. Nous retrouvons ici la même complémentarité TEP et IRM confirmée par les

calculs de concordances à l'aide du coefficient Kappa (passe de 0,5 à 0,8), de la spécificité (89%) et de la sensibilité (100%).

Les VPP et VPN respectivement pour la TEP et l'IRM sont de 66,5% ; 50% et 90% ; 89%.

Il a été également impossible chez 2 patientes (patientes 27 et 38) de réaliser un curage ganglionnaire pelvien complet (1 droit et 1 gauche). L'une de ces patientes (patiente 38) présentait une imagerie positive de façon concordante en TEP et en IRM. Cette patiente ayant récidivé à 15 mois, il s'agit probablement d'un faux négatif du curage ganglionnaire. La TEP retrouve un faux positif (patiente 38) dans un contexte où le curage pelvien est incomplet. Une fois de plus le faux négatif de la TEP est en rapport avec une micro-métastase ganglionnaire. On notera que cette formation ganglionnaire était déjà positive en imagerie TEP lors du bilan pré-thérapeutique.

Suivi après chimiothérapie des patientes métastatiques d'emblée :

La TEP présente dans cette étude une excellente valeur prédictive de la survie devant l'absence ou non d'une réponse après chimiothérapie. En effet la patiente en réponse complète est actuellement toujours en rémission. La patiente en réponse partielle, même si elle n'est pas en rémission est actuellement en vie plus de 2 ans après la date initiale du diagnostic.

A contrario, une absence de réponse, diminue significativement la survie à distance.

d- Dans la recherche de récurrence pelvienne ou à distance

Pour les patientes suivies initialement au CHU de Limoges, le délai de récurrence est très variable de même que le stade initial. Elles apparaissent à 6 mois pour la plus précoce jusqu'à 5 ans pour la plus ancienne. Cependant, en moyenne dans cette étude la récurrence a lieu au bout de 38 mois. Une majorité des patientes a présenté une récurrence pelvienne mais rarement isolée avec présence de carcinose péritonéale, d'atteintes viscérales (foie, poumons) ou ganglionnaires sus diaphragmatique mettant en évidence l'importance d'une imagerie corps entier afin d'éventuellement effectuer des pelvectomies de sauvetage. Ces détections de récurrences semblent également trop tardives pour bénéficier d'une thérapeutique curative efficace.

La proportion adénocarcinome/carcinome épidermoïde semble conservée. La moyenne des SUVmax des lésions initiales est de 11,6 donc sans différence significative comparativement à l'ensemble des néoplasies du col de l'utérus étudié. L'envahissement ganglionnaire lombo-aortique ne semble pas non plus différent. Cependant il est important de noter le manque de recul sur l'évaluation de la survie et de la récurrence pouvant expliquer les différences avec les résultats des différentes études.

e- Dans l'évaluation pronostique

Nous avons essayé de déterminer dans notre étude la valeur pronostique de la TEP principalement dans l'analyse de l'intensité de l'hypermétabolisme lors du bilan pré-thérapeutique ainsi que de la présence d'un hypermétabolisme résiduel après traitement.

Lorsque l'on compare la moyenne des SUVmax chez les patientes en rémission avec celle chez les patientes qui ne le sont pas (récurrence, progression, décès), il n'est pas retrouvé de différence significative : 11 de SUVmax contre 12 de SUVmax.

Rapporter la valeur de la SUVmax à son volume ne met pas non plus en évidence d'apport pronostique dans cette étude, de même que le produit volume métabolique par la SUVmax ou encore le volume mesuré en IRM multiplié par la SUVmax. En effet un rapport élevé n'est pas synonyme de mauvais pronostic.

Cependant, le calcul du volume hypermétabolique du col lors du bilan pré thérapeutique apparaît être un facteur pronostic important. En effet la moyenne des volumes métaboliques chez les patientes en rémission est de 27,9 cm³ contre 125 cm³ chez les patientes qui ont présenté une évolution péjorative. Ce facteur pronostic a déjà été mis en évidence dans différentes études [79].

Concernant l'analyse de la valeur pronostic d'une fixation résiduelle (analyse visuelle) du col en post thérapeutique nous mettons en évidence :

- 33% de rémission à 12 mois dans le cas d'une fixation résiduelle du col
- 60% de rémission à 12 mois en l'absence de fixation résiduelle.

Cependant dans cette étude la visualisation à l'IRM d'un résidu tumoral semble avoir une plus grande valeur pronostic.

L'analyse quantitative de la SUVmax montre une tendance significative de la valeur seuil du SUVmax de 4,3 en tant que paramètre prédictif de l'évolution à un an. En effet nous retrouvons seulement 12,5% de patientes présentant une survie sans maladie à 1 an lorsque la SUVmax en post thérapeutique est supérieure à 4,3 contre 67% si elle est inférieure.

f- Le Gold Standard : le curage ganglionnaire

Cette étude a utilisé les résultats anatomopathologiques faisant suite aux différents curages afin de déterminer les performances de la TEP et de l'IRM. Cependant le curage n'est pas toujours réalisable de façon optimale notamment dans la recherche des formations ganglionnaires iliaques primitives droites ou même comme à deux reprises dans cette étude dans certaines explorations pelviennes. De plus l'analyse de l'imagerie pré et post thérapeutique chez une patiente met en évidence le côté incomplet de certains curages pouvant aboutir à des faux négatifs. Si il existe des faux négatifs en raison d'envahissement ganglionnaire, la notion de faux positifs en imagerie et notamment métabolique doit être abordée avec prudence principalement en région lombo-aortique et en l'absence de fistulisation.

Conclusion

Bien que l'incidence du cancer du col diminue depuis quelques années, elle commence à se stabiliser dans les pays développés et reste élevée dans les pays en voie de développement. Le bilan pré opératoire et le suivi post thérapeutique apparaissent primordiaux dans la prise en charge de cette pathologie devant l'importante baisse de la survie à 5 ans dès l'apparition d'un envahissement ganglionnaire. L'IRM qui est actuellement l'imagerie de référence reste irremplaçable, permettant idéalement d'évaluer l'extension locale et de déterminer la classification FIGO initiale.

Cependant d'autres techniques d'imagerie telles que la TEP se développent et semblent pouvoir de façon complémentaire participer à la prise en charge des néoplasies du col de l'utérus afin de déterminer la meilleure thérapeutique.

Dans la détection de l'envahissement ganglionnaire, et contrairement aux résultats retrouvés dans la littérature, notre étude, elle, ne montre pas de supériorité significative par rapport à l'IRM associant la technique de diffusion et un critère de taille de 8 mm de petit axe ganglionnaire. Elle semble complémentaire à l'IRM de par sa possibilité à mettre en évidence un envahissement dans des atteintes ganglionnaires dont le petit axe est inférieur à 8 mm. Cette recherche d'envahissement est primordiale car il représente un facteur pronostique, et un facteur de modification de la prise en charge déterminant, d'autant plus que notre étude semble mettre en évidence quelques limitations du curage ganglionnaire.

De plus, la TEP permet de faire le bilan d'extension corps entier à la recherche de lésions métastatiques à distance, voire de mettre en évidence des pathologies intercurrentes (15% des patientes dans notre étude).

Si son apport dans le bilan post thérapeutique reste cependant limité dans les petits stades, elle semble avoir une valeur pronostique importante grâce à la mesure de la SUVmax. Enfin, elle apparaît très performante dans la recherche de récurrences qui se font fréquemment à distance et pourrait être envisagée de façon systématique à 6 mois devant le nombre important de récurrences asymptomatiques précoces.

BIBLIOGRAPHIE

1. Amit, A., D. Beck, et al. (2006). "The role of hybrid PET/CT in the evaluation of patients with cervical cancer." *Gynecol Oncol* 100(1): 65-9.
2. Ansink, A., A. de Barros Lopes, et al. (1996). "Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance." *Br J Obstet Gynaecol* 103(11): 1156-8.
3. Belhocine, T., A. Thille, et al. (2002). "Contribution of whole-body 18FDG PET imaging in the management of cervical cancer." *Gynecol Oncol* 87(1): 90-7.
4. Belhocine, T., F. Kridelka, et al. (2003). "Staging of primary cervical cancers: the role of nuclear medicine." *Crit Rev Oncol Hematol* 46(3): 275-84.
5. Belhocine, T. Z. (2004). "18F-FDG PET imaging in posttherapy monitoring of cervical cancers: from diagnosis to prognosis." *J Nucl Med* 45(10): 1602-4.
6. Belhocine T, Spaepen K, Dusart M, Castaigne C, Muylle K, Bourgeois P, Bourgeois D, Dierickx L, Flamen P. "18FDG PET in oncology: the best and the worst" *Int J Oncol* (2006 May;28(5):1249-61.
7. Bergeri I, Michel R, Boutin J-P. Everything (or almost) about the Kappa coefficient. 2002,vol.62,n°6, pp.634-636
8. Bjurberg, M., E. Kjellen, et al. (2007). "FDG-PET in cervical cancer: staging, re-staging and follow-up." *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(11): 1385-91. Une petite serie tep a 6 mois inutile
9. Boughanim, M., S. Leboulleux, et al. (2008). "Histologic results of para-aortic lymphadenectomy in patients treated for stage IB2/II cervical cancer with negative [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans in the para-aortic area." *J Clin Oncol* 26(15): 2558-61.
10. Brechtel K, Klein M, Vogel M, Mueller M, Aschoff P, Beyer T, Eschmann SM, Bares R, Claussen CD, Pfannenbergl AC. Optimized contrast-enhanced CT protocols

for diagnostic whole-body 18F-FDG PET/CT: technical aspects of single-phase versus multiphase CT imaging. *J Nucl Med.* 2006 Mar;47(3):470-6.

- 11.** Bural, G. G., S. Shriaknthan, et al. (2007). "FDG-PET is useful in staging and follow-up of primary uterine cervical lymphoma." *Clin Nucl Med* 32(9): 748-50.
- 12.** Buvat Irène. Les limites du SUV. *Médecine nucléaire* 31 (2007) 165-172
- 13.** Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-66
- 14.** Chang, T. C., K. S. Law, et al. (2004). "Positron emission tomography for unexplained elevation of serum squamous cell carcinoma antigen levels during follow-up for patients with cervical malignancies: a phase II study." *Cancer* 101(1): 164-71.
- 15.** Chang, W. C., Y. C. Hung, et al. (2004). "Usefulness of FDG-PET to detect recurrent cervical cancer based on asymptotically elevated tumor marker serum levels--a preliminary report." *Cancer Invest* 22(2): 180-4.
- 16.** Choi, H. J., J. W. Roh, et al. (2006). "Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study." *Cancer* 106(4): 914-22.
- 17.** Chou, H. H., T. C. Chang, et al. (2006). "Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy." *J Clin Oncol* 24(1): 123-8.
- 18.** Chung, H. H., S. K. Kim, et al. (2006). "Clinical impact of FDG-PET imaging in post-therapy surveillance of uterine cervical cancer: from diagnosis to prognosis." *Gynecol Oncol* 103(1): 165-70.
- 19.** Chung, H. H., H. Jo, et al. (2007). "Clinical impact of integrated PET/CT on the management of suspected cervical cancer recurrence." *Gynecol Oncol* 104(3): 529-34.
- 20.** Chung, H. H., W. J. Kang, et al. (2007). "Characterization of surgically transposed ovaries in integrated PET/CT scan in patients with cervical cancer." *Acta Obstet Gynecol Scand* 86(1): 88-93.

- 21.** Comerci, G., B. S. Bolger, et al. (1998). "Prognostic factors in surgically treated stage IB-IIB carcinoma of the cervix with negative lymph nodes." *Int J Gynecol Cancer* 8(1): 23-26.
- 22.** Creasman WT. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol.* 1995 Aug;58(2):157-8.
- 23.** Cunéo B, Marcille M. Topographie des ganglions iliopelviens. *Bull Med Soc Anat Paris* 1901;86:653–63.
- 24.** Dolezelova, H., P. Slampa, et al. (2008). "The impact of PET with 18FDG in radiotherapy treatment planning and in the prediction in patients with cervix carcinoma: results of pilot study." *Neoplasma* 55(5): 437-41.
- 25.** Dose, J., G. E. Hemminger, et al. (2000). "Therapy monitoring using FDG-PET in metastatic cervical cancer." *Lancet Oncol* 1: 106.
- 26.** Eifel, P. J. (2004). "Accurate diagnosis of regional metastasis from cervical cancer: is PET the answer?" *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(3): 637-8.
- 27.** Encyclopédie Médico Chirugicale. Gynécologie. 597-A-10, Baldauf JJ, Hamid D, Ritter J.
- 28.** Encyclopédie Médico Chirugicale. Gynécologie. 3-1250. Cancer du col de l'utérus. Rouzier R, Legoff S.
- 29.** Encyclopédie Médico Chirugicale. Gynécologie. 605-A-85. Récurrence du cancer du col, facteurs de risque et traitement. Fotiou S, Rodolakis A.
- 30.** Encyclopédie Médico Chirugicale. Radiologie et imagerie médicale. 34-620-A-10. IRM du cancer du col utérin. Thille A, Kridelka F.
- 31.** Encyclopédie Médico Chirugicale. Gynécologie. 310-A-10. principe et techniques de la Tomographie par Emission de Positons (TEP). De Dreuille O, Maszelin P, Foehrenbach Bonardel G, Gaillard JF.
- 32.** Esthappan, J., S. Mutic, et al. (2004). "Treatment planning guidelines regarding the use of CT/PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive paraaortic lymph nodes." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(4): 1289-97.

- 33.** FNCLCC – SFOG "Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patientes atteintes de cancers invasifs du col utérin (stades non métastatiques)". 23/06/00.
- 34.** FNCLCC « Standards, options et recommandations pour l'utilisation de la TEP en cancérologie ». Février 2002.
- 35.** Follen, M., C. F. Levenback, et al. (2003). "Imaging in cervical cancer." *Cancer* 98(9 Suppl): 2028-38.
- 36.** Fujiwara K, Yoden E, Asakawa T, Shimizu M, Hirokawa M, Mikami Y, Oda T, Joja I, Imajo Y, Kohno I. *Gyn Oncol* 2000 Dec;79(3):451-6.
- 37.** Fyles A, Kirkbride P. Cervix uteri carcinoma. In :Hek P, Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, Sobin LH, eds. *Pronostic factors in cancer*. Berlin: springer, 1995:185-1992
- 38.** Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR, Haie C, Michel G, Prade M, Lhomme C, Masselot M, Albano M, Dutreix A, et al. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix--the Villejuif experience, 1975-1984. *Radiother Oncol*. 1992 Feb; 23(2):66-73.
- 39.** Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a sentinel node in the parotid. *Cancer* 1960;13:77-8
- 40.** Grigsby, P. W., B. A. Siegel, et al. (2001). "Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix." *J Clin Oncol* 19(17): 3745-9.
- 41.** Grigsby, P. W., C. A. Perez, et al. (2001). "Radiation therapy for carcinoma of the cervix with biopsy-proven positive para-aortic lymph nodes." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49(3): 733-8.
- 42.** Grigsby, P. W., B. A. Siegel, et al. (2003). "Posttherapy surveillance monitoring of cervical cancer by FDG-PET." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55(4): 907-13.
- 43.** Grigsby, P. W., B. A. Siegel, et al. (2004). "Posttherapy [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in carcinoma of the cervix: response and outcome." *J Clin Oncol* 22(11): 2167-71.
- 44.** Grigsby, P. W. (2008). "The prognostic value of PET and PET/CT in cervical cancer." *Cancer Imaging* 8: 146-55.

- 45.** Havrilesky, L. J., T. Z. Wong, et al. (2003). "The role of PET scanning in the detection of recurrent cervical cancer." *Gynecol Oncol* 90(1): 186-90.
- 46.** Havrilesky, L. J., S. L. Kulasingam, et al. (2005). "FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer." *Gynecol Oncol* 97(1): 183-91.
- 47.** Hope, A. J., P. Saha, et al. (2006). "FDG-PET in carcinoma of the uterine cervix with endometrial extension." *Cancer* 106(1): 196-200.
- 48.** Horn LC, Hentschel B, Galle D, Bilek K. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri. *Gynecol Oncol*. 2008 Jan; 108(1):63-7. Epub 2007 Oct 24. PubMed PMID: 17920109.
- 49.** Husain, A., T. Akhurst, et al. (2007). "A prospective study of the accuracy of 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG PET) in identifying sites of metastasis prior to pelvic exenteration." *Gynecol Oncol* 106(1): 177-80.
- 50.** Institut National de Veille Sanitaire 2003.
- 51.** International Federation of Gynecology and Obstetrics. FIGO staging of gynecologic cancers: cervical and vulva. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:319-324.
- 52.** I Thomasson Naggara, C Lafon, S Bendavid et Al, Apport de l'IRM dans les cancers utérins, Journée Française de Radiologie 2006.
- 53.** Janus, C. L., D. S. Mendelson, et al. (1989). "Staging of cervical carcinoma: accuracy of magnetic resonance imaging and computed tomography." *Clin Imaging* 13(2): 114-6.
- 54.** Kamel EM, Jichlinski P, Prior JO, Meuwly JY, Delaloye JF, Vaucher L, Malterre J, Castaldo S, Leisinger HJ, Delaloye AB. Forced diuresis improves the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET in abdominopelvic malignancies. *J Nucl Med*. 2006 Nov;47(11):1803-7.
- 55.** Kenney JM, Marinelli, Woodard HQ. Tracer studies with radioactive phosphorus in malignant neoplastic disease. *Radiology* 1941 ;37 :683-90
- 56.** Kerr, I. G., M. F. Manji, et al. (2001). "Positron emission tomography for the evaluation of metastases in patients with carcinoma of the cervix: a retrospective review." *Gynecol Oncol* 81(3): 477-80.

- 57.** Kidd, E. A., B. A. Siegel, et al. (2007). "The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival." *Cancer* 110(8): 1738-44.
- 58.** Kim, S. H., B. I. Choi, et al. (1993). "Preoperative staging of uterine cervical carcinoma: comparison of CT and MRI in 99 patients." *J Comput Assist Tomogr* 17(4): 633-40.
- 59.** Kuhnel, G., L. C. Horn, et al. (2001). "[18F-FDG positron-emission-tomography in cervical carcinoma: preliminary findings]." *Zentralbl Gynakol* 123(4): 229-35.
- 60.** Laffon Eric, Vialard Julie, Allard Michèle, Ducassou Dominique . Feasibility of an SUV normalization to 1 hour after the ¹⁸F-FDG injection. *C.R. Biologies* 329 (2006) 520-526
- 61.** Lagasse, L. D., W. T. Creasman, et al. (1980). "Results and complications of operative staging in cervical cancer: experience of the Gynecologic Oncology Group." *Gynecol Oncol* 9(1): 90-8.
- 62.** Lai, C. H., K. G. Huang, et al. (2003). "Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer." *Gynecol Oncol* 89(1): 160-7.
- 63.** Lai, C. H., K. G. Huang, et al. (2004). "Restaging of recurrent cervical carcinoma with dual-phase [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography." *Cancer* 100(3): 544-52.
- 64.** Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159-74.
- 65.** Landoni C, Gianolli L, Lucignani G, Magnani P, Savi A, Travaini L, Carla Gilardi M, Fazio F. Comparison of dual-head coincidence PET versus ring PET in tumor patients. *J Nuc Med* 1999 ;40(10):1617-1622.
- 66.** Landoni F, Maneo A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997;350:535-40.
- 67.** Lecuru F, Taurelle R. Transperitoneal laparoscopic pelvic lymphadénectomie for gynecologic malignancies (I). Technique and results. *Surg Endosc* 1998;12:1-6.

- 68.** Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002;20:688–93.
- 69.** Leveuf J, Godard H. Les lymphatiques de l'utérus. *Rev Chir* 1923;61:219–48.
- 70.** Lien, H. H., V. Blomlie, et al. (1993). "Clinical stage I carcinoma of the cervix. Value of MR imaging in determining invasion into the parametrium." *Acta Radiol* 34(2): 130-2.
- 71.** Lin, W. C., Y. C. Hung, et al. (2003). "Usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to detect para-aortic lymph nodal metastasis in advanced cervical cancer with negative computed tomography findings." *Gynecol Oncol* 89(1): 73-6.
- 72.** Lin, C. T., T. C. Yen, et al. (2006). "Role of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in re-recurrent cervical cancer." *Int J Gynecol Cancer* 16(6): 1994-2003.
- 73.** Lin, L. L., Z. Yang, et al. (2006). "FDG-PET imaging for the assessment of physiologic volume response during radiotherapy in cervix cancer." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(1): 177-81.
- 74.** Loft, A., A. K. Berthelsen, et al. (2007). "The diagnostic value of PET/CT scanning in patients with cervical cancer: a prospective study." *Gynecol Oncol* 106(1): 29-34.
- 75.** Magne, N., C. Chargari, et al. (2008). "New trends in the evaluation and treatment of cervix cancer: The role of FDG-PET." *Cancer Treat Rev*.
- 76.** Malur S, Krause N, Kohler C, Schneider A. Sentinel lymph node detection in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:254–7.
- 77.** Marcille M. Lymphatiques et ganglions iliopelviens. *Tribune Médicale* 1903:165–70.
- 78.** McKenzie, C. A. (1997). "Recurrent stage IB cervical carcinoma: evaluation of the effectiveness of routine follow up surveillance." *Br J Obstet Gynaecol* 104(7): 868.

- 79.** Miller, T. R. and P. W. Grigsby (2002). "Measurement of tumor volume by PET to evaluate prognosis in patients with advanced cervical cancer treated by radiation therapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(2): 353-9.
- 80.** Morris, M., P. J. Eifel, et al. (1999). "Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer." *N Engl J Med* 340(15): 1137-43.
- 81.** Mutic S., Malyapa R.S., Grigsby P.W., Dehdashti F., Miller T.R., Zoberi I., Bosch W.R., Esthappan J, Low A.L. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes. A dose-escalation treatment planning study. *Int. J. Radiation Onc Biol. Phys* 2003; 55(1):28-35.
- 82.** Narayan, K., R. J. Hicks, et al. (2001). "A comparison of MRI and PET scanning in surgically staged loco-regionally advanced cervical cancer: potential impact on treatment." *Int J Gynecol Cancer* 11(4): 263-71.
- 83.** Oellinger JJ, Blohmer JU, Michniewicz K et al. Preoperative staging of cervical cancer. Comparison magnetic resonance imaging (MRI) computed tomography (CT) with histologic results. *Zentralbl Gynakol* 2000;122:82-91.
- 84.** Park, D. H., K. H. Kim, et al. (2000). "Diagnosis of recurrent uterine cervical cancer: computed tomography versus positron emission tomography." *Korean J Radiol* 1(1): 51-5.
- 85.** Park, W., Y. J. Park, et al. (2005). "The usefulness of MRI and PET imaging for the detection of parametrial involvement and lymph node metastasis in patients with cervical cancer." *Jpn J Clin Oncol* 35(5): 260-4.
- 86.** Perez CA, Grigsby PW, Nene SM, Camel HM, Galakatos A, Kao MS, Lockett MA. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with rradiation alone. *Cancer*. 1992 Jun 1;69(11):2796-806.
- 87.** Qiu, J. T., K. C. Ho, et al. (2007). "Supraclavicular lymph node metastases in cervical cancer." *Eur J Gynaecol Oncol* 28(1): 33-8.
- 88.** Rajendran, J. G. and B. E. Greer (2006). "Expanding role of positron emission tomography in cancer of the uterine cervix." *J Natl Compr Canc Netw* 4(5): 463-9.

- 89.** Reinhardt, M. J., C. Ehrhrit-Braun, et al. (2001). "Metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: detection with MR imaging and FDG PET." *Radiology* 218(3): 776-82.
- 90.** Référentiel de la SFOG. Querleu D, Bonnier P, Morice P, Narducci F, Lhommé C, Haie-Meder C. 5/12/2007.
- 91.** Rhim CC, Park JS, Bae SN, Namkoong SE. Sentinel node biopsy as an indicator for pelvic nodes dissection in early stage cervical cancer. *J Korean Med Sci* 2002;17:507-11.
- 92.** Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med* 1999;340:1144-1153.
- 93.** Rose, P. G., L. P. Adler, et al. (1999). "Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study." *J Clin Oncol* 17(1): 41-5.
- 94.** Ryu, S. Y., M. H. Kim, et al. (2003). "Detection of early recurrence with 18F-FDG PET in patients with cervical cancer." *J Nucl Med* 44(3): 347-52.
- 95.** Sakurai, H., Y. Suzuki, et al. (2006). "FDG-PET in the detection of recurrence of uterine cervical carcinoma following radiation therapy--tumor volume and FDG uptake value." *Gynecol Oncol* 100(3): 601-7.
- 96.** Schwarz, J. K., B. A. Siegel, et al. (2007). "Association of posttherapy positron emission tomography with tumor response and survival in cervical carcinoma." *Jama* 298(19): 2289-95.
- 97.** Sheu MH, Chang CY, Wang JH, Yen MS. Preoperative staging of cervical carcinoma with MR imaging: a reappraisal of diagnostic accuracy and pitfalls. *Eur Radiol* 2001;11(9):1828-33 Singh N, Arif S. Histopathologic parameters of prognosis in cervical cancer-a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Sep-Oct;14(5):741-50.
- 98.** Shimotsu, Y., Y. Ishida, et al. (1998). "Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET identification of cardiac metastasis arising from uterine cervical carcinoma." *J Nucl Med* 39(12): 2084-7.
- 99.** Shingleton HM, Bell MC, Fremgen A, Chmiel JS, Russell AH, Jones WB, Winchester DP, Clive RE. Is there really a difference in survival of women with

squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, and adenosquamous cell carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1995 Nov 15;76(10 Suppl):1948-55.

100. Spottswood, S. E., O. A. Lopatina, et al. (2005). "Peritoneal carcinomatosis from cervical cancer detected by F-18 FDG positron emission tomography." *Clin Nucl Med* 30(1): 56-9.

101. Subak, L. L., H. Hricak, et al. (1995). "Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging." *Obstet Gynecol* 86(1): 43-50.

102. Sugawara, Y., A. Eisbruch, et al. (1999). "Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer." *J Nucl Med* 40(7): 1125-31.

103. Sun, S. S., T. C. Chen, et al. (2001). "Value of whole body 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of recurrent cervical cancer." *Anticancer Res* 21(4B): 2957-61.

104. Talbot JN, Grahek D. Update of standards, options and recommendations for FDG-PET in breast and gynaecological cancers. *Gynecol Obstet Fertil*. 2006 May; 34(5):434-6. Epub 2006 May 4.

105. Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, Okamoto K, Kuwabara M, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Yamada H, Fujimoto S. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Dec;81(12):1144-51.

106. Togashi, K., K. Morikawa, et al. (1998). "Cervical cancer." *J Magn Reson Imaging* 8(2): 391-7.

107. Tran, B. N., P. W. Grigsby, et al. (2003). "Occult supraclavicular lymph node metastasis identified by FDG-PET in patients with carcinoma of the uterine cervix." *Gynecol Oncol* 90(3): 572-6.

108. Tsai, C. S., T. C. Chang, et al. (2004). "Preliminary report of using FDG-PET to detect extrapelvic lesions in cervical cancer patients with enlarged pelvic lymph nodes on MRI/CT." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58(5): 1506-12.

- 109.** Umesaki, N., T. Tanaka, et al. (2000). "The role of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) in the diagnosis of recurrence and lymph node metastasis of cervical cancer." *Oncol Rep* 7(6): 1261-4.
- 110.** Umesaki, N., T. Tanaka, et al. (2000). "Early diagnosis and evaluation of therapy in postoperative recurrent cervical cancers by positron emission tomography." *Oncol Rep* 7(1): 53-6.
- 111.** Unger, J. B., J. J. Ivy, et al. (2004). "Detection of recurrent cervical cancer by whole-body FDG PET scan in asymptomatic and symptomatic women." *Gynecol Oncol* 94(1): 212-6.
- 112.** Unger, J. B., D. L. Lilien, et al. (2007). "The prognostic value of pretreatment 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography scan in women with cervical cancer." *Int J Gynecol Cancer* 17(5): 1062-7.
- 113.** Winant C. Diagnostic préopératoire : l'imagerie médicale. Cancer du col utérin. U.Lg. Campus du Sart-Tilman, Liège. 15/12/2002.
- 114.** Wong, T. Z., E. L. Jones, et al. (2004). "Positron emission tomography with 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-glucose for evaluating local and distant disease in patients with cervical cancer." *Mol Imaging Biol* 6(1): 55-62.
- 115.** Wright, J. D., F. Dehdashti, et al. (2005). "Preoperative lymph node staging of early-stage cervical carcinoma by [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography." *Cancer* 104(11): 2484-91.
- 116.** Xue, F., L. L. Lin, et al. (2006). "F-18 fluorodeoxyglucose uptake in primary cervical cancer as an indicator of prognosis after radiation therapy." *Gynecol Oncol* 101(1): 147-51.
- 117.** Yeh, L. S., Y. C. Hung, et al. (2002). "Detecting para-aortic lymph nodal metastasis by positron emission tomography of 18F-fluorodeoxyglucose in advanced cervical cancer with negative magnetic resonance imaging findings." *Oncol Rep* 9(6): 1289-92.
- 118.** Yen, T. C., K. K. Ng, et al. (2003). "Value of dual-phase 2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in cervical cancer." *J Clin Oncol* 21(19): 3651-8.

- 119.** Yoshida, Y., T. Kurokawa, et al. (2004). "Metabolic monitoring of advanced uterine cervical cancer neoadjuvant chemotherapy by using [F-18]-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography: preliminary results in three patients." *Gynecol Oncol* 95(3): 597-602
- 120.** Zaino RJ, Ward S, Delgado G, Bundy B, Gore H, Fetter G, Ganjei P, Fraumeni E. Histopathologic predictors of the behavior of surgically treated stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1992 Apr 1;69(7):1750-8.
- 121.** Zand, K. R., C. Reinhold, et al. (2007). "Magnetic resonance imaging of the cervix." *Cancer Imaging* 7: 69-76.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verrons 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 ou que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

SON A IMPRIMER N° 3128

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

APPORT DE LA TEP-TDM DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS. A Propos de 63 Patientes.

Résumé :

Matériel et Méthodes :

Etude prospective intéressant 63 patientes qui ont bénéficié à la fois d'une IRM du pelvis et d'une TEP dans le cadre du bilan pré-thérapeutique ou post-thérapeutique ainsi que dans la recherche de récurrence entre octobre 2005 et juillet 2009. Classification initiale selon FIGO IRM initiale avec prise en charge adaptée en fonction du stade. Analyse des résultats des imageries qualitative pour l'IRM et la TEP et quantitative pour la TEP et confrontation au devenir et aux résultats anatomopathologiques.

Résultats :

Pour 54 patientes dans le bilan pré thérapeutique et 35 dans le bilan post thérapeutique, il n'est pas mis en évidence de différence significative dans les performances pour détecter un envahissement ganglionnaire. Dans le bilan pré-thérapeutique sensibilité et spécificité de la TEP et de l'IRM respectivement : en région lombo-aortique 62,5% ; 50% et 92% ; 100%, en région pelvienne 71% ; 71% et 83% ; 71%. Dans le bilan post-thérapeutique en région pelvienne : 66,5% ; 66,5% et 90% ; 80%. La concordance TEP et IRM pour l'évaluation de la lésion initiale du col et de 94% ($Kappa=0,37$) et de 69% pour l'évaluation de lésion résiduelle utérine. Mise en évidence d'une bonne valeur pronostique des fixations post-thérapeutiques du col et notamment quantitative, ainsi que de l'évaluation post-chimiothérapie des patientes métastatiques

Conclusion :

Si l'IRM reste indispensable dans le bilan du cancer du col de l'utérus, la TEP apparaît très performante et semble être complémentaire dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire pelvienne, à distance ainsi que dans l'évaluation de la réponse au traitement notamment par sa valeur pronostique.

MEDECINE NUCLEAIRE

MOTS CLES : TEP, FDG, CANCER, COL UTERUS, BILAN, PRONOSTIC