

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 28 octobre 2016
par

Matthieu LARRADET

né le 31 janvier 1988, à Paris 14^e

Les paramètres métaboliques de la TEP au 18F-FDG du bilan initial sont-ils des facteurs pronostiques des cancers du col de l'utérus ?

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jacques MONTEIL

Président, Directeur de thèse

M^{me} le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Juge

M. le Professeur Pierre CLAVERE

Juge

M^{me} le Maître de Conférences Isabelle QUELVEN-BERTIN

Juge

M^{me} le Docteur Sandrine VERBEKE

Membre invité





Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 28 octobre 2016
par

Matthieu LARRADET

né le 31 janvier 1988, à Paris 14^e

Les paramètres métaboliques de la TEP au 18F-FDG du bilan initial sont-ils des facteurs pronostiques des cancers du col de l'utérus ?

M. le Professeur Jacques MONTEIL

Président, Directeur de thèse

M^{me} le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Juge

M. le Professeur Pierre CLAVERE

Juge

M^{me} le Maître de Conférences Isabelle QUELVEN-BERTIN

Juge

M^{me} le Docteur Sandrine VERBEKE

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE



FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES



TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
VIROT Patrice	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MURAT Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TCHALLA Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE



P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

P.R.A.G.
ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul

du 01.09.2015 au 31.08.2017

MERLE Louis

du 01.09.2015 au 31.08.2017

MOULIES Dominique

du 01.09.2015 au 31.08.2017

VALLAT Jean-Michel

du 01.09.2014 au 31.08.2017

Le 1^{er} septembre 2015



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2015

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BLANC Philippe	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
DONISANU Adriana	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
FAYE Piere-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MANCIA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MATHIEU Pierre-Alain	ANATOMIE (Service d'Orthopédie-Traumatologie)
LOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE
SERENA Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VENERELOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BORDES Jérémie	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
BOURMAULT Loïc	OPHTALMOLOGIE
BUISSON Géraldine	PEDOPSYCHIATRIE
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CAZAVET Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
CHAPELLAS Catherine	REANIMATION
CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COSTE-MAZEAU Perrine	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE (Surnombre du 1er novembre 2015 au 20 février 2016)
CYPIERRE Anne	MEDECINE INTERNE A
DAIX Thomas	REANIMATION



DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE INFANTILE
DOST Laura	OPHTALMOLOGIE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GANTOIS Clément	NEUROCHIRURGIE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACORRE Aymeline	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MALADIES INFECTIEUSES
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LERAT Justine	O.R.L.
MARTIN Sylvain	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
MATT Morgan	MALADIES INFECTIEUSES
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MONTCUQUET Alexis	NEUROLOGIE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
PONTHIER Laure	PEDIATRIE
ROGER Thomas	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L.
TAÏBI Abdelkader	CANCEROLOGIE
TRIGOLET Marine	PEDIATRIE



CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

CHEF DE CLINIQUE ASSOCIE – MEDECINE GENERALE

(du 1er novembre 2015 au 31 octobre 2016)

LAUCHET Nadège

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)





Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver

Pierre Dac



Remerciements

A notre maître, Président du jury et Directeur de thèse,

A Monsieur le Professeur Jacques MONTEIL,

Je vous remercie pour votre soutien durant ces 4 ans d'internat, pour votre motivation dans l'enseignement tant professionnel que sportif et culturel, pour le temps passé (souvent les jeudi soirs tard) à m'expliquer l'effet volume partiel et la manière de reconnaître une paire de Richelieu, pour vos tentatives (malheureusement infructueuses) visant à me convertir au Mac. Je suis arrivé à Limoges en jeune interne quelque peu écervelé et vous m'avez appris à me canaliser, à être plus rigoureux. Je vous remercie enfin pour tout le temps que vous avez passé sur ce travail et vos nombreuses relectures (pardon pour les dimanches studieux). Pour tout cela, je vous exprime toute ma gratitude et je suis heureux de venir travailler dans votre service.

A notre jury de thèse,

A Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Vous nous honorez en étant membre de ce jury, vos connaissances et vos travaux faisant autorité en matière de cancérologie gynécologique. J'ai pris beaucoup de plaisir à faire les présentations du mercredi lorsque j'étais dans le service de radiothérapie. Croyez à ma plus vive considération.

A Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

C'est un honneur pour moi d'avoir eu la chance de travailler avec vous durant mon internat. J'ai été très sensible à votre accueil lors de mon passage dans votre service et je suis heureux de soumettre ce travail à votre jugement éclairé. Je vous exprime ici toute ma gratitude.

A Madame le Maître de Conférence Isabelle QUELVEN-BERTIN

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de venir m'écouter un vendredi soir plutôt que de descendre dans cette région qui nous est chère à tous les deux : le pays basque. Ces 4 années en ta compagnie étaient très agréables. Malgré la montagne de travail qui t'attend chaque jour tu gardes ton sourire et ta motivation. J'ai apprécié les nombreuses discussions que nous avons eues au détour d'un café ou de mes poses régulières dans le bureau des radio-pharmaciens. Merci pour ta générosité. Le service de médecine nucléaire de Limoges a beaucoup de chance de t'avoir.



A Madame le Docteur Sandrine VERBEKE

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Tu m'as accueilli au cours de mes premiers pas scintigraphiques. Tu m'as guidé dans les méandres des fixations et des nuances sémantiques. Tu m'as donné toute ton expérience me permettant d'arriver là où je suis aujourd'hui. Puis au-delà du travail nous avons parlé de la vie en générale et là aussi c'était un réel plaisir. J'ai même apprécié les heures de voiture en ta compagnie pour aller au congrès de Grenoble. Pour tout cela je t'exprime ma plus sincère reconnaissance et j'attends avec impatience de venir travailler à tes côtés.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

INTRODUCTION.....	22
RAPPELS.....	23
1.1. Le cancer du col de l'utérus	23
1.1.1. Dans le Monde	23
1.1.2. En France.....	23
ETIOPATHOGENIE	25
2.1. Le papillomavirus humain (HPV).....	25
2.2. Les autres facteurs de risques	26
2.3. Prévention primaire : les vaccins contre le papillomavirus humain	26
2.4. Prévention secondaire : le dépistage du cancer du col de l'utérus	27
RAPPELS ANATOMIQUES.....	28
ANATOMOPATHOLOGIE	32
4.1. Lésions précancéreuses	32
4.2. Les carcinomes pré-invasif ou <i>in situ</i>	33
4.3. Les carcinomes micro-invasifs	33
4.4. Les carcinomes invasifs	33
4.4.1. Les carcinomes épidermoïdes	33
4.4.2. Les adénocarcinomes.....	33
4.4.3. Les formes histologiques rares	34
HISTOIRE DE LA MALADIE.....	35
5.1. Circonstances diagnostiques	35
5.2. Bilan d'extension.....	35
5.2.1. L'examen clinique.....	35
5.2.2. L'examen histo-pathologique	36
5.2.3. Les examens complémentaires	36
5.3. Classifications	38
5.4. Extension loco-régionale.....	40
5.5. Les facteurs pronostiques	40
5.5.1. Le Stade FIGO	40
5.5.2. Le volume tumoral	41
5.5.3. L'envahissement ganglionnaire	41
PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	43
6.1. Les différents traitements.....	43
6.1.1. Les techniques chirurgicales.....	43
6.1.2. La radiothérapie.....	43
6.1.3. La chimiothérapie	43
6.2. Les indications thérapeutiques.....	44
6.2.1. Stade 0 à IA1	44
6.2.2. Stade IA2, IB et IIA	44
6.2.3. Stade IIB à III.....	45
6.2.4. Stade IV.....	45
LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS.....	46
7.1. Principes généraux	46
7.2. Les émetteurs de positons	46



7.2.1. Principes physiques.....	46
7.2.2. La période radioactive	47
7.2.3. Réaction d'annihilation.....	48
7.2.4. Parcours des photons dans les tissus.....	49
7.3. Le Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose marqué au Fluor 18 (18F-FDG).....	50
7.3.1. Le métabolisme glucidique des cellules normales	50
7.3.2. Caractéristiques des cellules tumorales.....	50
7.4. Fonctionnement et caractéristiques des détecteurs de la TEP	51
7.4.1. La détection en coïncidence	51
7.4.2. Résolution temporelles et énergétiques des détecteurs.....	53
7.4.3. Les détecteurs TEP	54
7.5. Mode d'acquisition et reconstruction tomographique.....	54
7.5.1. Corrections de l'atténuation	54
7.5.2. Le couplage TEP-TDM.....	55
7.6. Paramètres métaboliques	55
7.6.1. La quantification	55
7.6.2. Le volume tumoral métabolique.....	57
NOTRE ETUDE.....	59
8.1. Matériels et Méthode.....	59
8.1.1. Patientes	59
8.1.2. Méthodes.....	59
8.1.2.1 Recueil des données.....	59
8.1.2.2 La TEP-TDM.....	60
8.1.3. Analyse statistique.....	62
8.2. Résultats.....	63
8.2.1. Population	63
8.2.2. Analyse qualitative de l'atteinte ganglionnaire par la TEP-TDM et l'IRM	66
8.2.3. Evaluation de l'atteinte ganglionnaire et métastatique comme facteur pronostique.....	67
8.2.4. Evaluation des paramètres métaboliques comme facteur pronostique	67
8.2.4.1 La SUVmax tumorale	67
8.2.4.2 Le volume tumoral métabolique	68
8.2.4.3 Le TLG (Total Lesion Glycolysis)	76
8.2.4.4 Envahissement métastatique	76
8.2.5. Evaluations des autres facteurs pronostiques.....	77
8.3. Discussion	77
8.3.1. Caractéristiques générales de l'étude et de la population	77
8.3.2. L'envahissement ganglionnaire	78
8.3.3. Les paramètres métaboliques.....	79
8.3.3.1 La SUVmax.....	79
8.3.3.2 Le volume tumoral métabolique (MTV).....	80
8.3.3.3 L'activité tumorale glycolytique totale (TLG).....	84
8.3.3.4 La fusion TEP-IRM.....	84
CONCLUSION	86
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	87
ABREVIATIONS.....	93
SERMENT D'HIPPOCRATE	94





Table des illustrations

Figure 1 : Tendence chronologique de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus en France entre 1980 et 2012.....	24
Figure 2 : Distribution des génotypes d'HPV dans les cancers du col de l'utérus.....	25
Figure 3 : Schéma d'un utérus.....	28
Figure 4 : Orientation spatiale de l'utérus	29
Figure 5 : Le col de l'utérus et sa muqueuse	30
Figure 6 : Drainage lymphatique du petit bassin	31
Figure 7 : Extension loco-régionale	40
Figure 8 : Désintégration du ^{18}F : réaction d'annihilation du positon puis émission de 2 photons en coïncidence.....	48
Figure 9 : Effet photoélectrique.....	49
Figure 10 : Effet Compton	49
Figure 11 : Résumé des 10 grandes caractéristiques des tissus tumoraux.....	51
Figure 12 : Coïncidence vraie.....	52
Figure 13 : Coïncidence fortuite.....	52
Figure 14 : Coïncidence diffusée	53
Figure 15 : Exemple de différents SUV.....	57
Figure 16 : Exemple de VOI sur une lésion primitive du col de l'utérus (seuil à 2.5)	62
Figure 17 : Flow chart.....	64
Figure 18 : Exemple de région d'intérêt sur la lésion primitive du col de l'utérus.....	68
Figure 19 : Exemple de région d'intérêt sur une atteinte ganglionnaire pelvienne.....	69
Figure 20 : Corrélation de Spearman entre le MTV de la lésion primitive et le délais de survie globale ainsi que la survie sans récurrence.....	70
Figure 21 : Evaluation de la valeur seuil de MTV de la lésion primitive , en survie globale, par courbe ROC. Seuil déterminé $> 139.9 \text{ cm}^3$	71
Figure 22 : Evaluation de la valeur seuil de MTV ganglionnaire, en survie globale, par courbe ROC. Seuil déterminé $> 3 \text{ cm}^3$	71
Figure 23 : Evaluation de la valeur seuil de MTV ganglionnaire lombo-aortique seul, en survie globale, par courbe ROC. Seuil déterminé $> 1 \text{ cm}^3$	72
Figure 24 : Evaluation de la valeur seuil de MTV total, en survie globale, par courbe ROC. Seuil déterminé $> 142.8 \text{ cm}^3$	72
Figure 25 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récurrence ($p < 0.0001$) sur 5 ans en fonction du MTV col de l'utérus avec un seuil $> 139.4 \text{ cm}^3$	73
Figure 26 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récurrence ($p < 0.0003$) sur 5 ans en fonction du MTV ganglionnaire avec un seuil $> 3 \text{ cm}^3$	74



Figure 27 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récurrence ($p < 0.0016$) sur 5 ans en fonction du MTV ganglionnaire lombo-aortique avec seuil $> 1 \text{ cm}^3$	75
Figure 28 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récurrence ($p < 0.0001$) sur 5 ans en fonction du MTV total avec un seuil $> 142.8 \text{ cm}^3$	76
Figure 29 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récurrence ($p < 0.0001$) sur 5 ans en fonction de la présence de métastases.	77
Figure 30 : Exemple d'une atteinte métastatique importante.	81
Figure 31 : Exemple de région d'intérêt sur la lésion primitive du col de l'utérus avec envahissement vésical.	83
Figure 32 : Exemple de possibilité de boost par différentes techniques de radiothérapie.	84
Figure 33 : Exemple d'images obtenues par les différentes acquisitions. Vues axiales.	85



Table des tableaux

Tableau 1 : Classification clinique des cancers du col utérin selon la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)	39
Tableau 2 : Envahissement ganglionnaire en fonction du stade clinique.	41
Tableau 3 : Propriétés élémentaires des principaux radio-isotopes émetteurs de positons en TEP	48
Tableau 4 : Distribution en fréquence pour chaque stade FIGO	65
Tableau 5 : Description des différents MTV mesurés pour les 61 patientes. VOI manuels avec seuillage fixe à 2.5	66
Tableau 6 : Répartition des 38 curages ganglionnaires lombo-aortiques en fonction de la TEP-TDM	66
Tableau 7 : Evaluation de l'atteinte ganglionnaire et métastatique comme facteur pronostique à 5 ans	67



INTRODUCTION

Le cancer du col de l'utérus est responsable d'environ 250 000 à 300 000 décès dans le monde et de 500 000 nouveaux cas par an dont 80 % dans les pays en développement. Selon le « Centre International de Recherche sur le Cancer », toutes les deux minutes, une femme meurt du cancer du col de l'utérus. En France, en 2012, environ 3 000 femmes ont développé cette maladie et 1 100 décès ont été secondaires à ce cancer, malgré des traitements lourds et souvent mutilants.

Le premier enjeu est le dépistage au stade précoce de la maladie qui a déjà permis la diminution de moitié de l'incidence et de la mortalité de ce cancer depuis 20 ans.

Si le diagnostic de cancer du col de l'utérus est posé à un stade plus avancé, la prise en charge, du fait de sa complexité, doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée. Selon le stade de la maladie, la thérapeutique pourra faire appel à la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie externe, voire la curiethérapie. Afin de déterminer au mieux les traitements adéquats, plusieurs examens complémentaires d'imageries sont utilisés en routine.

La Tomographie par émission de positons (TEP) au 18Fluoro-déoxy-glucose (18F-FDG), analogue radio-pharmaceutique du glucose, est une technique d'imagerie en plein essor depuis les années 2000, avec un développement particulièrement rapide dans le domaine de l'oncologie. Il s'agit de l'imagerie de référence pour l'exploration in vivo de la glycolyse cellulaire et donc de son métabolisme.

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études ont évalué le rôle diagnostique de la TEP au 18F-FDG dans la stadification initiale du cancer du col de l'utérus. En revanche, peu d'études ont été réalisées pour déterminer le rôle pronostique de cet examen, avec en particulier l'apport de facteurs métaboliques quantifiables (1–5). Ces facteurs pourraient en effet avoir un impact pronostique sur la survie globale et sans récurrence. Connaître cet impact pourrait entraîner une adaptation thérapeutique afin d'optimiser la prise en charge de ces patientes.

Nous allons montrer la corrélation entre ces différents facteurs métaboliques mesurés par la TEP au 18F-FDG avec la survie globale et la survie sans récurrence, grâce à cette étude rétrospective, se basant sur 10 ans d'expérience dans le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Limoges.



RAPPELS

1.1. Le cancer du col de l'utérus

1.1.1. Dans le Monde

Avec plus de 520 000 nouveaux cas chaque année, le cancer du col utérin est chez la femme le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde, après le cancer du sein, colorectal et pulmonaire.

Il est également la quatrième cause la plus fréquente de décès par cancer (266 000 décès en 2012) chez la femme dans le monde (6).

1.1.2. En France

En 2012, le cancer du col de l'utérus était le 11^{ème} cancer de la femme en France métropolitaine avec 3028 cas estimés, et le 12^{ème} plus meurtrier avec 1102 décès estimés (7).

Depuis 1980, le taux d'incidence avait une tendance décroissante de 2.5 % par an jusqu'en 2000. Cependant, ces dernières années nous observons un frein dans cette décroissance (estimée à 1.3 % par an soit une incidence de 6.5 pour 100 000 personnes années en 2012) (8).

De même, le taux de mortalité diminue nettement de 1980 à l'an 2000, avec un infléchissement de cette baisse passée cette date (Figure 1).



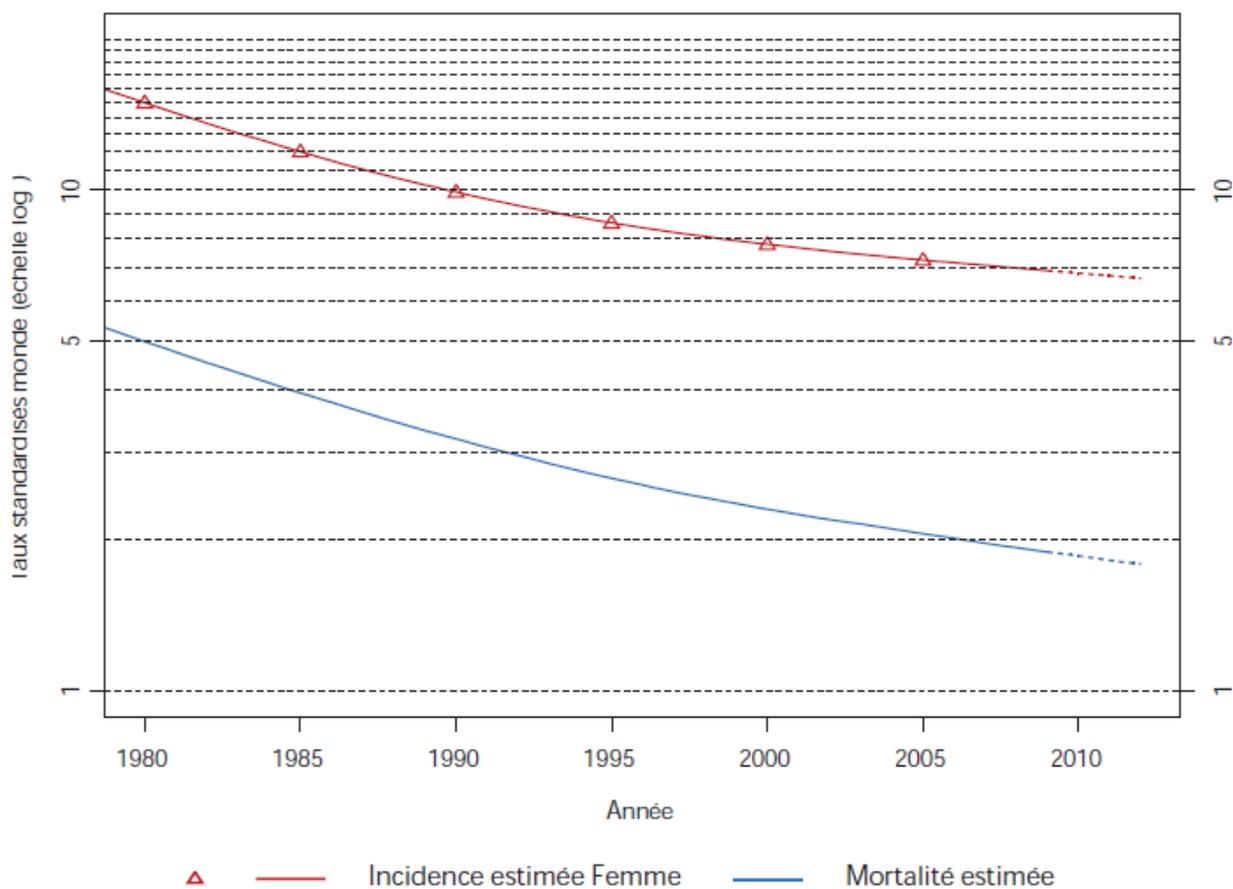


Figure 1 : Tendence chronologique de l'incidence et de la mortalité du cancer du col de l'utérus en France entre 1980 et 2012

Source : INVS Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes < <http://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/Invs/Estimation-nationale-incidence-mortalite-par-cancer-France-1980-2012-Partie-1-V2%5B1%5D.pdf> >

ETIOPATHOGENIE

La majorité des cancers du col de l'utérus se développent chez les femmes de moins de 50 ans. Les femmes d'origine africaine sont plus affectées que les femmes caucasiennes. Il est démontré que la première cause de cancer du col de l'utérus est l'infection persistante à un Virus : le papillomavirus humain (HPV).

2.1. Le papillomavirus humain (HPV)

Le papillomavirus humain (en anglais human papillomavirus ou HPV) est un virus qui se transmet par le contact sexuel, quelle que soit sa forme (pénétration, caresse génitale ou contact orogénital).

L'infection par ce virus est fréquente puisque 80% des femmes sont infectées au moins une fois dans leur vie. La plupart du temps, le virus disparaît spontanément. Mais, chez 10% des femmes infectées, le virus persiste pendant plusieurs années au niveau de la muqueuse du col de l'utérus et peut alors provoquer des lésions précancéreuses, susceptibles d'évoluer vers un cancer.

Il existe 120 types différents de virus HPV. Treize d'entre eux sont cancérogènes (par ordre de fréquence décroissante on distingue les génotypes 16, 18, 31, 33, 68, 45, 52 et 58)(7). Parmi eux, figurent l'HPV16 et l'HPV18 qui sont impliqués dans 70% des cancers du col de l'utérus (Figure 2).

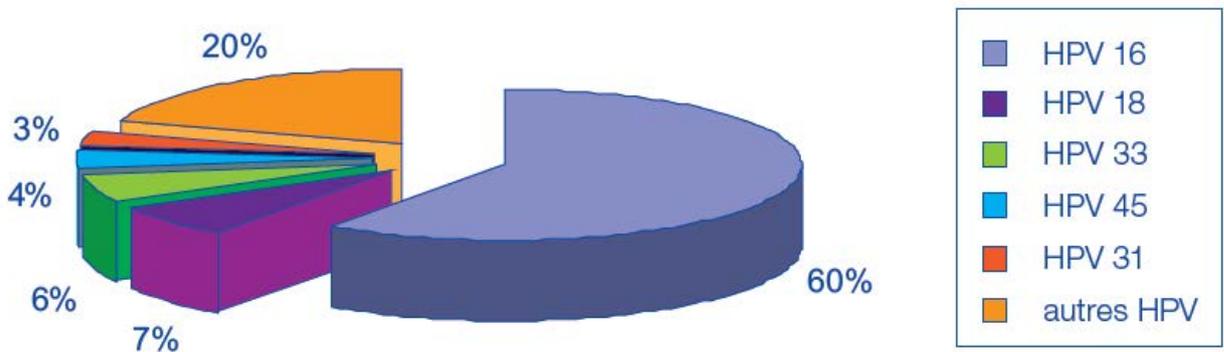


Figure 2 : Distribution des génotypes d'HPV dans les cancers du col de l'utérus

Source : HAS Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). Juin 2013, < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08_vf_mel.pdf >

2.2. Les autres facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risques peuvent favoriser le développement du cancer du col de l'utérus :

- les cofacteurs liés à l'hôte : les rapports sexuels à un âge précoce, la multiplicité des partenaires, la multiparité,
- les cofacteurs liés au papillomavirus humain : génotypes 16 et 18, infection simultanée par plusieurs types oncogéniques, une forte charge virale,
- les cofacteurs exogènes : le tabagisme, l'utilisation prolongée de contraceptifs hormonaux, l'immunosuppression ou certaines infections (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), Chlamydia Trachomatis, Herpès Simplex virus de type 2).

2.3. Prévention primaire : les vaccins contre le papillomavirus humain

Deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains papillomavirus humains ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France :

- Gardasil® : Vaccin recombinant quadrivalent dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 6, 11, 16 et 18 (distribué par le laboratoire Sanofi-Pasteur MSD).
- Cervarix® : Vaccin recombinant bivalent dirigé contre les papillomavirus humains de génotypes 16 et 18 (développé par le laboratoire Glaxo-Smith-Kline).

Le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination contre le papillomavirus humain des jeunes filles âgées de 11 à 14 ans. Un rattrapage est possible jusqu'à 19 ans chez celles qui n'ont pas été vaccinées.

D'après « l'avis relatif à la révision de l'âge de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles » du 28 septembre 2012 par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), cette vaccination n'est plus sous-tendue par la notion de l'âge de début de l'activité sexuelle, même si le vaccin sera d'autant plus efficace que les jeunes filles n'auront pas encore été infectées par les papillomavirus ciblés par la vaccination (9).

L'efficacité du vaccin est proche de 100% sur l'infection au papilloma virus humain concernant les génotypes cibles.

Elle est démontrée pour la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3). En revanche, cette efficacité reste encore à être démontrée sur la prévention du cancer du col de l'utérus. La durée de protection vaccinale n'est pas connue au-delà de 5 ans. Or, le délai entre l'infection au papilloma virus humain et l'apparition d'un cancer invasif est de 15 à 25 ans.

Ces vaccins ne peuvent évidemment pas prévenir les 30% de cancer du col de l'utérus liés aux autres génotypes du papilloma virus humain.



2.4. Prévention secondaire : le dépistage du cancer du col de l'utérus

Une dysplasie légère met 10 à 20 ans pour évoluer en carcinome. Le dépistage basé sur un test cytologique est donc pertinent.

Le frottis cervico-utérin associé à un examen au spéculum et une inspection visuelle des organes génitaux externe est recommandé entre 25 et 65 ans chez les femmes vaccinées ou non. Le rythme préconisé est de 3 ans après 2 frottis normaux à 1 an d'intervalle.

La technique consiste à prélever des cellules sur le col utérin au niveau de la jonction pavimento-cylindrique (cf rappel anatomiques) pour étude cytologique (système de Bethesda 2001) (10).



RAPPELS ANATOMIQUES

L'utérus

L'utérus est l'organe central de l'appareil reproducteur féminin. Cet organe impair, situé dans le bassin, entre la vessie et le rectum, est un muscle creux. En forme d'entonnoir, il se compose d'une partie haute et large appelée le corps utérin et une partie basse et étroite appelée le col (Figure 3).

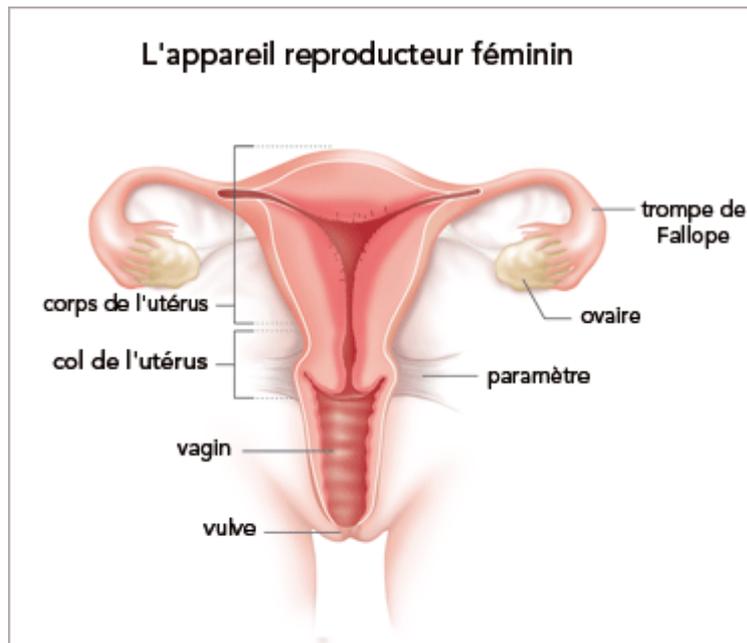


Figure 3 : Schéma d'un utérus

Source : Institut national du cancer < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus> >

L'axe de la cavité utérine et l'axe du col détermine la flexion utérine. L'orientation utérine la plus fréquente est l'antéversion et l'antéflexion (Figure 4).

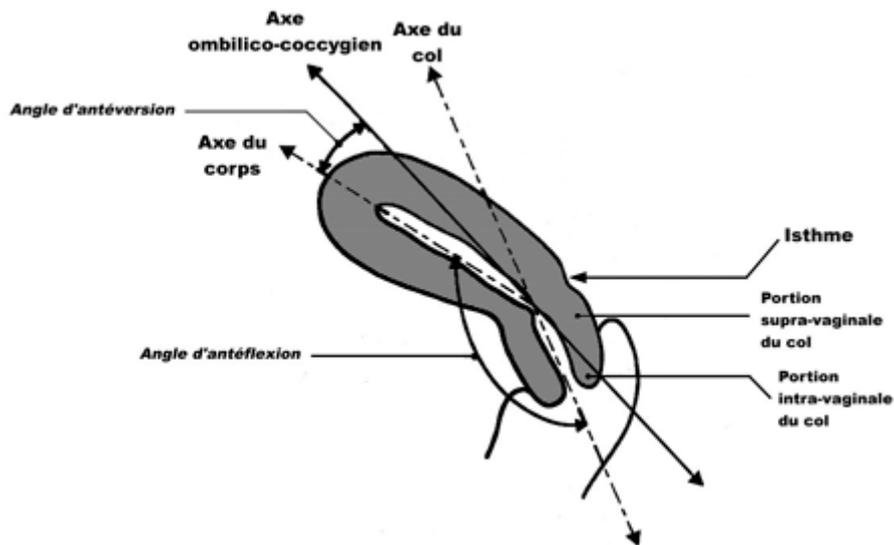


Figure 4 : Orientation spatiale de l'utérus

Source : Anatomie jg < <http://www.anat-jg.com/PeritoineSous/OGF/Uterus/Uterus.htm> >

Le col

Il est lui aussi composé de deux parties :

- ***l'endocol*** (ou canal endocervical) est la partie interne du col. En haut, il communique avec l'utérus. Il est tapissé de cellules cylindriques, glandulaires, qui fabriquent le mucus,
- ***l'exocol*** est la partie externe du col. En bas, il est visible à l'œil nu lors de l'examen gynécologique. il est tapissé de cellules malpighiennes et communique avec le vagin.

La zone de jonction squamo-cylindrique entre ces deux parties est la zone de transformation où les grandes cellules cylindriques se transforment en cellules malpighiennes. C'est dans cette zone que les lésions précancéreuses prennent naissance (Figure 5).

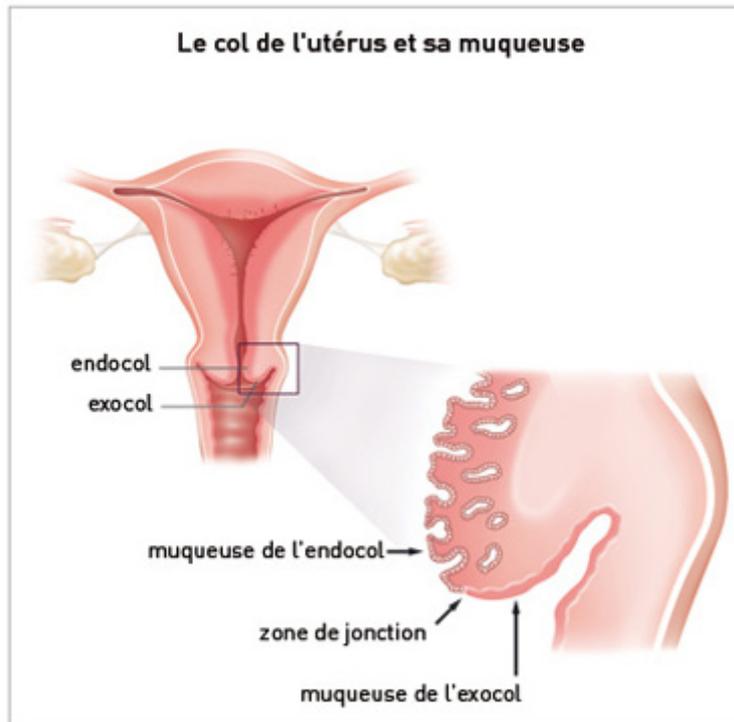


Figure 5 : Le col de l'utérus et sa muqueuse

Source : Institut national du cancer < <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-col-de-l-uterus/Le-col-de-l-uterus> >

Les annexes de l'utérus

Elles sont composées par les ovaires et les trompes utérines. Ces organes sont reliés entre eux par le ligament large, de chaque côté de l'utérus.

Le drainage lymphatique utérin

Le drainage cervical part d'un réseau collecteur péri-cervical pour se diviser en 3 pédicules principaux (11) :

- le pédicule pré-urétéral se draine dans les ganglions iliaques externes,
- le pédicule iliaque interne, en arrière de l'uretère, qui aboutit dans les ganglions iliaques internes (nœuds glutéaux et sacrés),
- le pédicule sacral, en arrière du ligament utéro-sacré, se draine dans les ganglions sacrés et dans ceux du promontoire à l'angle de la bifurcation aortique.

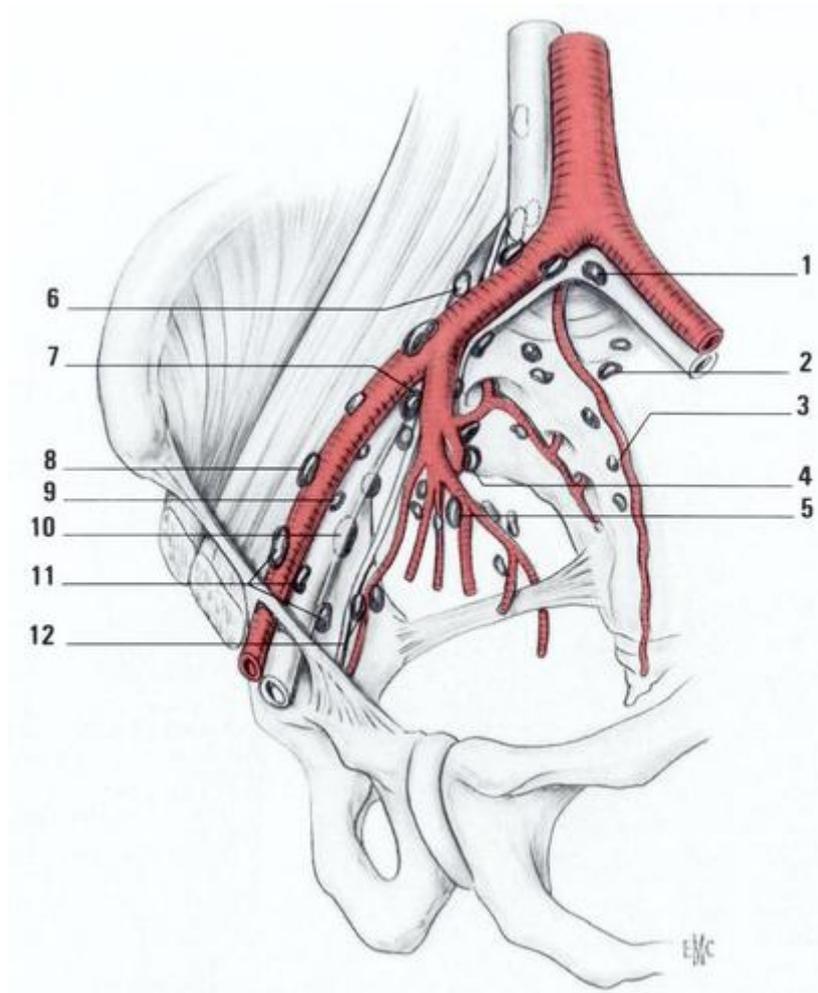


Figure 6 : Drainage lymphatique du petit bassin

1. Nœuds subaortiques 2. Nœuds du promontoire 3. Nœuds sacrés 4. Nœuds glutéaux supérieurs 5. Nœuds glutéaux inférieurs 6. Nœuds iliaques communs intermédiaires dans la fosse iliolombaire 7. Nœuds interiliaques 8. Nœuds iliaques externes latéraux 9. Nœuds iliaques externes intermédiaires 10. Nœuds iliaques externes médiaux 11. Nœuds rétrolacunaires 12. Nœuds obturateurs.

Source : KAMINA P. Dictionnaire atlas d'anatomie. Maloine. Paris. 1983 schema nœuds

ANATOMOPATHOLOGIE

4.1. Lésions précancéreuses

Le cancer invasif du col utérin est précédé par une série de modifications intra-épithéliales qui constituent les lésions précancéreuses. Situées la plupart du temps sur l'exocol, elles affectent les cellules malpighiennes du col de l'utérus, pour se transformer en carcinome invasif épidermoïde.

Elles sont appelées néoplasies cervicales intra-épithéliales (ou CIN) et sont caractérisées par une désorganisation architecturale de l'épithélium par la prolifération de cellules atypiques plus ou moins différenciées.

Elles sont classées en trois grades selon le degré de désorganisation (classification de Richart):

- CIN1 ou dysplasie légère : modifications ne dépassant pas le 1/3 inférieur de l'épithélium,
- CIN2 ou dysplasie modérée : modifications ne dépassant pas le 1/3 moyen de l'épithélium,
- CIN3 ou dysplasie sévère : modifications atteignant toute la hauteur de l'épithélium.

Une classification plus récente ne distingue plus que 2 types de lésions (Bethesda 2001):

- les lésions malpighiennes intraépithéliales de bas grade (LSIL) qui correspondent aux CIN1,
- les lésions malpighiennes intraépithéliales de haut grade (HSIL) qui correspondent aux CIN2 et CIN3.

La plupart des lésions de bas grade (CIN1) régressent ou n'évoluent pas vers des lésions de haut grade. D'après des études à long terme telle que celle de Melnikow *et al.* seulement 11 % des CIN1 évoluent vers une dysplasie plus sévère et le taux de cancer invasif est de 0,15 % à deux ans (12,13).

Les lésions de haut grade ont une plus forte probabilité d'évolution vers un cancer invasif. Lors de la survenue d'un cancer du col de l'utérus, faisant suite à l'apparition puis à la progression de lésions précancéreuses, il existe un temps relativement important pour prévenir le cancer, c'est-à-dire pour détecter puis traiter les lésions précancéreuses avant qu'elles ne se transforment en cancer. C'est là tout l'intérêt du dépistage.



4.2. Les carcinomes pré-invasif ou *in situ*

Dans ce cas, le carcinome est très localisé et ne s'est pas propagé dans la couche squameuse du col de l'utérus. Très fréquent, il ne doit pas être considéré comme un cancer tant qu'il n'a pas franchi la membrane basale, car son pronostic est totalement différent.

Non traité, un carcinome *in situ* évolue vers un cancer invasif, d'où l'importance de le traiter même s'il n'est pas encore agressif (14).

4.3. Les carcinomes micro-invasifs

Ils sont caractérisés par une rupture de la membrane basale et une invasion du stroma par les cellules malignes. Le potentiel métastatique de la lésion est encore limité. Il augmente avec l'étendue de la lésion, la profondeur de l'invasion et l'envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques.

Dans La classification FIGO (selon la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique) le cancer micro-invasif est compris dans le stade IA. Il se divise en 2 sous-parties :

- stade IA1, avec une profondeur d'invasion inférieure à 3 mm. A ce stade, le risque d'envahissement ganglionnaire est pratiquement nul,
- stade IA2, avec une extension comprise entre 3 et 5 mm de profondeur, le risque d'atteinte ganglionnaire est de l'ordre de 1 à 8 % (15),

4.4. Les carcinomes invasifs

On parle de carcinome invasif quand l'invasion du chorion s'étend au-delà de 5 mm en profondeur. La tumeur est cliniquement une tumeur végétante ou ulcérée, infiltrée.

4.4.1. Les carcinomes épidermoïdes

Les carcinomes épidermoïdes «qui tendent à reproduire de façon plus ou moins parfaite la structure de l'épithélium malpighien» représentent environ 80 à 90 % des lésions invasives. Ils sont précédés par les lésions précancéreuses développées à partir de l'épithélium malpighien de l'exocol.

Selon le degré de maturation et de différenciation, on distingue à l'examen histologique des formes bien, moyennement ou peu différenciées, kératinisantes ou non.

4.4.2. Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes représentent 15 à 20 % des cancers invasifs. Le pronostic de cette forme de cancer du col est moins bon que celui des cancers épidermoïdes. Ils se



développent à partir de l'épithélium cylindrique qui recouvre le canal endocervical ou endocol.

Le papillomavirus humain est également impliqué dans la transformation maligne de ces lésions.

Ils sont précédés d'atypies glandulaires qui constituent les lésions pré-invasives. Contrairement aux lésions malpighiennes il n'est pas possible de distinguer les différents stades des atypies glandulaires, mais la notion d'adénocarcinome in situ est généralement acceptée.

4.4.3. Les formes histologiques rares

Les médecins anatomopathologistes identifient ainsi les cancers adéno-squameux, les cancers à cellules en verre dépoli, les cancers adénoïdes kystiques ou de type basal, les tumeurs carcinoïdes, les cancers à petites cellules et les formes indifférenciées.



HISTOIRE DE LA MALADIE

5.1. Circonstances diagnostiques

Le diagnostic de cancer du col utérin peut être porté à un stade précoce en dehors de tout symptôme, dans le cadre du dépistage (examen gynécologique et réalisation d'un frottis cervico-vaginal). Il est également évoqué devant les principaux symptômes non spécifiques suivants :

- métrorragies provoquées (après les rapports sexuels) ;
- métrorragies spontanées ;
- dyspareunies ;
- leucorrhées ;
- douleurs pelviennes, dysurie ou ténésmes (en cas d'extension pelvienne) ;
- douleurs lombaires (par compression urétérale).

Les métastases à distance sont rares au moment du diagnostic.

5.2. Bilan d'extension

Le bilan d'extension est basé sur l'examen clinique et des investigations complémentaires. Il permet de classer le cancer du col selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie-Obstétrique (FIGO). Cette classification a une certaine valeur pronostique et précise les modalités thérapeutiques.

5.2.1. L'examen clinique

L'examen clinique général :

- évaluation de l'état général de la patiente : âge, score ASA (index d'opérabilité) et recherche d'une anémie,
- interrogatoire : facteur de risque et circonstance de découverte.

L'examen gynécologique : (au mieux réalisé sous anesthésie générale) :

- examen au spéculum : permettant de visualiser des formes bourgeonnantes, ou ulcérées voire parfois infiltrantes (tumeur friable, saignant au contact). Dans les formes asymptomatiques, le col peut sembler normal ou ne présenter qu'une simple zone rouge (cancer endocervical, cancer micro-invasif),



- le toucher vaginal : permet d'apprécier le volume tumoral. Les éléments en faveur du diagnostic du cancer du col sont : indolence, induration et saignement au contact,
- le toucher rectal : permet d'étudier l'extension vers la cloison retro-vaginale et les paramètres.

5.2.2. L'examen histo-pathologique

La biopsie est indispensable pour affirmer le diagnostic de cancer du col utérin et pour préciser le type histologique.

En fonction de la lésion il sera prélevé :

- des biopsies cervicales centrées sur les zones lésionnelles qui peuvent être effectuées si besoin sous guidage colposcopique (notamment en cas de lésions douteuses ou de petite taille ou de frottis cervicaux-vaginal (FCV) anormal),
- une pièce de conisation, notamment lorsque la biopsie sous colposcopie n'est pas réalisable (zone de jonction pavimento-cylindrique non visualisable).

Il précise le type histologique de la tumeur, sa taille et la présence d'embols lymphatiques péritumoraux.

5.2.3. Les examens complémentaires

L'IRM

L'IRM pelvienne (débutant des pédicules rénaux et allant jusqu'à la symphyse pubienne) est utilisée dans le bilan d'extension loco-régional du cancer du col utérin, c'est l'examen de référence pour l'appréciation du volume tumoral.

Aspects à l'IRM de la tumeur:

- en pondération T2 : hypersignal modéré contrastant avec l'hyposignal du stroma cervical fibreux,
- en pondération T1 : isosignal par rapport au col utérin (souvent non visible),
- séquences injectées : rehaussement plus précoce des tumeurs de petite taille par rapport au col utérin normal,
- séquence de diffusion : l'image repose sur le mouvement des molécules d'eau au niveau cellulaire. La mesure de la diffusion de l'eau est dénommée



coefficient de diffusion apparent (ou ADC pour Apparent Diffusion Coefficient). La diffusion des molécules d'eau dépend indirectement de la cellularité du milieu. Plus un tissu est riche en cellules, plus la diffusion des molécules d'eau sera restreinte. Les tissus cancéreux étant constitués d'une prolifération anarchique de cellules, la diffusion de l'eau au sein de ces tissus est habituellement réduite. L'ADC sera alors bas et la tumeur apparaîtra en hypersignal.

L'IRM permet aussi d'apprécier :

- l'extension aux paramètres,
- l'extension loco-régionale : vessie, rectum, paroi pelvienne,
- les ganglions pelviens et lombo-aortiques.

La cystoscopie et/ou la rectoscopie

Ces examens peuvent être réalisés en cas de doute à l'IRM sur une invasion vésicale ou rectale.

La TEP-TDM au 18-FDG

Elle peut être proposée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) pour le bilan d'extension à distance, notamment pour les tumeurs de plus de 4 cm (à partir du stade IB2) (15).

C'est l'examen le plus performant pour rechercher un envahissement des chaînes ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques et pour mettre en évidence des métastases occultes.

Les données de la TEP-TDM sont susceptibles de guider la thérapeutique initiale et, notamment, d'optimiser les champs de radiothérapie.

L'intérêt pronostique de la TEP-TDM en fonction des paramètres métaboliques est encore peu étudié. Une intensité élevée de la fixation initiale du 18F-FDG par le tissu tumoral et/ou un important volume tumoral métabolique pourrait constituer des facteurs de mauvais pronostic (1,3,5).



Examens non recommandés

La tomodensitométrie (TDM) pelvienne n'est pas recommandée pour l'estimation de la taille et de l'extension de la tumeur.

La réalisation d'une urographie intraveineuse (UIV) n'est plus recommandée dans le cadre du bilan d'extension.

5.3. Classifications

La classification la plus largement utilisée est la classification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) (Tableau 1) qui est basée sur l'examen clinique.

Cette classification ne prend pas en compte les résultats du bilan d'imagerie complémentaire, ni de l'atteinte ganglionnaire. Ces derniers sont utilisés pour guider le traitement. Le stade de la tumeur et la présence de métastases ganglionnaires sont des facteurs importants de pronostic et pour le choix du traitement.



Tableau 1 : Classification clinique des cancers du col utérin selon la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO)

Source : HAS janvier 2010 cancer invasif du col utérin < http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf >

Stade I : localisation stricte au col

- ◆ **IA** : carcinome micro-invasif non visible macroscopiquement, diagnostiqué à l'examen histologique (microscope)
 - **IA1** : envahissement du chorion de 3 mm ou moins, largeur de 7 mm ou moins
 - **IA2** : envahissement du chorion supérieur à 3 mm et < 5 mm, largeur de 7 mm ou moins
- ◆ **IB** : cancer visible à l'examen clinique ou de taille supérieure à celle du IA2
 - **IB1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
 - **IB2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal

Stade II : extension extra-utérine, mais sans atteinte de la paroi pelvienne ou du tiers inférieur du vagin

- ◆ **IIA** : extension vaginale sans atteinte des paramètres
 - **IIA1** : lésion de 4 cm ou moins de diamètre maximal
 - **IIA2** : lésion de plus de 4 cm de diamètre maximal
- ◆ **IIB** : extension vaginale avec atteinte d'au moins un des paramètres

Stade III : cancer étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

- ◆ **IIIA** : cancer étendu au tiers inférieur du vagin sans atteinte des parois pelviennes
- ◆ **IIIB** : cancer étendu aux parois pelviennes et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet

Stade IV : invasion de la vessie, du rectum et au-delà de la cavité pelvienne

- ◆ **IVA** : extension à la muqueuse de la vésicale et/ou à la muqueuse rectale
- ◆ **IVB** : métastases à distance (cavité péritonéale, foie, poumons et autres)

5.4. Extension loco-régionale

L'extension se fait de proche en proche avec un envahissement des structures et des organes voisins. La tumeur cervicale dépasse le col et envahit le paramètre proximal, puis le paramètre distal jusqu'à la paroi pelvienne.

L'extension aux organes de voisinage se fait surtout vers la vessie en avant et plus tardivement vers le rectum en arrière (Figure 7).

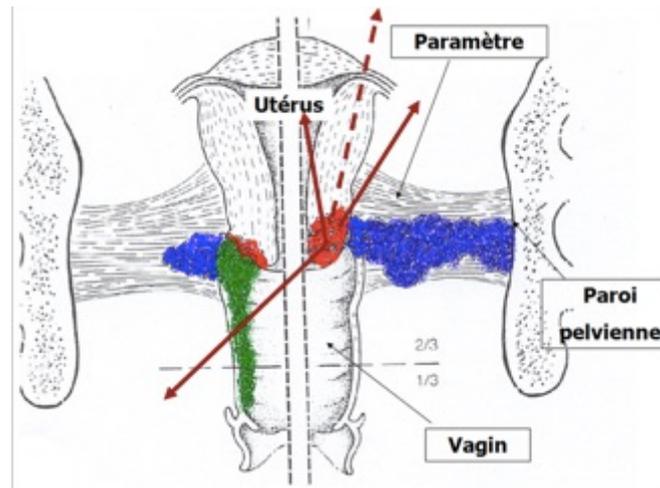


Figure 7 : Extension loco-régionale

Source : Université de Sfax

< http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/gynecologie%20obstetrique/D2_genobs_007/co/concer_col_19.html >

Parallèlement à l'extension locale se produit un envahissement des ganglions. Les métastases lymphatiques sont précoces et constituent la voie d'extension privilégiée du cancer du col. L'envahissement lymphatique se fait successivement dans les ganglions du paramètre, les ganglions obturateurs, les ganglions de la chaîne iliaque externe, les ganglions iliaques primitifs et enfin les ganglions lombo-aortiques.

Les métastases ovariennes sont exceptionnelles. Les métastases à distance sont rares. Les plus fréquentes sont hépatiques et pulmonaires, plus rarement osseuses ou cérébrales.

5.5. Les facteurs pronostiques

5.5.1. Le Stade FIGO

Le stade du cancer du col de l'utérus est un facteur pronostique important.

Il est évident qu'un cancer du col de l'utérus précoce engendre un pronostic plus favorable qu'un cancer du col de l'utérus à un stade plus avancé. De même, une tumeur envahissant les structures de voisinage est d'un pronostic moins favorable qu'un cancer qui se trouve limité au col de l'utérus.

Les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 99 % au stade IA, 85 à 90 %, au stade IB, 60 à 70 % au stade IIB et de 30 à 50 % au stade III. Ils diminuent ensuite à 20 % au stade IV (16).

5.5.2. Le volume tumoral

La taille de la tumeur équivaut à sa partie la plus large, c'est-à-dire sa plus grande dimension. Le volume se rapporte aux 3 dimensions de la tumeur, soit la hauteur, la largeur et l'épaisseur. Une tumeur de petite taille et de petit volume a un meilleur pronostic qu'une tumeur de grande taille et de grand volume.

Le cancer du col utérin est considéré volumineux à partir de 4 cm de plus grand diamètre. Ce seuil de taille marque un seuil pronostique de la maladie, en raison des difficultés d'exérèse chirurgicale, de l'augmentation du risque d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique et du taux de récurrence.

5.5.3. L'envahissement ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire est un des facteurs pronostiques principaux des cancers du col utérin (17).

La survie à 5 ans tous stades confondus est de 85 à 90% en l'absence d'atteinte ganglionnaire contre 49 à 60% s'ils sont atteints (18).

Tableau 2 : Envahissement ganglionnaire en fonction du stade clinique.

Source : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) item147

	IA1	IA2	IB	IIA	IIB	III	IV
Ganglions pelviens	0,5 %	7 %	15 %	20 %	30 %	45 %	60 %
Ganglions lombo-aortiques	-	-	5 %	10 %	16 %	30 %	66 %

La stadification ganglionnaire est donc nécessaire :



- pour les stades débutants (inférieurs à IB2) la lymphadenectomie pelvienne est à ce jour la plus pratiquée, mais la technique du ganglion sentinelle se développe,
- pour les stades localement avancés (à partir du stade IB2) l'évaluation lombo-aortique est indispensable. Historiquement elle est réalisée par la chirurgie mais les données actuelles valident l'utilisation de la TEP-TDM qui s'est révélée être plus sensible et spécifique que les autres techniques d'imageries (19–23) et moins morbide que la chirurgie.



PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

6.1. Les différents traitements

6.1.1. Les techniques chirurgicales

Les différents types d'interventions chirurgicales sont :

- la conisation : c'est la résection d'une partie du col. Elle peut être effectuée au bistouri froid, au laser et le plus souvent à l'anse diathermique,
- l'hystérectomie totale avec ablation d'une collerette vaginale n'a que peu d'indications,
- l'intervention de référence pour le carcinome invasif est la colpo-hystérectomie élargie (ablation chirurgicale de l'utérus et de la partie supérieure du vagin), avec cellulo-lymphadénectomie pelvienne (ablation des ganglions lymphatiques de la région pelvienne). Elle peut être réalisée par voie abdominale (par laparotomie ou coelioscopie : intervention de Wertheim) ou par voie vaginale (intervention de Schauta). Dans ce cas la lymphadénectomie est réalisée par voie coelioscopique,
- la cervicectomie élargie permet de conserver la fécondité,
- enfin, des pelvectomies antérieures emportant la vessie avec l'utérus, des pelvectomies postérieures étendues au rectum, voire des pelvectomies totales peuvent être réalisées.

6.1.2. La radiothérapie

La curiethérapie utilise, en général, le Césium¹³⁷ appliqué par un appareil moulé, ou parfois l'Iridium¹⁹² permettant l'implantation interstitielle de fils d'Iridium dans les tissus à irradier. Dans les deux cas, l'application se fait sous anesthésie générale au cours d'une hospitalisation de quelques jours. Elle traite le col et les paramètres.

La radiothérapie pelvienne externe fait appel à des radiations de haute énergie (15Mev ou plus) délivrées par des accélérateurs linéaires. Elle traite le pelvis dans son ensemble : utérus, paramètres mais aussi ganglions iliaques voire lombo-aortiques. Elle est réalisée en ambulatoire à raison de 1.8 Gray / séance, 5 séances par semaine pendant 5 à 6 semaines, soit environ 45 Gray au total.

6.1.3. La chimiothérapie

Il n'existe pas de preuve suffisante pour introduire à titre systématique la chimiothérapie dans le traitement des cancers du col utérin non métastatiques de bon pronostic (< 4 cm).



En revanche, elle présente un intérêt pour le traitement des grosses tumeurs (≥ 4 cm) en traitement concomitant avec la radiothérapie et pour le traitement des formes métastatiques avec l'utilisation d'une association de cisplatine ou de carboplatine et de 5 Fluoro-Uracile.

6.2. Les indications thérapeutiques

6.2.1. Stade 0 à IA1

La conisation seule est généralement suffisante.

6.2.2. Stade IA2, IB et IIA

Si la tumeur fait moins de 4 cm (de grand axe)

- A ces stades, il est intéressant de commencer par une lymphadénectomie afin de connaître le statut ganglionnaire. En cas de ganglion métastatique, il est indiqué de réaliser une radiothérapie exclusive : radiothérapie seule ou associée à une curiethérapie de surimpression après l'irradiation externe de 45 Gy sur le pelvis. En cas d'absence d'envahissement lymphatique, une curiethérapie peut être réalisée à la dose de 60-65 Gy suivie 6 semaines après par une chirurgie.
- Si la lymphadenectomie première ne peut pas être réalisée, le traitement est initié par une curiethérapie à la dose de 60-65 Gy, puis une chirurgie six semaines après. Si l'analyse anatomo-pathologique des ganglions revient négative, aucun traitement complémentaire ne doit être réalisé. En revanche, si les ganglions sont atteints, une radiothérapie externe complémentaire sur le pelvis est effectuée à la dose de 45 Gy en protégeant le volume de curiethérapie initialement traité.
- En cas de chirurgie première sur la tumeur et les ganglions (indication souhaitable si ≤ 2 cm) une radiothérapie est réalisée. En l'absence de ganglion envahi, une curiethérapie du fond vaginal à la dose de 50 Gy peut être indiquée. Si des ganglions sont envahis, une radiothérapie externe exclusive à la dose de 45 Gy sur le pelvis est réalisée avec un complément de 20 Gy sur le fond vaginal.
- Pour les femmes jeunes, une transposition ovarienne peut être effectuée avant tout geste thérapeutique (dans certaines équipes, elle est effectuée dans le même temps opératoire que la lymphadénectomie par voie coelioscopique, dans d'autre dans le même temps opératoire que la chirurgie sur la tumeur et les ganglions).



Si la tumeur du col fait plus de 4 cm (de grand axe)

- le traitement doit commencer par une radiothérapie externe à la dose de 45 Gy avec une chimiothérapie concomitante. La chirurgie est effectuée 1 mois après la fin de la radiothérapie mais n'est pas obligatoire s'il ne reste pas de reliquat tumoral. Il faut alors finaliser le traitement par une curiethérapie.

6.2.3. Stade IIB à III

Pour ces stades, un traitement par radiothérapie externe à la dose de 45 Gy (avec une surimpression de 10-15 Gy sur un paramètre ou un ganglion s'il est envahi) puis une curiethérapie sur le reliquat du col (25-30 Gy) est préconisé. La radiothérapie externe est réalisée en concomitance avec une chimiothérapie.

En cas de dilatation rénale ou de rein muet, une pose de sonde JJ ou une néphrostomie doit être envisagée.

6.2.4. Stade IV

A ce stade avancé, il est préconisé un traitement par radiothérapie externe avec chimiothérapie concomitante voire une curiethérapie associée.



LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

La tomographie par émissions de positons (TEP) au 18F-Fluoro-deoxyglucose (FDG) est une méthode d'imagerie fonctionnelle. C'est un outil désormais incontournable dans la prise en charge de la patiente atteinte de cancer du col de l'utérus de plus de 4 cm.

7.1. Principes généraux

La TEP est une modalité d'imagerie fonctionnelle qui se différencie des systèmes d'imageries morphologiques tels que la TDM (tomodensitométrie) ou l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) anatomique. Elle permet la détection *in vivo* de la désintégration d'un radio-traceur émetteur de positons dans l'organisme.

Ce radio-traceur est généralement constitué de l'association d'une molécule vectrice et d'un isotope radioactif ou radionucléide :

- la molécule vectrice est choisie pour son tropisme particulier pour un organe, un secteur liquidien, une fonction physiologique ou une pathologie,
- le radionucléide est (pour l'imagerie TEP) un émetteur de positon lié à cette molécule vectrice.

Lorsqu'il est administré à des patients, il a donc le statut de médicament et est appelé radio-pharmaceutique.

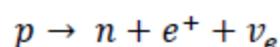
7.2. Les émetteurs de positons

7.2.1. Principes physiques

Il s'agit d'isotopes radioactifs (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F) caractérisés par un excès de charges positives dans leur noyau.

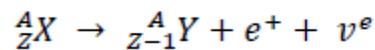
Lorsqu'un noyau possède un excès de nucléons, protons ou neutrons, il devient instable. Son retour à l'équilibre est permis par une succession d'une ou plusieurs désintégrations radioactives. Lorsque ces atomes présentent un excès de protons, ils peuvent se désintégrer de deux manières : soit par émission de positon soit par capture électronique.

Désintégration par émission de positon

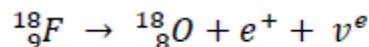


Avec p correspondant à un proton, n à un neutron, e^+ à un positon (antiparticule de l'électron, de masse égale à celle d'un électron mais de charge opposée) et ν_e à un neutrino (particule élémentaire de charge électrique nulle et de masse négligeable).

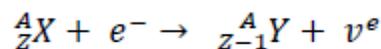
Appliquée au noyau père X de numéro atomique Z et de nombre de masse A , on obtient la formation du noyau fils $Z-1$ telle que :



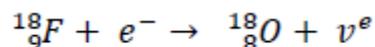
Appliquée au fluor 18 :



Désintégration par capture électronique

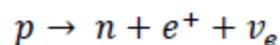


Appliquée au fluor 18 :



Le taux d'embranchement, c'est-à-dire la probabilité pour que le noyau excité suive l'une ou l'autre de ces voies de désintégration, dépend des propriétés du noyau père et du bilan énergétique de la transformation. Il est en faveur de l'émission de positon pour les noyaux de faible numéro atomique Z . Ainsi, dans le cas du ${}^{18}F$, le taux d'embranchement est de 97 % pour l'émission de positons et de 3 % pour la capture électronique.

Lors de la désexcitation par émission de positon, l'énergie libérée est partagée entre le noyau fils, le neutrino et le positon. Les positons sont émis avec une énergie cinétique qui varie de 0 à une énergie maximale E_{\max} de l'ordre du méga-électron volt (ou MeV, avec $1 \text{ eV} = 1,602 \times 10^{-19} \text{ J}$).



7.2.2. La période radioactive

La période de l'isotope radioactif est propre à chaque élément. Elle correspond au temps nécessaire pour que la moitié des éléments de l'échantillon se désintègre. Ces périodes sont très variables d'un isotope à l'autre. Pour exemple, L'oxygène 15 (${}^{15}O$), l'azote 13 (${}^{13}N$) et le carbone 11 (${}^{11}C$) ont des périodes relativement courtes, respectivement de 2, 10 et 20 minutes, ce qui implique deux contraintes : le cyclotron qui produit ces isotopes doit



être à proximité du lieu de réalisation des examens TEP, et le radio-marquage de la molécule vectrice doit être rapide.

Dans notre cas, Le fluor 18 (^{18}F) tient une place privilégiée parmi les émetteurs de positons car sa période est de 110 minutes.

7.2.3. Réaction d'annihilation

Une fois émis, le positon parcourt quelques millimètres dans les tissus, au cours desquels il perd toute son énergie cinétique (Tableau 3).

Quand le positon est pratiquement arrêté, il interagit avec un électron du milieu, suivant une réaction d'annihilation durant laquelle la masse des deux particules se transforme en deux photons gamma de 511 keV, émis en coïncidence (Figure 8) (dans des directions quasiment opposées).

Tableau 3 : Propriétés élémentaires des principaux radio-isotopes émetteurs de positons en TEP

Radioélément	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F
Période (min)	20	10	2	110
Libre parcours dans l'eau (mm)	1.1	1.5	2.7	0.6

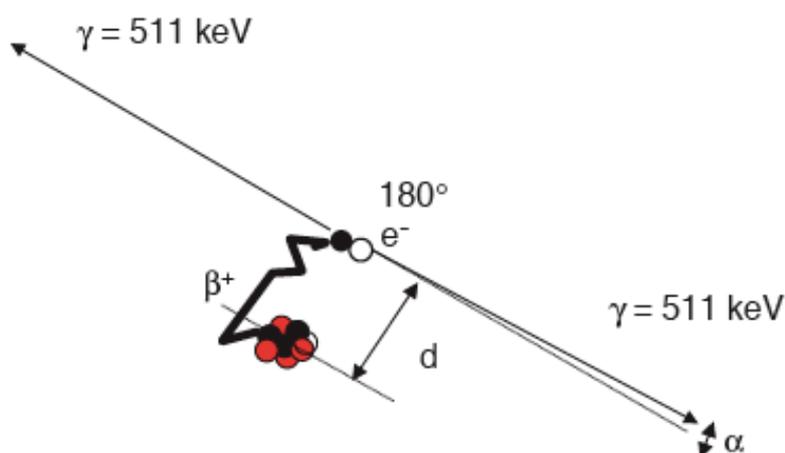


Figure 8 : Désintégration du ^{18}F : réaction d'annihilation du positon puis émission de 2 photons en coïncidence

Source : HAL ; Etude de la Tomographie à Emission de Positron (TEP) < <http://hal.in2p3.fr/in2p3-00540999/document> >

7.2.4. Parcours des photons dans les tissus

Les 2 photons gamma émis à environ $180 \pm 0,5^\circ$ lors de la réaction d'annihilation se propagent dans la matière.

Environ 40 % de ces photons de 511 keV s'échappent du corps humain sans avoir interagi et seront détectés par les dispositifs situés autour du patient.

Les autres photons interagissent dans les tissus selon deux effets principaux : l'effet photoélectrique (Figure 9) et l'effet Compton (Figure 10).

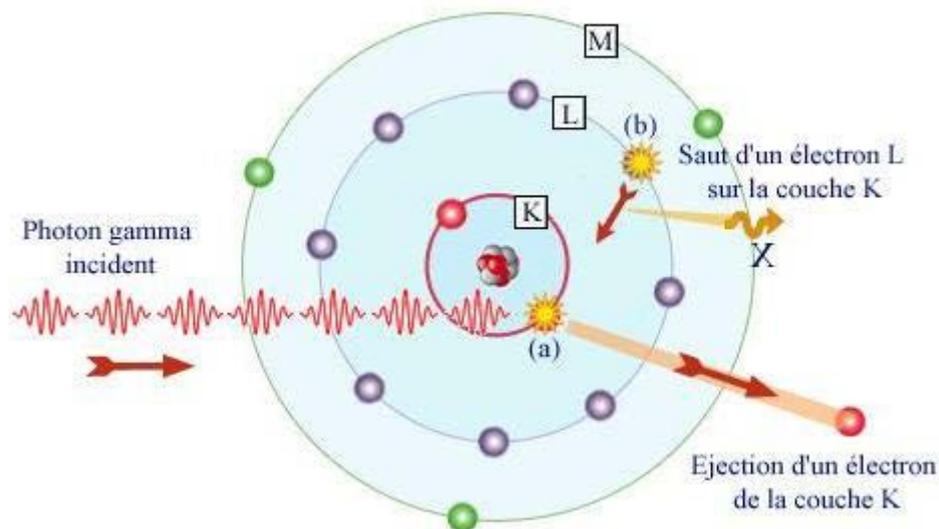


Figure 9 : Effet photoélectrique

Source : < <http://la-radiotherapie-anti-cancer.lescigales.org/parti1.html> >

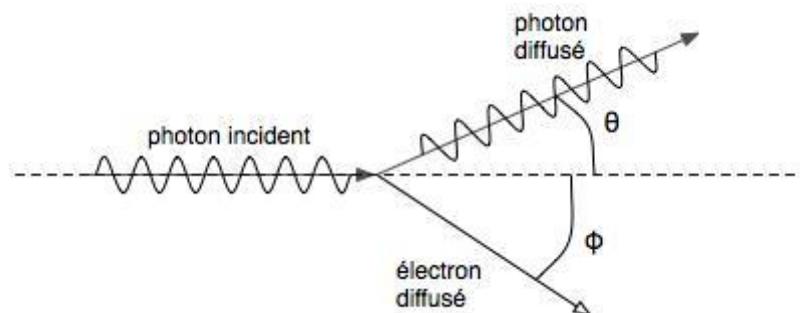


Figure 10 : Effet Compton

Source : < https://fr.wikipedia.org/wiki/Diffusion_Compton >

7.3. Le Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose marqué au Fluor 18 (18F-FDG)

7.3.1. Le métabolisme glucidique des cellules normales

Le glucose est le principal substrat énergétique de l'organisme. Dans la cellule normale, il franchit la membrane cellulaire grâce à un transporteur spécifique dénommé GLUT.

7.3.2. Caractéristiques des cellules tumorales

Une revue récente de la littérature de Hanahan et Weinberg rappelle les 10 principales caractéristiques biologiques développées par les cellules et tissus tumoraux humains au cours de leur évolution (Figure 11) (24):

- une indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération,
- une insensibilité aux signaux antiprolifératifs,
- le développement d'une résistance à la mort cellulaire,
- une capacité à induire l'angiogenèse,
- une capacité à développer des mécanismes d'invasion et de dissémination,
- un potentiel illimité de réplication,
- la capacité de ne pas activer le système immunitaire,
- la reprogrammation du métabolisme énergétique,
- l'instabilité génomique et les mutations,
- l'inflammation,



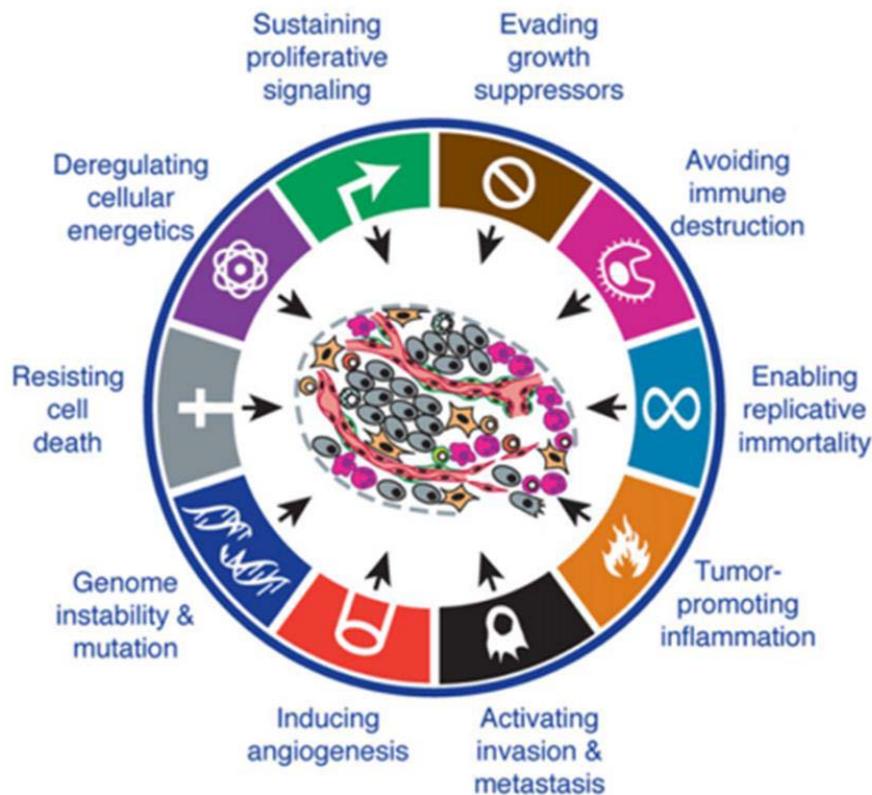


Figure 11 : Résumé des 10 grandes caractéristiques des tissus tumoraux

Source : Schéma extrait de l'article de Hanahan et al., "Hallmarks of cancer: the next generation", publié en 2011 dans la revue "Cell"

La TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle non invasive, qui permet d'explorer ces diverses voies biologiques tumorales afin de mieux évaluer, comprendre et suivre les modifications de ces voies métaboliques en cours de traitement.

7.4. Fonctionnement et caractéristiques des détecteurs de la TEP

7.4.1. La détection en coïncidence

L'annihilation du positon se caractérise par l'émission de deux photons gamma de 511 keV dans des directions opposées. Cette propriété est utilisée par la TEP pour déterminer le site de l'annihilation au moyen de deux capteurs qui détectent quasi simultanément les deux photons opposés.

L'information mesurée correspond au lieu d'annihilation et non à celui de l'émission du positon.

L'appariement des paires de photons détectés par l'électronique de détection, ou circuit de coïncidence du système TEP, peut correspondre à plusieurs types de coïncidences.

Les coïncidences vraies

Elles correspondent à la détection de 2 photons de 511keV provenant d'une même annihilation et qui sont détectés à 180° l'un de l'autre de façon quasi simultanée (Figure 12).

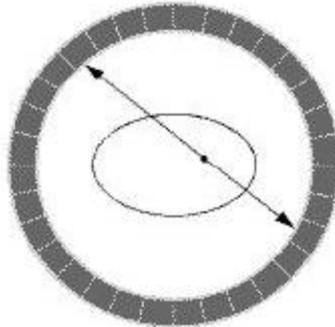


Figure 12 : Coïncidence vraie

Les coïncidences fortuites

Elles correspondent à l'enregistrement de deux photons issus de deux annihilations différentes mais qui arrivent simultanément et face à face sur les détecteurs. Le taux de coïncidences fortuites dépend de la taille de la fenêtre temporelle et croît comme le carré de la radioactivité présente dans le champ de vue du système de détection (Figure 13).

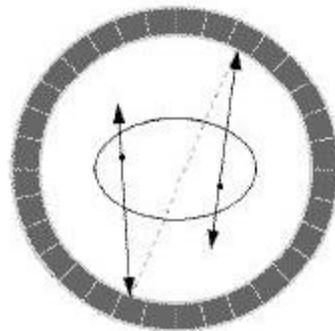


Figure 13 : Coïncidence fortuite

Les coïncidences diffusées

Outre les coïncidences fortuites, les principales sources de biais et d'altération du rapport signal sur bruit de l'image proviennent de l'enregistrement de coïncidences diffusées. Dans ce cas, le (ou les) photon(s) d'annihilation change(nt) de direction après une ou plusieurs interactions Compton (Figure 14).

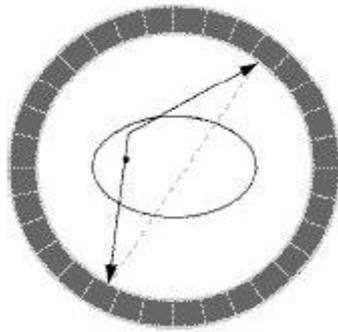


Figure 14 : Coïncidence diffusée

L'électronique de détection des photons coïncidents doit pouvoir appairer correctement les photons issus de coïncidences vraies, déterminer le plus précisément le lieu de l'annihilation des 2 photons coïncidents dans le champ de vue de la TEP, tout en limitant la détection des coïncidences fortuites et diffusées.

Pour cela, l'électronique de détection utilise une fenêtre temporelle et une fenêtre en énergie. Les développements technologiques récents des détecteurs TEP visent à améliorer la précision de ces deux fenêtres.

7.4.2. Résolution temporelles et énergétiques des détecteurs

Toute détection de photon enregistrée par le détecteur est individuellement analysée (énergie déposée par le photon et instant t de détection). De la précision avec laquelle l'énergie du photon et l'instant t sont déterminés par le détecteur, dépend le bon appariement des coïncidences vraies.

Le taux de coïncidences fortuites

Il peut être estimé à partir du taux de comptage d'évènements simples par un détecteur. Plus la résolution temporelle du détecteur est bonne et moins le système TEP acceptera de coïncidences fortuites.

Le taux de coïncidences diffusées

Il dépend de la résolution en énergie du détecteur.

Les imperfections des résolutions énergétique et temporelle des détecteurs utilisés génèrent un bruit de fond, ce qui dégrade le rapport signal sur bruit de l'image et l'exactitude du système pour la quantification de l'activité de la source.



7.4.3. Les détecteurs TEP

Les systèmes TEP les plus couramment utilisés sont constitués d'une couronne de détecteurs élémentaires répartis en anneau autour du patient (25).

Ces détecteurs sont composés de 2 éléments principaux : le cristal scintillant et le photodétecteur.

- Ce cristal permet la détection des photons gamma : ils interagissent avec les électrons du cristal en cédant leur énergie et générant des scintillations.
- L'énergie lumineuse ainsi créée est ensuite dirigée vers le photodétecteur, qui la converti en impulsion électrique mesurable.

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)).

7.5. 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 (absence de *septa*). Les paires de photons détectées en coïncidence vont être reconstituées et stockées sous la forme d'un sinogramme. Un sinogramme contient tous les éléments de projection d'une coupe de l'objet.

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.

En imagerie TEP, les reconstructions itératives (par exemple la méthode OSEM) sont actuellement la référence.

7.5.1. Corrections de l'atténuation

Les photons gamma émis lors de l'annihilation subissent une absorption dans la matière : il s'agit du principe d'atténuation. Afin de corriger ce phénomène, les TEP sont couplées à un scanner dont le rayonnement X, détecté à sa sortie, après avoir traversé les tissus, donne une cartographie précise des coefficients d'atténuation, variables en fonction des différents tissus traversés (os, graisse, air...). Lors de la réalisation des images, il est alors possible de connaître pour chaque coupe, et, pour chaque point de cette coupe, l'atténuation des photons émis.



L'apport de cette acquisition TDM permet en outre une localisation anatomique précise des lésions, améliorant l'interprétation des images scintigraphiques.

7.5.2. Le couplage TEP-TDM

Le couplage TEP-TDM est un outil intéressant en pratique clinique, sous réserve qu'un certain nombre d'aspects techniques soient pris en compte. Les coupes TDM sont obtenues dans un intervalle de temps extrêmement réduit, et elles ne correspondent pas rigoureusement aux images d'émission mesurées pendant plusieurs minutes. Les modifications du positionnement du patient (mouvements, respiration) entre les images TEP et TDM peuvent générer des artefacts au moment de la correction d'atténuation. De plus, la juxtaposition des images TEP et TDM sur l'image de fusion peut être erronée. Par exemple, si l'acquisition TDM s'est faite avec une inspiration de grande amplitude, alors que l'acquisition TEP est systématiquement faite en respiration libre, un foyer hypermétabolique du dôme hépatique peut être faussement localisé au niveau de la base pulmonaire sur les images de fusion.

7.6. Paramètres métaboliques

7.6.1. La quantification

La valeur de fixation normalisée (SUV en anglais pour Standardized Uptake Value)

C'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 (26) et fut alors désigné sous le nom d'absorption différentielle.

$$\text{SUV} = \frac{\text{concentration d'activité (kBq/mL)}}{\text{dose injectée (kBq) présente au moment de l'examen} / \text{“poids du patient (g)”}}$$

La SUV est donc une quantité sans dimension, dont l'usage fréquent est dû à la simplicité de sa méthode de calcul.

Si le radio-traceur se répartissait uniformément dans l'organisme, la SUV serait identique en tout point et égale à 1. Tout écart traduit une répartition différente du radio-traceur au sein du volume dans lequel il est distribué.

Cette normalisation n'est pas parfaite. Il existe de nombreux biais (27) :

- La quantification exacte de l'activité injectée (résidu dans la seringue après injection ou extravasation partielle lors de l'injection)
- Les mouvements du patient,
- Les anomalies de correction d'atténuation,
- Le protocole de mesure,
- Le délai après injection,
- Le taux de glycémie

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 (28). Une méta-analyse de De Langen *et al.* a montré que la reproductibilité de la SUV était de l'ordre de ~30 % (29).

Il existe autant de moyens de définir la SUV d'une lésion que de manières de choisir le VOI (Volume d'Intérêt) représentatif de la concentration d'activité de la tumeur (Figure 15).

La SUVmax

C'est la définition de la SUV la plus utilisée en routine clinique. Dans ce cas, à l'intérieur de la VOI utilisé pour contourner la cible, la SUVmax correspond à la valeur du voxel ayant l'activité la plus élevée. Le voxel est la contraction de «volumetric pixel», et il correspond à un pixel en 3D, dont la troisième dimension correspond à l'épaisseur de la coupe.

La SUVmean (ou SUV moyen)

Cette définition de la SUV est un peu moins utilisée en routine clinique. Elle représente la SUV moyenne dans une région ou un volume sélectionné. Elle reflète l'activité métabolique moyenne de la cible. Elle est très dépendante de l'utilisateur et surtout de la méthode appliquée (en particulier du niveau de seuil choisi) pour sélectionner la surface ou le volume d'intérêt utilisé pour cette quantification. Le calcul de la SUVmoyen est biaisée pour les petites tumeurs à cause de l'effet volume partiel et d'autant plus pour les tissus faiblement fixant.



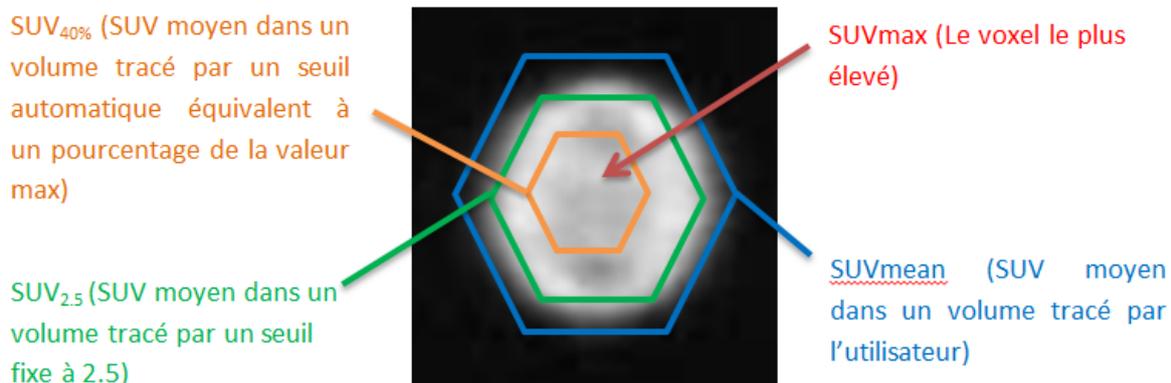


Figure 15 : Exemple de différents SUV

La Glycolyse totale de la lésion : TLG (Total lesion glycolysis)

Elle est caractérisée par la formule suivante (30) :

$$TLG = SUV_{mean} \times MTV$$

Sa variabilité est liée à celle de l'estimation de la SUV et du volume métabolique. Cette forte variabilité réduit son intérêt dans les petites tumeurs (les plus difficiles à segmenter).

Limite de la SUV

La glycémie est un facteur qui influe directement sur la captation intra-cellulaire du 18F-FDG et donc sur la valeur de la SUVmax. Si la glycémie est trop élevée, le glucose marqué entre en compétition avec le glucose non marqué et on constate une captation plus faible du 18F-FDG par les tissus. Pour limiter ce problème, les patients doivent être à jeun depuis 6 heures pour contrôler la glycémie et surtout limiter l'hyperinsulinisme post-prandial.

7.6.2. Le volume tumoral métabolique

Définition

La mesure du volume tumoral métaboliquement (MTV) en TEP au 18F-FDG est également une approche intéressante pour le développement de nouveaux paramètres métaboliques d'ordre pronostique (31) ou prédictif (32) de la réponse, le suivi thérapeutique (33), et la définition des contours des GTV (Gross Tumor Volumes) en radiothérapie (34).

L'activité tumorale glycolytique totale (TLG pour Total Lesion Glycolysis), qui correspond au produit du MTV par la SUVmean des voxels intra-tumoraux, est un paramètre très utilisé pour appréhender ce volume tumoral d'un point de vue métabolique.

L'utilité potentielle du MTV ne se limite pas à la TEP au 18F-FDG mais pourrait s'appliquer à d'autres radio-traceurs plus spécifiques, tels que la 18F-FLT, permettant de

visualiser la prolifération cellulaire, ou le ^{18}F -FMISO pour mesurer l'hypoxie. La définition d'un volume cible biologique pour ces traceurs pourrait en effet être particulièrement intéressante en radiothérapie pour identifier des régions plus agressives ou radio-résistantes. Le développement de nouvelles techniques d'irradiation ciblée telle que la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) et la possibilité d'escalade de dose font de la définition du volume tumoral métabolique un enjeu majeur pour optimiser le traitement des patients.

Diverses méthodes de mesure du MTV ont été développées, plus ou moins complexes, sans qu'aucune ne se soit encore imposée comme méthode de référence pour quantifier de manière rapide, fiable et reproductible le MTV.

Méthode de seuillage fixe

Les méthodes de seuillages fixes sont les plus utilisées dans les publications étudiant le volume tumoral métabolique car elles ont l'avantage d'être rapides et très simples à utiliser.

Les contours du volume tumoral sont définis à partir de seuillages fixes. Les voxels dont l'intensité est supérieure à une valeur seuil sont considérés comme appartenant au volume tumoral. Ce seuil est généralement une valeur absolue de SUV ($\text{SUV} > 2,5$) (5,35–37) ou un seuil relatif au voxel d'intensité maximum (souvent 40 ou 41 % de la SUV_{max}) (38–40).

Une des limites de cette méthode est sa tendance à surestimer le volume tumoral du fait de l'inclusion de voxel appartenant au bruit de fond extra-tumoral.

Méthodes de segmentation automatique

La méthode de définition du volume tumoral appelée FLAB (Fuzzy Locally Adaptive Bayesian) (41) est une approche probabiliste qui permet une classification floue en considérant un modèle adaptatif prenant en compte le voisinage des voxels, combiné à une estimation des paramètres de l'observation. Malheureusement ce logiciel n'est actuellement pas en libre accès et peu de centres en sont équipés.



NOTRE ETUDE

8.1. Matériels et Méthode

Il s'agissait d'une étude rétrospective, mono-centrique, menée au Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Limoges entre novembre 2006 et novembre 2016, chez des patientes atteintes d'un cancer invasif du col utérin.

8.1.1. Patientes

Toutes les patientes étaient traitées et suivies dans le service de gynécologie et obstétrique du CHU de Limoges, de manière standardisée selon les référentiels de la société française d'oncologie gynécologique (42), entre novembre 2006 et novembre 2016.

Le diagnostic de cancer du col de l'utérus avait été confirmé par examen anatomo-pathologique de frottis, de biopsie cervicale ou de pièce de conisation.

Les critères d'inclusions

Les patientes :

- suivies pour un cancer du col de l'utérus, dans le service de gynécologie et obstétrique du CHU de Limoges,
- ayant bénéficié d'une scintigraphie au 18F-FDG initiale, en pré-opératoire, dans le service de médecine nucléaire du CHU de Limoges,

Les critères d'exclusions

Les patientes :

- ayant été traitées chirurgicalement pour ce cancer du col de l'utérus, dans un autre service que celui de gynécologie et obstétrique du CHU de Limoges,
- ayant un suivi médical inférieur à un an dans le service de gynécologie et obstétrique du CHU de Limoges, sans survenue d'évènement (progression ou décès) durant cette période,
- ayant un cancer dont le stade FIGO était strictement inférieur à IB2,
- ayant reçues un traitement (chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie) avant l'examen scintigraphique au 18F-FDG.

8.1.2. Méthodes

8.1.2.1 Recueil des données

Les données ont été récupérées grâce aux logiciels « CROSSWAY » et « FILEMAKER » pour les informations cliniques et « Xplore » pour l'imagerie.

Le stade FIGO et l'anatomo-pathologie de la tumeur étaient systématiquement recueillis. L'atteinte ganglionnaire était jugée sur le curage ganglionnaire quand celui-ci était réalisé, afin d'évaluer les performances diagnostiques de la TEP-TDM et de l'IRM.

Les résultats de l'IRM pré-opératoire (taille de la tumeur et atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique), étaient récupérés quand cela été possible (lorsque l'examen était réalisé au CHU de Limoges ou que le résultat était repris dans les courriers médicaux).

Le suivi était réalisé par un médecin spécialiste en gynécologie ou oncologie-radiothérapie au CHU de Limoges. La durée de suivi correspondait au délai depuis le diagnostic initial de cancer du col de l'utérus jusqu'à la dernière consultation réalisée par un de ces spécialistes. La patiente était considérée en progression sur un examen d'imagerie (IRM, TDM ou TEP-TDM) en cas d'apparition de nouvelles lésions (locales ou à distance) ou d'augmentation significative de la tailles de lésion déjà présentes.

Les valeurs analysées, permettant l'évaluation des paramètres métaboliques, étaient la survie sans récurrence durant un délai de 5 ans ainsi que le décès.

8.1.2.2 La TEP-TDM

Conditionnement préalable

Les patientes devaient être à jeun depuis au moins 6 heures et un contrôle de la glycémie était systématiquement réalisé.

Une injection de 5.55 MBq/Kg de 18F-FDG était réalisée par voie intraveineuse puis les patientes étaient isolées dans un box au calme, pendant environ 75 minutes.

Une injection de 20 mg de furosémide (diurétique : LASILIX®) était réalisée environ 45 minutes avant l'acquisition, chez la plupart des patientes, en l'absence de contre-indication.

Toutes les imageries TEP ont été réalisées sur la même caméra TEP-TDM.

L'acquisition TEP-TDM

Les patientes étaient positionnées en décubitus dorsal, bras levés au-dessus de la tête et l'acquisition se faisait de la base du crâne jusqu'à mi-cuisse.

L'examen TEP-TDM (Tomographie par Emission de Positron couplée à un examen tomodensitométrie) a été réalisé sur un appareil hybride (Biograph 6, Siemens Medical Solution, Erlangen, Germany), équipé d'un scintillateur LSO (OrthoSilicate de Lutétium) et d'un scanner équipé de 6 détecteurs.

Deux acquisitions en respiration libre ont été réalisées :

- Une acquisition tomodensitométrie, permettant d'obtenir, d'une part, une carte de coefficients d'atténuation pour la correction d'atténuation et d'autre part, une meilleure localisation anatomique des anomalies scintigraphiques pour le médecin. Cette acquisition était réalisée en « low dose » entraînant une irradiation inférieure aux tomodensitométries « diagnostiques » (paramètres techniques : mode hélicoïdal avec 6



détecteurs, coupes de 3 mm tous les 2 mm d'épaisseur, pitch de 1 mm, voltage de 110 KV, intensité adaptée au topogramme, champ de vue de 700 mm).

- Une acquisition TEP s'enchaînait ensuite avec 6 à 7 positions de lit de 3 minutes chacun. Les données étaient ensuite reconstruites par algorithme itératif (4 itérations et 8 subsets) avec un post-filtrage par un filtre gaussien avec une FWHM de 5 mm.

L'interprétation des données

Les données recueillies et reconstruites ont été interprétées sans et avec correction d'atténuation, fusionnées ou non aux données TDM, dans les 3 plans de l'espace et en mode 3D ciné MIP (Maximum Intensity Projection) sur une station Syngovia (Siemens Medical).

La SUVmax était calculée automatiquement après enregistrement préalable du poids de la patiente.

La fixation ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique était considérée positive quand la SUVmax était supérieure ou égale à 2,5 (35,43,44).

Un volume d'intérêt (VOI) était obtenu grâce à un système de seuillage fixe au sein d'une ellipse 3D, placée manuellement autour de chaque lésion (col de l'utérus et atteintes à distances) (Figure 16).

Le seuil retenu pour le VOI était fixé à 2,5 (43,45).

Dans ce VOI, les différents paramètres métaboliques étaient mesurés :

- la SUVmax,
- la SUVmean (ou SUVmoyenne), seulement pour le col utérin, afin de calculer la TLG (Tumor Lesion Glycolysis),
- le volume tumoral métabolique (MTV).



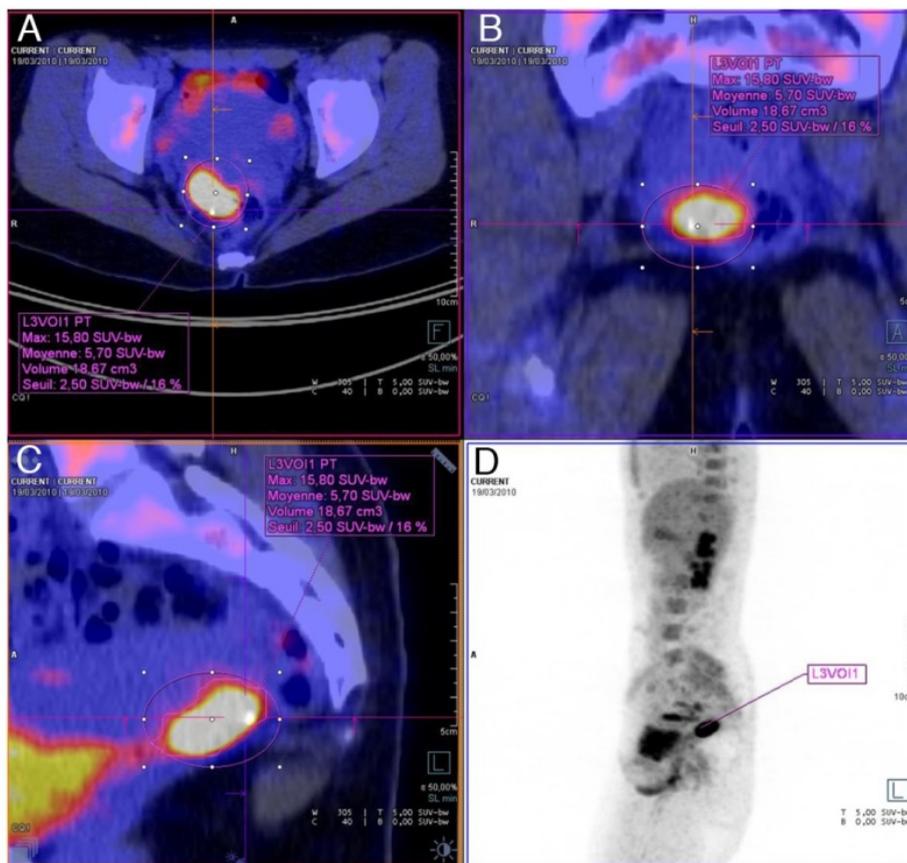


Figure 16 : Exemple de VOI sur une lésion primitive du col de l'utérus (seuil à 2.5)

Pour vérifier la reproductibilité des mesures, un coefficient de concordance Kappa a été réalisé sur les volumes tumoraux métaboliques.

8.1.3. Analyse statistique

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme de moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane ; ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

La vérification des normalités des distributions des variables quantitatives a été réalisée par la méthode de Shapiro-Wilk.

Les distributions des variables quantitatives ont été comparées par des tests non paramétriques de Man et Whitney, pour séries non appariées.

Des tests Kruskal Wallis ont été réalisés pour comparer des distributions de variables quantitatives à plus de 2 classes ne suivant pas la loi normale.

La recherche de corrélations entre variables quantitatives (délai de survie sans récurrence vs SUVmax par exemple) a été réalisée par des tests non-paramétriques de Spearman en raison de l'absence de normalité pour ces variables quantitatives. Des graphes de régression ont ensuite été tracés.

L'analyse univariée a été suivie par une analyse multivariée afin de déterminer les profils des patientes « récidive oui ». Pour entrer dans le premier modèle multivarié, les variables devaient présenter en analyse univariée un degré de significativité $\leq 0,20$. Le modèle multivarié a été simplifié, en utilisant la méthode pas à pas descendante, pour aboutir au modèle final. Les interactions pertinentes entre variables présentes dans le modèle final ont été recherchées.

Des courbes de survie pour les 2 groupes de chaque seuil de MTV (MTV ganglionnaire ≤ 3 ou > 3 par exemple) ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées entre elles à l'aide de tests de log-rank.

Des calculs de sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP), valeur prédictive négative (VPN) et exactitude ont été réalisés selon la méthode classique. Des courbes ROC ont été réalisées secondairement afin de déterminer le seuil de chaque MTV (MTV ganglionnaire par exemple).

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Le logiciel utilisé était SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).

8.2. Résultats

8.2.1. Population

Durant la période, 183 patientes ont été prises en charge pour un cancer du col de l'utérus au stade initial dans le service de gynécologie du CHU de Limoges.

Seulement 112 de ces patientes ont réalisé une TEP-TDM dans le service de médecine nucléaire du CHU de Limoges, dont 11 ont été exclues car elles avaient déjà reçus un traitement (chirurgical ou par chimiothérapie) avant l'examen et 3 ont été exclues suite à un résultat anatomo-pathologique différent (1 poumon, 1 lymphome et 1 de primitif inconnu).

Trente patientes ont été exclues devant un délai de suivi au Chu de Limoges insuffisant (< 1 an) et 7 pour un stade FIGO \leq IB1.

Les analyses statistiques de cette étude portent donc sur 61 patientes (Figure 17).

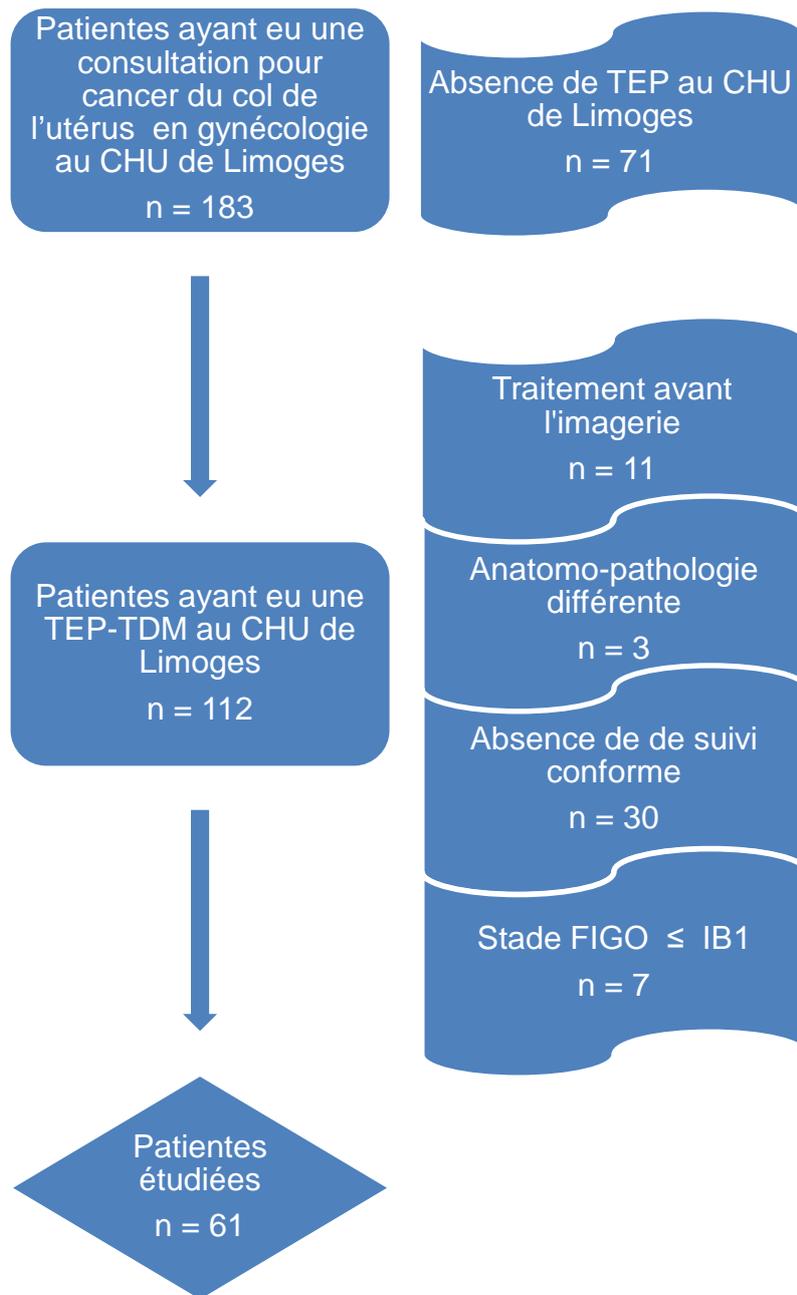


Figure 17 : Flow chart

Caractéristique des patientes

Les patientes étaient âgées de 27 à 89 ans (âge moyen : 56,79 ans). Les différents types histologiques retrouvés étaient des adénocarcinomes (13 patientes soit 21.31 %) et des carcinomes épidermoïdes (48 patientes soit 78.69 %). La distribution des stades FIGO est décrite dans le Tableau 4.



Tableau 4 : Distribution en fréquence pour chaque stade FIGO

Stade FIGO	Nombre	Pourcentage (%)
IB2 : Limité au col > 4 cm	2	3,3
IIA : Extension vaginale sans atteinte des paramètres	1	1,6
IIB : Avec atteinte d'au moins un paramètre	34	55,7
IIIA : Extension au tiers inférieur du vagin	5	8,2
IIIB : Envahissement vaginal ou paramétrial	3	4,9
IVA : Envahissement paroi vessie ou rectum	8	13,1
IVB : Métastases à distance	8	13,1

Caractéristiques de l'examen TEP-TDM

Le délai moyen entre l'injection et l'acquisition a été de 81 minutes [50-120 minutes] et la glycémie moyenne à l'injection était de 1.22 g/L.

Traitements reçus

Sur les 61 patientes étudiées :

- 55 ont été traitées par de la chimiothérapie (dont 12 nécessitaient une deuxième ligne) et 6 patientes n'en ont pas reçu en raison d'un âge trop avancé (3 patientes) ou d'un passage en soins palliatif d'emblée (3 patientes),
- 51 patientes ont été traitées par de la radiothérapie externe pelvienne voire lombo-aortique,
- 32 patientes ont été traitées par de la curiethérapie.

Survie globale et survie sans récurrence

A 5 ans, 31 patientes étaient toujours en vie contre 30 patientes décédées. Le délai moyen de survie sans récurrence était de 637.02 jours (soit environ 21 mois).

Valeurs mesurées des différents volumes tumoraux métaboliques (MTV)

Les MTV mesurés avec différentes régions d'intérêts et un seuillage fixe à 2.5 sont décrites dans le Tableau 5.



Tableau 5 : Description des différents MTV mesurés pour les 61 patientes. VOI manuels avec seuillage fixe à 2.5

Statistiques descriptives	Moyenne	Ecart type
MTV col de l'utérus	104,88	125,43
MTV ganglionnaire seul	21,49	68,4
MTV ganglionnaire lombo-aortique seul	11,04	40,33
MTV total	165,4	252,53

8.2.2. Analyse qualitative de l'atteinte ganglionnaire par la TEP-TDM et l'IRM

Il a été réalisé pour les 61 patientes,:

- 9 curages complets (lombo-aortiques et pelviens),
- 29 curages lombo-aortiques,
- 1 curage pelvien seul,
- 22 patientes n'ont pas eu de curage devant une maladie disséminée, indiquant une chimiothérapie d'emblée.

En région lombo-aortique

Sur les 38 curages réalisés, un envahissement ganglionnaire a été retrouvé chez 9 patientes lors de l'examen anatomo-pathologique.

Sur les 9 curages positifs :

- 6 patientes présentaient une TEP-TDM positive, contre 0 en IRM.

Sur les 29 curages négatifs :

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

Tableau 6 : Répartition des 38 curages ganglionnaires lombo-aortiques en fonction de la TEP-TDM

	Curage lombo-aortique (+)	Curage lombo-aortique (-)
TEP-TDM (+)	6	2
TEP-TDM (-)	3	27

On obtient donc pour l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique par la TEP-TDM les valeurs suivantes :

- Sensibilité : 66.7 %
- Spécificité 93 %
- Valeur prédictive positive (VPP) : 75 %



- Valeur prédictive négative (VPN) : 90 %
- Exactitude : 79 %

8.2.3. Evaluation de l'atteinte ganglionnaire et métastatique comme facteur pronostique

L'atteinte ganglionnaire était objectivée sur la TEP-TDM devant toute formation ganglionnaire avec une SUVmax ≥ 2.5 (43,45).

Une corrélation a été démontrée entre l'atteinte ganglionnaire pelvienne objectivée par la TEP-TDM et une moins bonne survie sans récurrence à 5 ans.

On a aussi trouvé une corrélation très significative entre la présence de métastases extra-ganglionnaires en TEP-TDM (Tableau 7) et une survie sans récurrence et globale à 5 ans plus faible.

En revanche, il n'est pas montré de corrélation significative entre les autres atteintes ganglionnaires (lombo-aortiques et totale) et la survie sans récurrence ou la survie globale à 5 ans.

Tableau 7 : Evaluation de l'atteinte ganglionnaire et métastatique comme facteur pronostique à 5 ans

Facteurs pronostiques	n	Survie sans récurrence	survie globale
atteinte ganglionnaire totale			
non	27	p = 0,658	p = 0,977
oui	34		
atteinte ganglionnaire pelvienne			
non	31	p = 0,034	p = 0,230
oui	30		
atteinte ganglionnaire lombo-aortique			
non	39	p = 0,125	p = 0,928
oui	22		
atteinte métastatique			
non	50	p = 0,0005	p = 0,0026
oui	11		

8.2.4. Evaluation des paramètres métaboliques comme facteur pronostique

8.2.4.1 La SUVmax tumorale

La SUVmax moyenne de la tumeur primitive était de 16.24 [3.9 – 49.6] pour tous les stades étudiés confondus.

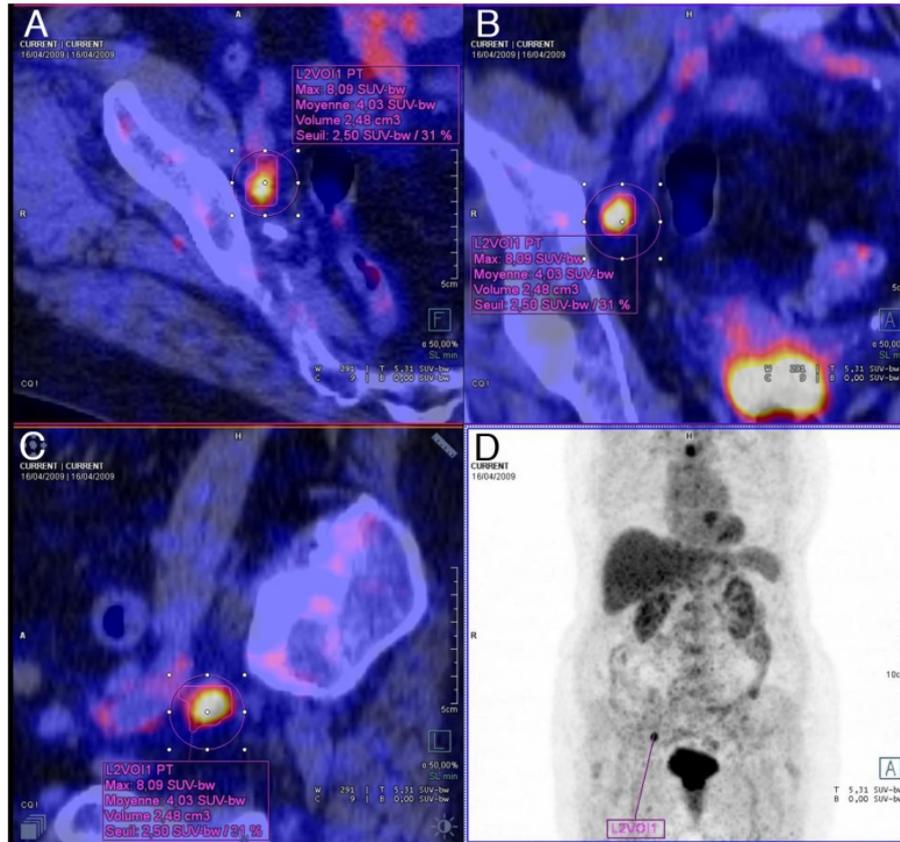


Figure 19 : Exemple de région d'intérêt sur une atteinte ganglionnaire pelvienne
 A : Coupe axiale B : Coupe frontale C : Coupe sagittale D : MIP coronal

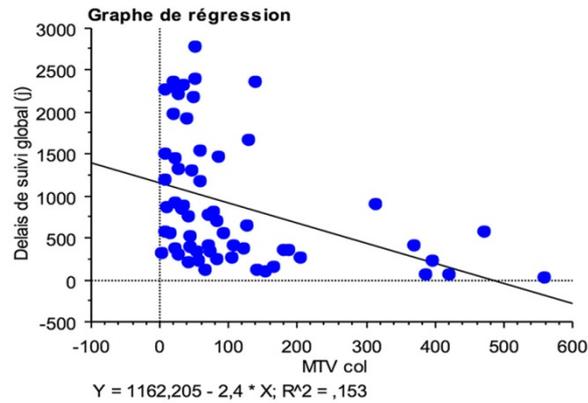
Reproductibilité des mesures

Les mesures de MTV ont été réalisées par 2 médecins (un senior et un junior), sur 23 patientes, afin de juger de leurs reproductibilités. Le coefficient Kappa de concordance entre les 2 médecins était égal à 0.875 ce qui correspond à un très bon degré d'accord selon le tableau de Landis et Koch.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques montrent une forte corrélation du MTV avec la survie globale et avec la survie sans récurrence à 5 ans. La Figure 20 montre cette corrélation avec le MTV de la lésion primitive.

Corrélation de Spearman pour Délais de survie globale (j) et MTV col



Corrélation de Spearman pour Délais de survie sans récurrence (j) et MTV col

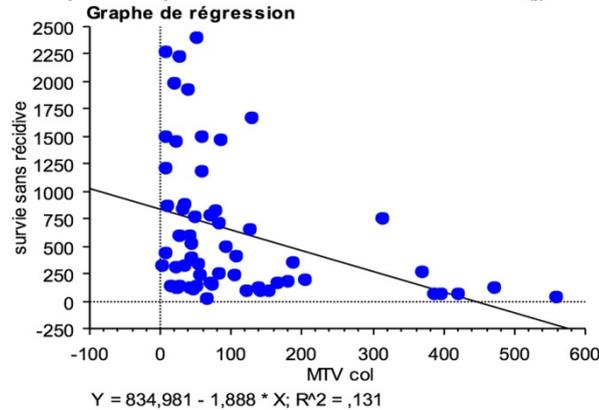


Figure 20 : Corrélation de Spearman entre le MTV de la lésion primitive et le délais de survie globale ainsi que la survie sans récurrence

Afin de déterminer les valeurs seuils les plus pertinentes pour chaque MTV, des courbes ROC (receiver operating characteristic) éclatées par la survenue de l'évènement « décès » ont été réalisées, permettant d'obtenir :

- un seuil > 139.4 cm³ pour le MTV de la lésion primitive du col (MTV col) (Figure 21),
- un seuil > 3 cm³ pour le MTV ganglionnaire pelvien et lombo-aortique (MTV ggl seul) (Figure 22),
- un seuil > 1 cm³ pour le MTV ganglionnaire lombo-aortique seul (MTV ggl LA seul) (Figure 23),
- un seuil > 142.8 cm³ pour le MTV de l'ensemble des atteintes tumorales (MTV total) (Figure 24).

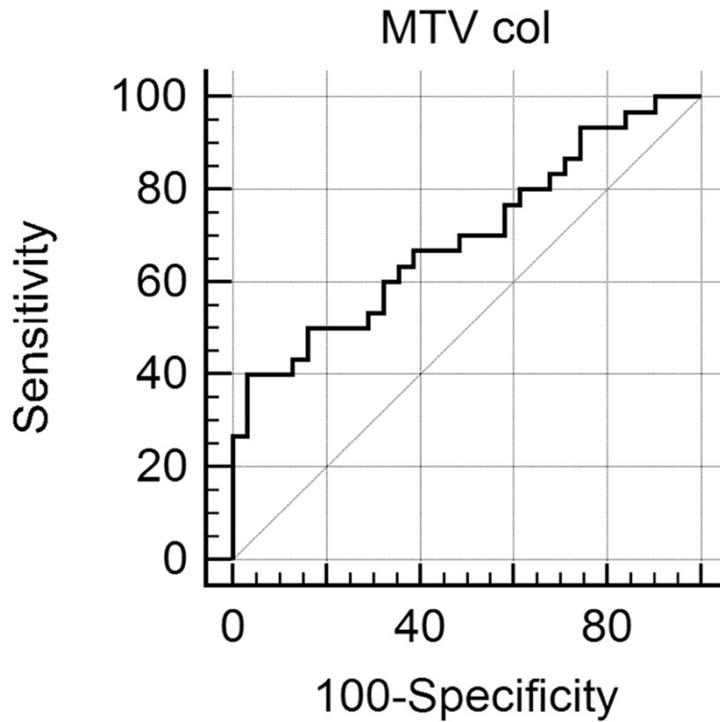


Figure 21 : Evaluation de la valeur seuil de MTV de la lésion primitive , en survie globale, par courbe ROC. Seuil déterminé $> 139.9 \text{ cm}^3$

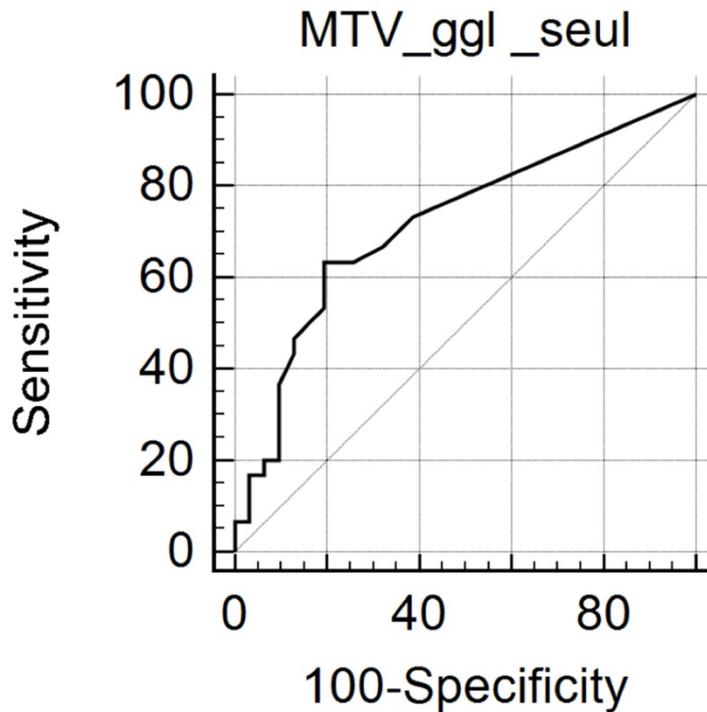


Figure 22 : Evaluation de la valeur seuil de MTV ganglionnaire, en survie globale, par courbe ROC. Seuil déterminé $> 3 \text{ cm}^3$

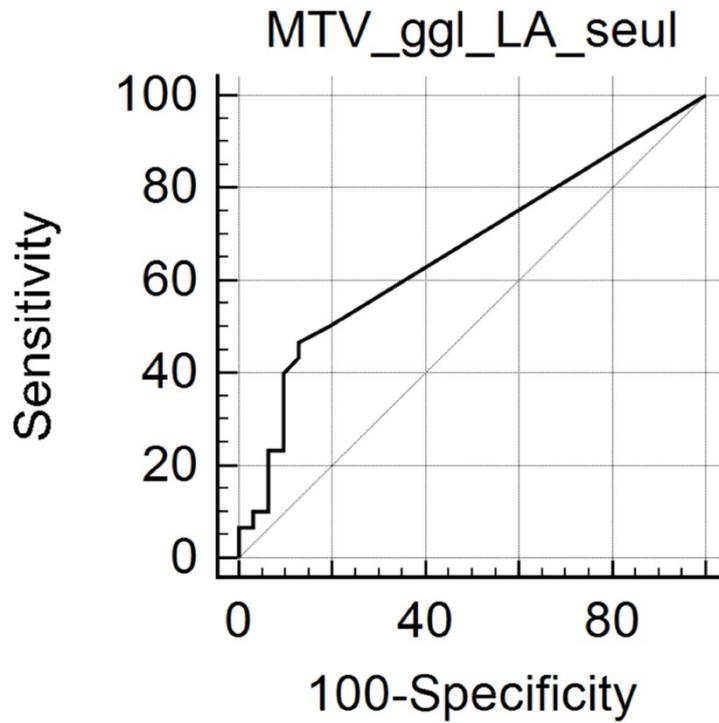


Figure 23 : Evaluation de la valeur seuil de MTV ganglionnaire lombo-aortique seul, en survie globale, par courbe ROC. Seuil déterminé $> 1 \text{ cm}^3$

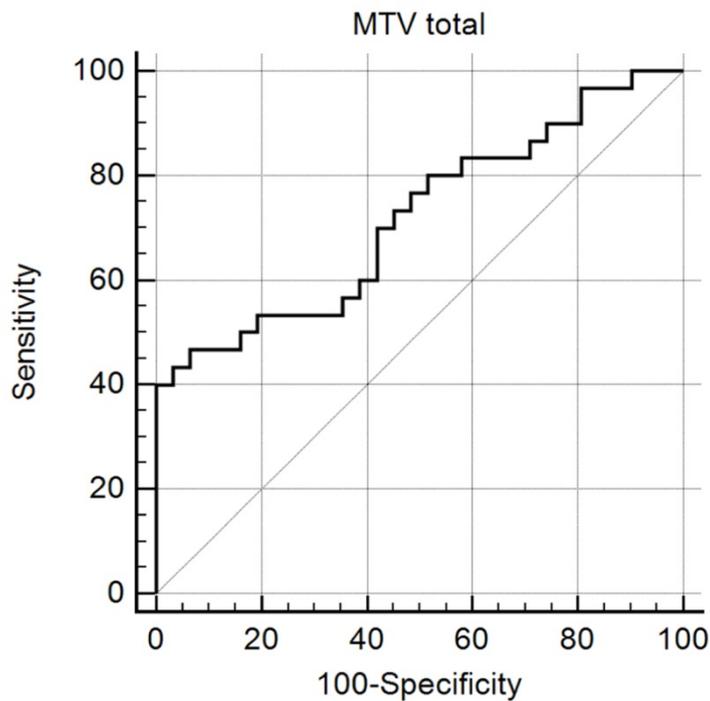


Figure 24 : Evaluation de la valeur seuil de MTV total, en survie globale, par courbe ROC. Seuil déterminé $> 142.8 \text{ cm}^3$

Chaque MTV avec son seuil approprié a été analysé par des courbes de Kaplan-Meier afin d'évaluer leur impact pronostique. Ces courbes de survies globales et sans récidives sur 5 ans retrouvent une significativité de ces valeurs (Figures 25 à 28).

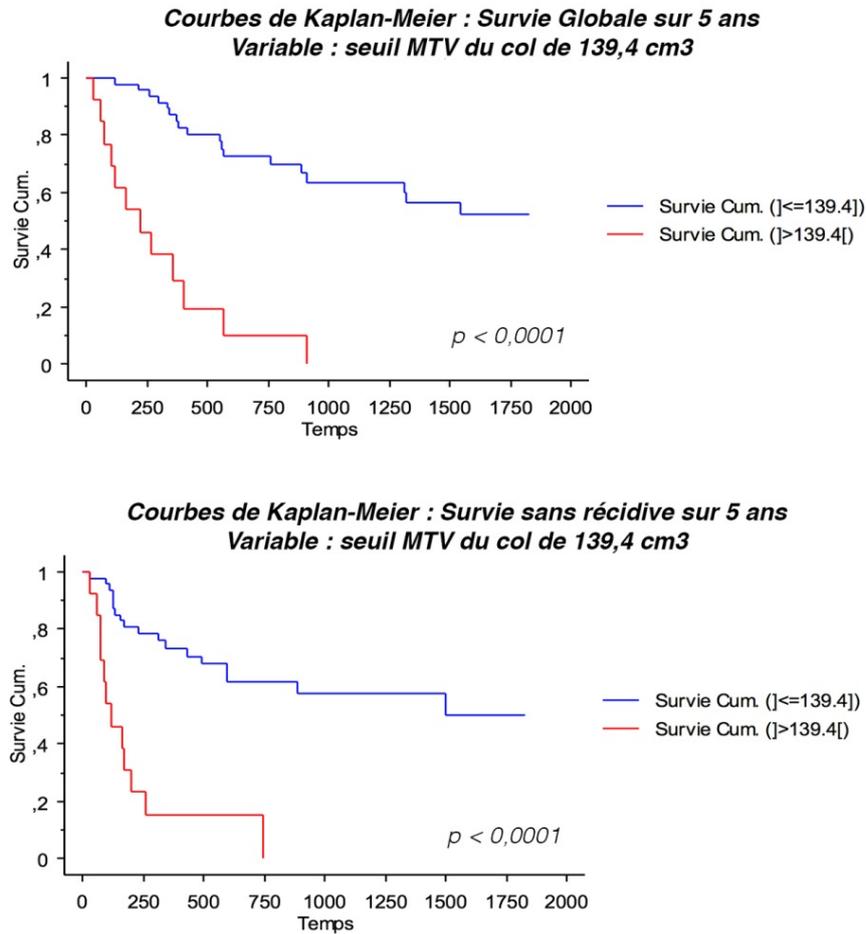


Figure 25 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récidive ($p < 0.0001$) sur 5 ans en fonction du MTV col de l'utérus avec un seuil $> 139.4 \text{ cm}^3$



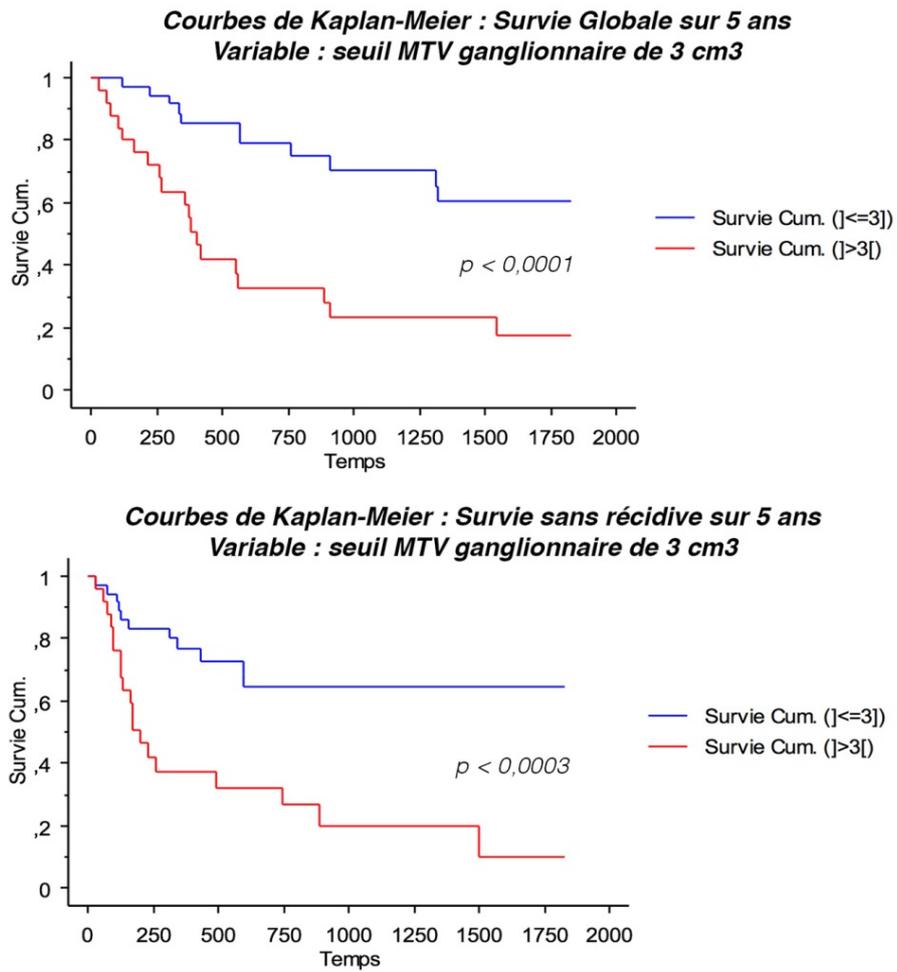


Figure 26 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récurrence ($p < 0.0003$) sur 5 ans en fonction du MTV ganglionnaire avec un seuil $> 3 \text{ cm}^3$



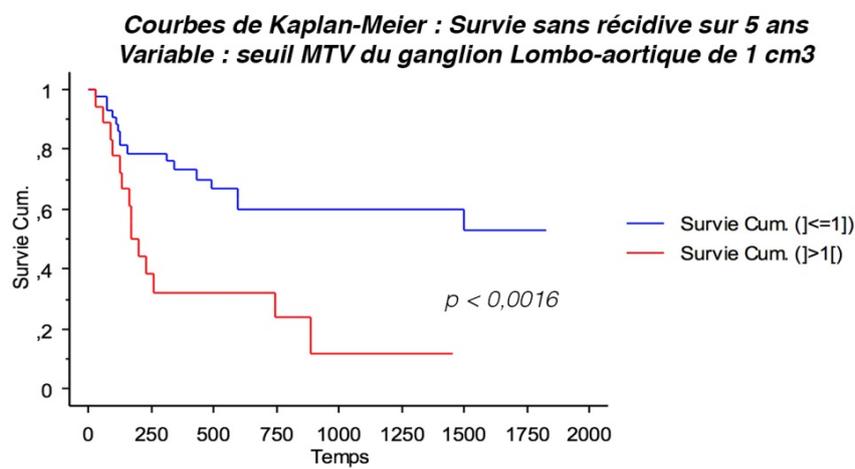
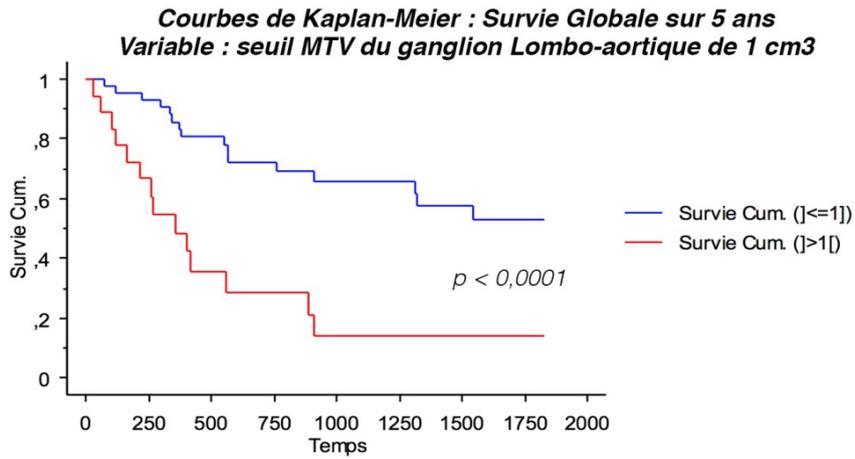


Figure 27 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récurrence ($p < 0.0016$) sur 5 ans en fonction du MTV ganglionnaire lombo-aortique avec seuil $> 1 \text{ cm}^3$

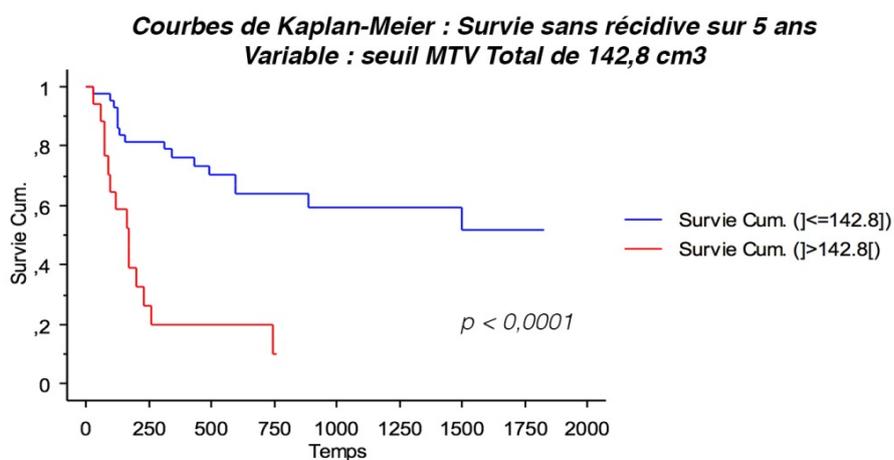
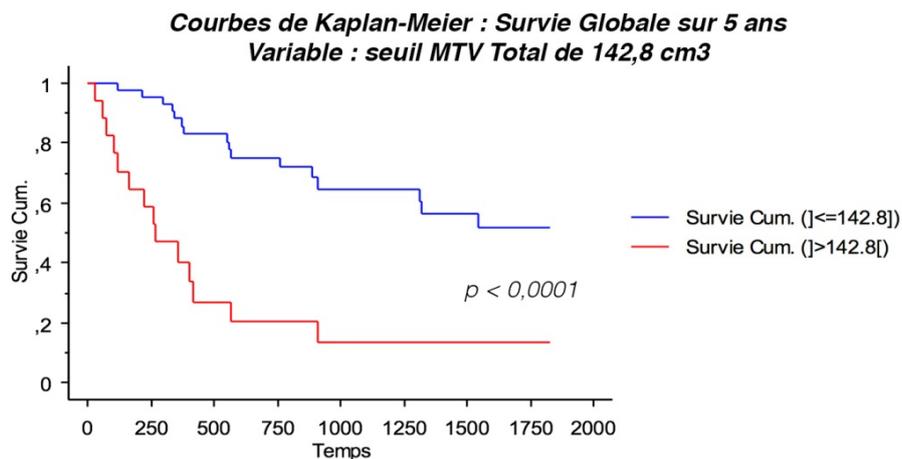


Figure 28 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récidive ($p < 0.0001$) sur 5 ans en fonction du MTV total avec un seuil $> 142.8 \text{ cm}^3$

8.2.4.3 Le TLG (Total Lesion Glycolysis)

L'activité tumorale glycolytique totale (TLG pour Total Lesion Glycolysis), qui correspond au produit du MTV par la SUVmean des voxels intra-tumoraux, a été mesurée en prenant le MTV col et la SUVmean col.

L'analyse de Spearman retrouvait une corrélation entre le TLG col et la survie globale ($p = 0.0003$) ainsi qu'avec la survie sans récidive ($p = 0.0009$) sur 5 ans.

8.2.4.4 Envahissement métastatique

Des courbes de survies globales et sans récidive sur 5 ans ont aussi été réalisées en fonction de la présence ou l'absence de métastases objectivées sur la TEP-TDM lors du bilan initial (Figure 29).

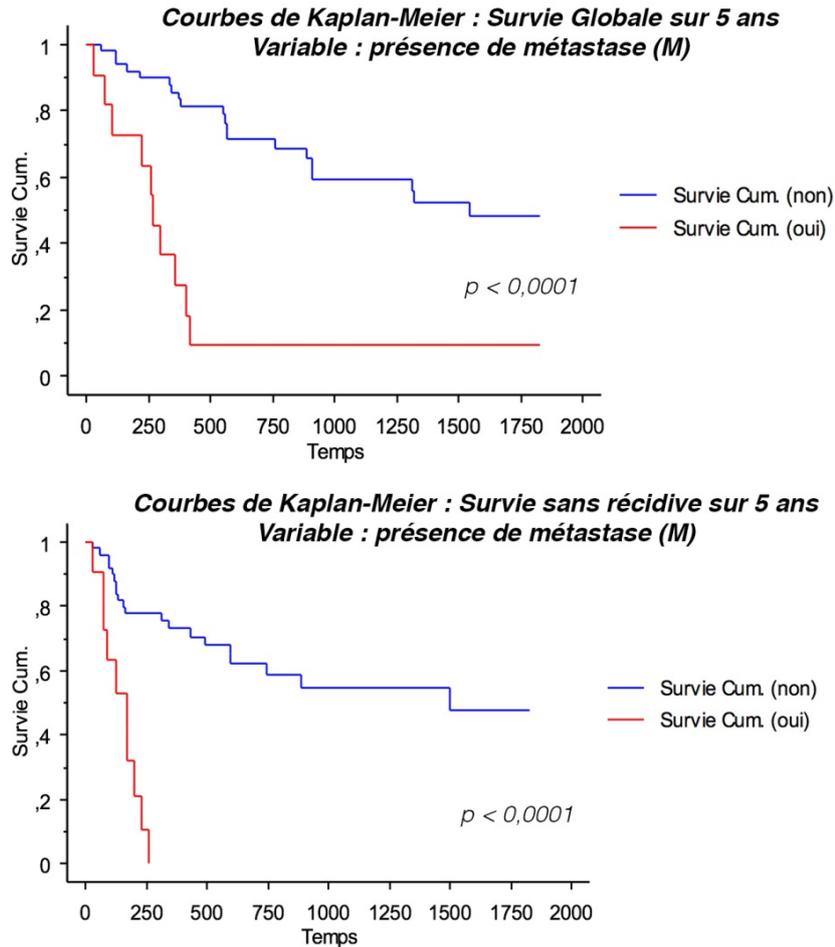


Figure 29 : Courbes de Kaplan-Meier : survie globale ($p < 0.0001$) et sans récurrence ($p < 0.0001$) sur 5 ans en fonction de la présence de métastases.

8.2.5. Evaluations des autres facteurs pronostiques

En analyse univariée

L'âge des patientes au moment du diagnostic, le type histologique et le stade FIGO ne sont pas corrélés de façon significative avec la survie sans récurrence sur 5 ans (respectivement $p = 0.217$, $p = 0.819$ et $p = 0.0121$) et avec la survie globale (respectivement $p = 0.045$, $p = 0.792$ et $p = 0.180$).

8.3. Discussion

8.3.1. Caractéristiques générales de l'étude et de la population

Cette étude mono-centrique et rétrospective reprend 10 ans de pratique au CHU de Limoges. Les prises en charges étaient standardisées selon les référentiels de la société française d'oncologie gynécologique et la caméra permettant l'acquisition TEP-TDM était identique pour toutes les patientes.

La population était globalement homogène bien qu'il y ait plus de patientes atteintes d'un carcinome épidermoïde (78.69 %) et ayant un stade FIGO IIB (55.74 %). L'âge moyen était de 56,79 ans.

Le délai moyen entre l'injection et l'acquisition ainsi que le taux de glycémie à l'injection était là aussi globalement homogène. On notera seulement une patiente ayant un délai d'injection raccourci à 50 minutes avec une glycémie basse à 0.7 g/L. Mais cette patiente avait une atteinte métastatique étendue (MTV total = 712 cm³) et une SUVmax relativement élevée (égale à 11.2). On peut donc penser que ces différences de paramètres d'acquisitions n'ont pas eu d'impact sur nos résultats.

La grande majorité des patientes ont reçu de la chimiothérapie (55 patientes) avec une radiothérapie concomitante (51 patientes). Les 6 patientes n'ayant pas reçu au moins la chimiothérapie étaient classées du stade FIGO IIB (2 patientes) au stade IVB (2 patientes). Elles n'ont pas reçu ce traitement en raison d'un âge avancé (les 2 patientes classées stade IIB), d'un refus de soins (1 patiente) où en raison d'une atteinte trop importante entraînant un passage en soins palliatif immédiat.

Enfin, dans notre étude, le délai moyen de survie sans récurrence était de 637.02 jours (soit environ 21 mois). De même, le pourcentage de survie sans récurrence à 5 ans était de 40.98 % et le pourcentage de survie globale était de 54.1 %. Des chiffres similaires (voire augmentés) sont retrouvés dans la littérature (46). Dans l'essai du Gynecology Oncology Group évaluant plusieurs schémas de chimio-radiothérapies concomitantes, la probabilité de survie sans récurrence et celle de survie globale à quatre ans étaient de 60% pour les patientes atteintes de tumeurs de stades IIB à IVA traitées par l'association de radiothérapie et de cisplatine hebdomadaire (47).

8.3.2. L'envahissement ganglionnaire

Stadification ganglionnaire

Pour les cancers du col avancés, la radio-chimiothérapie concomitante est devenue un standard. Il ne s'agit cependant que d'un traitement loco-régional, limité au petit bassin. Or, 20 à 30 % de ces patientes ont une atteinte ganglionnaire lombo-aortique dont l'impact pronostique est majeur.

La connaissance pré-thérapeutique du statut ganglionnaire lombo-aortique permet d'adapter le traitement (chimiothérapie, champ d'irradiation étendu) et pourrait modifier, la survie chez certaines patientes. Pour l'évaluation du statut ganglionnaire, les curages lombo-aortiques par laparotomie ont été délaissés du fait de leur morbidité, notamment en cas d'irradiation adjuvante. Les techniques de coelioscopie trans- ou rétro-péritonéale sont aujourd'hui réalisées en routine. Leur faisabilité et leur valeur diagnostique est admise par la plupart des équipes au prix d'une morbidité acceptable. Des techniques de chirurgie robotisée sont également proposées aujourd'hui.

Encore aujourd'hui, la chirurgie semble plus performante que les techniques d'imageries. Dans le travail de Gold en 2008 qui avait, a posteriori, analysé les résultats de trois essais du GOG (Gynecologic Oncology Group), les malades ayant bénéficiés d'une stadification radiologique avaient une moins bonne survie qu'après une stadification chirurgicale (48). L'étude anatomo-pathologique reste le Gold-standard.



Cependant, l'apparition de la médecine nucléaire et en particulier de la TEP-TDM a nettement amélioré la détermination du statut ganglionnaire par rapport aux techniques d'imageries classiques (49). Le curage reste plus performant en termes de sensibilité. La TEP-TDM est limitée par la taille, souvent faible, des métastases ganglionnaires (50). Une précédente étude du CHU de Limoges par Monteil *et al* publiée dans « Anticancer Research » en 2011 explique les faux positifs par la présence de ganglions inflammatoires ou par la possibilité d'un curage non optimal (51). On observe dans notre étude, pour la stadification ganglionnaire par la TEP-TDM une sensibilité de 66,7 % et une spécificité de 93 %. Ces résultats sont sensiblement similaires à ceux retrouvés dans les études antérieures (23).

Le recueil de données de l'IRM n'étant pas complet, il est difficile de comparer ces résultats avec ceux de la TEP-TDM, mais de nombreuses études ont déjà prouvé la supériorité de la TEP-TDM pour la détection de l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique (52,53).

Impact pronostique

Notre étude ne retrouve pas de corrélation significative entre le statut ganglionnaire et la survie globale ou la survie sans récurrence à 5 ans. Mais ce statut ganglionnaire n'est évalué que par la TEP-TDM et non par le curage, ce qui peut expliquer ce manque de significativité.

D'autres études multi-factorielles ont montré l'impact pronostique de l'atteinte ganglionnaire pelvienne (39) et lombo-aortique (21,54,55). On peut donc penser que la présence d'un envahissement ganglionnaire objectivé par la TEP-TDM joue un rôle déterminant en modifiant la prise en charge initiale.

L'impact de la TEP-TDM sur la survie est reconnu pour de nombreuses tumeurs gynécologiques malignes (56,57), mais l'impact pronostique de l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire reste encore à démontrer pour les cancers du col de l'utérus.

Enfin, l'intérêt de la TEP-TDM est de repérer les zones pathologiques dans lesquelles la dose totale d'irradiation doit être délivrée, en particulier au niveau ganglionnaire. Plusieurs équipes ont ainsi évalué la faisabilité d'une technique de « boost intégré » permettant d'augmenter la dose délivrée dans des aires ganglionnaires envahies ou dans les paramètres (58,59).

8.3.3. Les paramètres métaboliques

8.3.3.1 La SUVmax

Les résultats des études sont hétérogènes quant à l'impact pronostique de la SUVmax de la lésion primitive. De nombreuses études retrouvent une corrélation significative avec la survie globale et sans récurrence (60–62) mais, comme dans notre étude, certaines plus récentes ne retrouvent pas cette significativité (43,46). Une des explications pourrait être que la fixation du 18F-FDG est plutôt corrélée à l'agressivité du cancer du col, mais pas l'extension de la maladie à distance. Un des facteurs limitants de notre étude pouvant expliquer ce résultat est le faible effectif de patientes incluses.



Plusieurs études récentes se sont penchées sur les paramètres métaboliques ganglionnaires et tendraient là aussi à démontrer que la SUVmax ganglionnaire pourrait être un facteur pronostique indépendant (63,64) tout comme la présence d'une atteinte extra-pelvienne (4).

8.3.3.2 Le volume tumoral métabolique (MTV)

La principale conclusion de cette étude est l'identification du MTV pré-thérapeutique comme variable pronostique indépendante pour la survie globale et sans récurrence sur 5 ans pour les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus avec un stade avancé > IB1.

Technique de seuillage du VOI

Dans notre étude nous avons opté pour un seuillage fixe à 2.5. En effet d'autres études ont comparé les différents seuillages (seuil fixe à 2.5, ou adapté à la SUVmax à 40 % et 50 %) et ont prouvé que les seuils à 40 ou 50 % sous-estimaient le MTV par rapport au GTV (Gross Tumor Volume) utilisé en radiothérapie (38). A l'inverse le seuil fixé à 2.5 était bien corrélé au GTV (65).

Cependant, les méthodes à seuillage fixe reposent sur des hypothèses simplificatrices, et plusieurs études ont démontré leur manque de robustesse (66).

En l'absence de standardisation, ces approches peuvent difficilement être utilisées dans le cadre d'études multicentriques.

Enfin, ces techniques sont peu fiables dans les situations complexes, notamment de distribution hétérogène du radio-traceur dans le volume tumoral.

Impact pronostique

Dans notre étude, le MTV est le facteur pronostique indépendant le plus significatif, qu'il soit simplement mesuré sur la lésion primitive ($p < 0.0001$ pour un seuil $> 139.4 \text{ cm}^3$) ou sur l'atteinte ganglionnaire ($p < 0.0001$ pour un seuil $> 3 \text{ cm}^3$).

Plusieurs études ont prouvé la corrélation du MTV de la lésion utérine avec la survie globale et la survie sans récurrence sur 5 ans (5,67,68), mais peu d'études ont analysé le MTV ganglionnaire. Une étude chinoise récente a, comme nous, analysé la corrélation du MTV du col et du MTV ganglionnaire avec la survie globale et sans récurrence. Les résultats obtenus retrouvent un lien significatif mais les seuils obtenus sont totalement différents de ceux de notre série (MTV col $> 11.60 \text{ cm}^3$ et MTV ganglionnaire $> 0.50 \text{ cm}^3$). Ceci est à rattacher à la différence méthodologique du seuillage prédéfini pour le MTV. Dans leur cas, le seuil était fixé à 42 % (2). Comme nous l'avons vu précédemment, le choix du seuil est donc important pour analyser les résultats et surtout les comparer avec d'autres études voire avec les autres examens d'un même centre ou lors d'une étude multicentrique.

Nous avons analysé d'autres MTV tels que le MTV total ou le MTV lombo-aortique. Ces résultats montrent aussi une corrélation avec la survie globale et sans récurrence sur 5 ans mais ils nous semblent moins pertinents dans l'utilisation de ces résultats en pratique courante.



Il est intéressant de remarquer que lors de l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire par la TEP-TDM, tous les cas de faux positif décrits dans notre étude ont des MTV col et des MTV ganglionnaires inférieurs aux seuils de mauvais pronostic. On pourrait se poser la question, dans ces contextes d'atteinte ganglionnaire avec des MTV inférieurs aux seuils, de rendre un résultat plus nuancé.

Intérêts et limites de ce facteur

- La délimitation manuelle de tous les VOI peut prendre un temps considérable d'interprétation, surtout quand le nombre d'atteintes à distance est élevé (Figure 30).

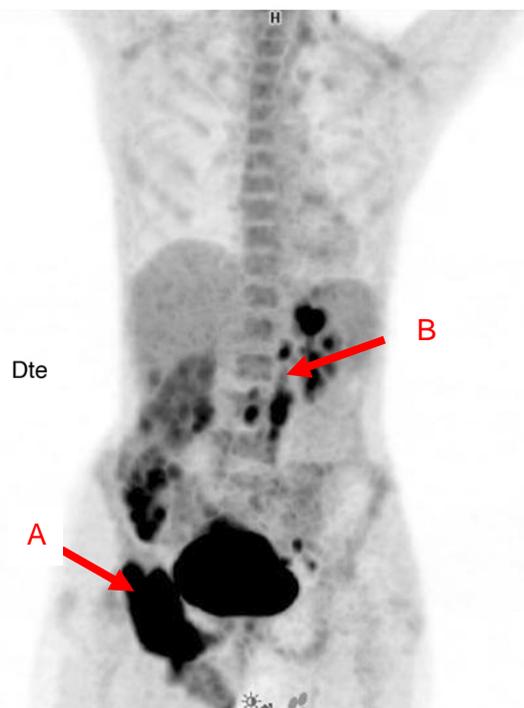


Figure 30 : Exemple d'une atteinte métastatique importante.

MIP frontal, flèche A : métastase osseuse, flèche B : Atteinte ganglionnaire

L'intérêt de nos résultats est de pouvoir les simplifier pour se concentrer sur le VOI de la lésion primitive. En cas d'absence de logiciel permettant la réalisation d'un VOI 3D, une simple mesure de distance en 2D, pour obtenir le diamètre tumoral métabolique peut être suffisant pour donner un indice pronostique de ce cancer.

En extrapolant les valeurs seuils des différents MTV, nous avons obtenu des valeurs équivalentes aux diamètres tumoraux métaboliques.

Par exemple pour le MTV du col utérin $V = 139.4 \text{ cm}^3$, d'après la formule sphérique suivante :

$$V = \frac{4}{3} \pi r^3$$

On obtient pour $r^3 = 33.27 \text{ cm}^3$ soit $r = 3.21 \text{ cm}$ d'où un diamètre équivalent à 6.42 cm. On peut donc en déduire qu'une lésion métabolique relativement sphérique de diamètre supérieur à 6.42 cm est de mauvais pronostic.

De même pour le MTV ganglionnaire = 3 cm^3 , on obtient $r = 0.89 \text{ cm}$ soit un diamètre de 1.78 cm. Si un seul ganglion dépasse ce diamètre nous pouvons estimer que la tumeur est là encore de mauvais pronostic, sans même avoir besoin de mesurer les volumes tumoraux métaboliques de toutes les atteintes.

Nos résultats concernant les MTV ganglionnaires ont des valeurs suffisamment faibles pour juger « *de visu* » si le seuil est dépassé. En effet un volume de 3 cm^3 pour l'atteinte ganglionnaire totale ou de 1 cm^3 pour l'atteinte ganglionnaire lombo-aortique seule, sont respectivement équivalent à des diamètres métaboliques tumoraux de 1.78 cm et de 1.24 cm. Ces valeurs seront largement dépassées en cas d'atteintes multiples. Les mesures ne seront donc pas nécessaires afin d'évaluer l'indice pronostique du cancer.

Une étude comparant l'impact pronostique de ces diamètres tumoraux métaboliques par rapport aux diamètres anatomiques retrouvés à l'IRM pourrait s'avérer intéressante afin d'approfondir la question.

- Une des grandes limites de notre étude est la faisabilité du VOI.

En effet, même si le kappa de notre étude est très satisfaisant ($k = 0.875$) le cancer du col de l'utérus envahi souvent la vessie qui est remplie de radio-traceur (de par sa voie d'élimination urinaire). On comprend bien que dans ces cas, la délimitation du VOI avec un seuillage fixe à 2.5 sera prise en défaut et inclura le radio-traceur éliminé dans les urines (Figure 31). On surestimera donc le MTV.



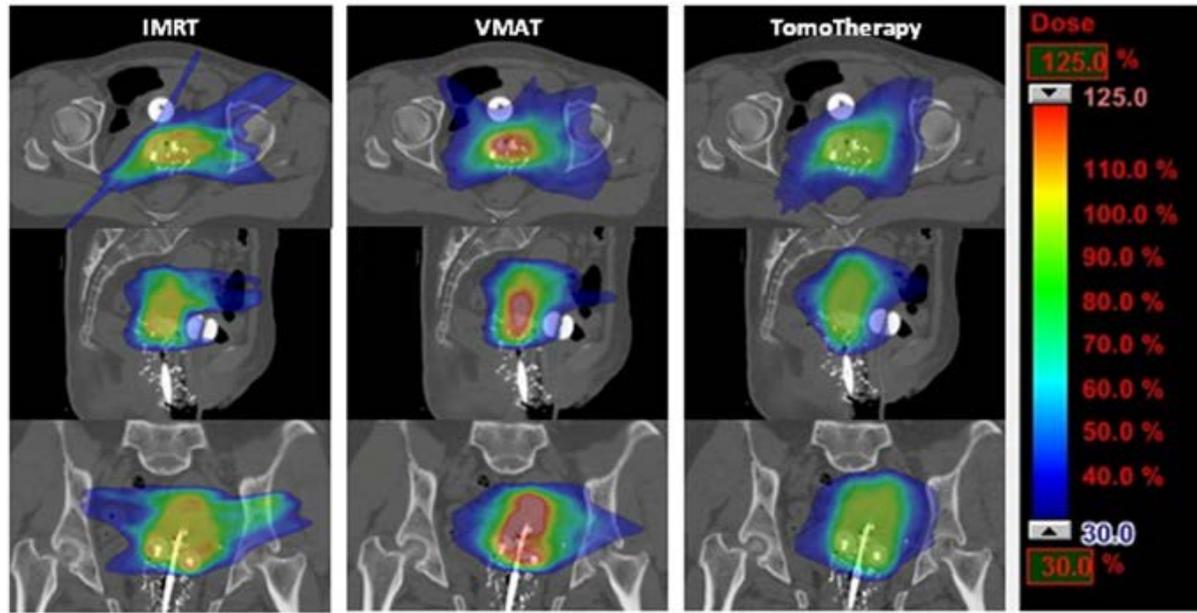


Figure 32 : Exemple de possibilité de boost par différentes techniques de radiothérapie. Vues axiales, sagittales et coronales de la distribution de dose pour un cancer du col de l'utérus, avec la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT), thérapie volumétrique modulée à l'arc (VMAT), et technique de TomoTherapy.

Source : Rajni A et al, "Is there a role for an external beam boost in cervical cancer radiotherapy?"(70) < <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2013.00003/full> >

8.3.3.3 L'activité tumorale glycolytique totale (TLG)

Notre étude retrouve l'impact pronostique de la TLG mesurée sur la lésion primitive du col de l'utérus. De par sa définition, il nous a été impossible de calculer une TLG de l'atteinte ganglionnaire. En effet, il était impossible de mesurer une SUVmean venant de plusieurs VOI différents, la SUVmean étant la valeur de SUV moyenne au sein d'un même VOI.

8.3.3.4 La fusion TEP-IRM

De nouvelles techniques sont en développement. La fusion d'une imagerie fonctionnelle avec une imagerie par résonance magnétique (IRM) permettrait une meilleure évaluation du « T » dans la stadification « TNM » du cancer du col de l'utérus.

Kitajima, *et al.* (71) ont montré par une étude rétrospective que la fusion d'une image d'IRM pelvienne avec une imagerie TEP était significativement plus précise qu'une image TEP-TDM (83.3 % vs 53.3 %) (Figure 33).

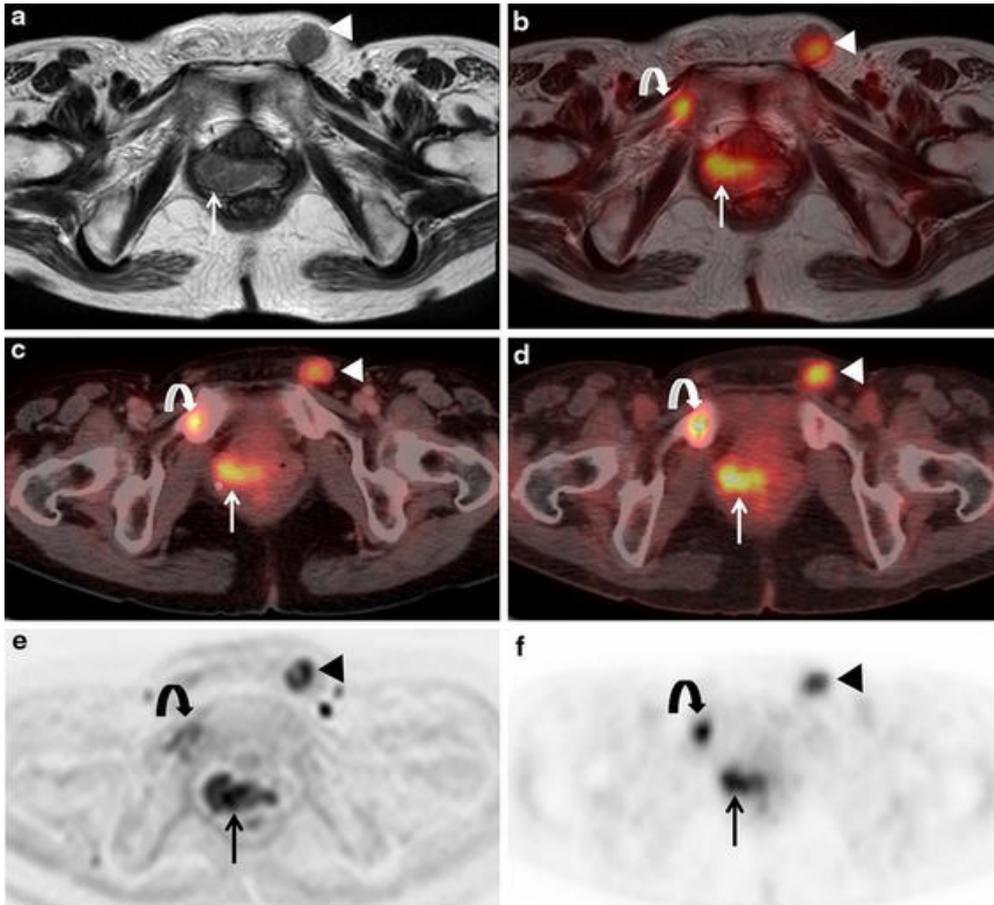


Figure 33 : Exemple d'images obtenues par les différentes acquisitions. Vues axiales.

a : IRM pondérée en T2, b : Fusion TEP-IRM, c : TEP-TDM avec scanner diagnostique, d : TEP-TDM avec scanner low-dose e : IRM pondérée en séquence de diffusion, f : TEP seule.

Flèche droite : lésion primitive du col de l'utérus, flèche triangulaire : atteinte ganglionnaire inguinale gauche, flèche courbée : atteinte métastatique osseuse pubienne droite.

Source : Kazuhiro Kitajima et al. « Value of fusion of PET and MRI in the detection of intra-pelvic recurrence of gynecological tumor: comparison with 18F-FDG contrast-enhanced PET/CT and pelvic MRI » (72) < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.unice.fr/pmc/articles/PMC4328133/> >

CONCLUSION

Le cancer du col de l'utérus est le 4^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde chez la femme. Il a entraîné 266 000 décès en 2012. L'intérêt de la TEP-TDM dans la prise en charge initiale de ce cancer n'est plus à démontrer. Son utilisation fait partie des recommandations de bonnes pratiques dictées par la Haute Autorité de Santé (HAS)(15).

Cette étude, bien que mono-centrique et rétrospective, présente l'avantage de recueillir 10 ans de pratique par les équipes du CHU de Limoges, avec des prises en charges standardisées et homogènes et surtout des explorations réalisées sur une seule et même caméra TEP-TDM pour toutes les patientes. Elle a permis de confirmer les données acquises et publiées dans des études plus anciennes et d'évaluer de nouveaux facteurs pronostiques mis en lumière dans quelques travaux plus récents.

L'évaluation de l'atteinte ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique (N) ainsi que la découverte de métastases à distances (M) reste l'enjeu principal de la TEP-TDM de par sa spécificité et sa sensibilité élevées.

L'IRM reste l'examen de référence pour l'évaluation de la lésion primitive (T), mais l'apport de la TEP-TDM, grâce à l'utilisation de certains facteurs métaboliques comme la SUVmax et le volume tumoral métabolique (MTV), pourrait s'avérer un complément utile.

En effet, l'utilisation de paramètres métaboliques et en particulier des MTV du col et des ganglions pourrait présenter un intérêt stratégique pour préciser la prise en charge des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus avancé.

Il a été démontré que l'intérêt pronostique de ces facteurs était pertinent et pourrait repousser les limites de la classification FIGO utilisée actuellement.

Dans l'avenir, une optimisation thérapeutique tenant compte des résultats métaboliques, en particulier dans la détermination du volume cible et du schéma de la radiothérapie, pourrait faire l'objet de nouvelles études afin d'en valider l'impact pronostique.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Herrera FG, Breuneval T, Prior JO. [(18)F]FDG-PET/CT metabolic parameters as useful prognostic factors in cervical cancer patients treated with chemo-radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2016;11:43.
2. Yang Z, Xu W, Ma Y. (18)F-FDG PET/CT can correct the clinical stages and predict pathological parameters before operation in cervical cancer. *Eur J Radiol.* mai 2016;85(5):877- 84.
3. Chong GO, Jeong SY, Park S-H. Comparison of the Prognostic Value of F-18 Pet Metabolic Parameters of Primary Tumors and Regional Lymph Nodes in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer Who Are Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *PLoS ONE.* 2015;10(9):e0137743.
4. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F. Pelvic lymph node F-18 fluorodeoxyglucose uptake as a prognostic biomarker in newly diagnosed patients with locally advanced cervical cancer. *Cancer.* 15 mars 2010;116(6):1469- 75.
5. Chung HH, Kim JW, Han KH. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by FDG-PET/CT in patients with cervical cancer. *Gynecologic Oncology.* févr 2011;120(2):270-4.
6. Organisation mondiale de la santé. Dernières statistiques mondiales sur le cancer. [en ligne]. In : Centre international de recherche sur le cancer -pr223_F. 12 décembre 2013. Disponible sur : https://www.iarc.fr/fr/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_F.pdf (Page consultée le 05/01/2016)
7. Institut de veille sanitaire - Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France. [en ligne]. In : 2009 étude EDiTH beh n°29. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/textes/2009_etude_Edith_beh_29_2009.pdf (page consultée le 19/01/2016)
8. INVS. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. [en ligne]. In : maladie chronique et traumatismes. Disponible sur : <http://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/Invs/Estimati-on-nationale-incidence-mortalite-par-cancer-France-1980-2012-Partie-1-V2%5B1%5D.pdf> (page consultée le 22/07/2016)
9. Haut Conseil de la Santé Publique. Infections à HPV : nouveau schéma vaccinal du vaccin Gardasil®. [en ligne]. In : Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre les infections à papillomavirus humains. 28 mars 2014. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=416> (page consultée le 01/09/2016)
10. Haute autorité de santé. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus [en ligne]. In : Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. HAS juin 2013. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08_vf_mel.pdf (page consultée le 02/02/2016)
11. Kamina P. Anatomie clinique de l'appareil génital féminin [en ligne]. In : Masson E. Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/article/17201/anatomie-clinique-de-l-appareil-genital-feminin> (page consultée le 19/01/2016)



12. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol.* avr 1993;12(2):186-92.
13. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* oct 1998;92(4 Pt 2):727-35.
14. Institut Curie. Carcinom in situ [en ligne]. In : Institut curie espace information. Disponible sur: <http://curie.fr/fondation/carcinom-situ> (page consultée le 01/09/2016)
15. Haute autorité de santé. Cancer invasif du col utérin. [en ligne]. In : Guide - affection longue durée. HAS janvier 2010. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_922973/fr/ald-n-30-cancer-invasif-du-col-uterin (page consultée le 16/02/2016)
16. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin : Tumeurs malignes du col utérin [en ligne]. In : Université Médicale Virtuelle Francophone. Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item147_3/site/html/cours.pdf (page consultée le 16/02/2016)
17. Tinga DJ, Timmer PR, Bouma J. Prognostic significance of single versus multiple lymph node metastases in cervical carcinoma stage IB. *Gynecol Oncol.* nov 1990;39(2):175-80.
18. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Twenty-first volume. Statements of results obtained in patients treated in 1982 to 1986, inclusive 3 and 5-year survival up to 1990. *Int J Gynaecol Obstet.* sept 1991;36 Suppl:1-315.
19. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: a surgicopathologic study. *J Clin Oncol.* janv 1999;17(1):41-5.
20. Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S. Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med.* juill 1999;40(7):1125-31.
21. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph Node Staging by Positron Emission Tomography in Cervical Cancer: Relationship to Prognosis. *JCO.* 20 avr 2010;28(12):2108-13.
22. Choi HJ, Ju W, Myung SK. Diagnostic performance of computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with cervical cancer: meta-analysis. *Cancer Sci.* juin 2010;101(6):1471-9.
23. Société Française de Radiologie. Bilan d'extension ganglionnaire dans le cancer du col de l'utérus. [en ligne]. In : JFR 2008. Comparaison TEP-Scan et IRM de diffusion. Etude Préliminaire. Disponible sur : <http://www.sfrnet.org/formation/mediatheque/Textes/08%20-%20Oncologie/article.phtml?id=rc%2Forg%2Fsfrnet%2Fhtm%2FArticle%2F2009%2Fhtm-20090415-093524-084> (page consultée le 25/02/2016)
24. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 4 mars 2011;144(5):646-74.
25. Koeppel RA, Hutchins GD. Instrumentation for positron emission tomography: tomographs and data processing and display systems. *Semin Nucl Med.* juill 1992;22(3):162-81.



26. Kenney JM, Marinelli LD, Woodard HQ. Tracer Studies with Radioactive Phosphorus in Malignant Neoplastic Disease. *Radiology*. 1 déc 1941;37(6):683-90.
27. Laffon E, Vialard J, Allard M. Feasibility of an SUV normalization to 1 hour after the 18F-FDG injection. *C R Biol*. juill 2006;329(7):520-6.
28. Buvat I. Understanding the limitations of SUV. *ResearchGate*. 1 avr 2007;31(4):165-72
29. de Langen AJ, Vincent A, Velasquez LM. Repeatability of 18F-FDG uptake measurements in tumors: a metaanalysis. *J Nucl Med*. mai 2012;53(5):701-8.
30. Larson SM, Erdi Y, Akhurst T. Tumor Treatment Response Based on Visual and Quantitative Changes in Global Tumor Glycolysis Using PET-FDG Imaging. The Visual Response Score and the Change in Total Lesion Glycolysis. *Clin Positron Imaging*. mai 1999;2(3):159-71.
31. Lucignani G, Larson SM. Doctor, what does my future hold? The prognostic value of FDG-PET in solid tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 30 mars 2010;37(5):1032-8.
32. Hatt M, Visvikis D, Pradier O. Baseline 18F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. sept 2011;38(9):1595-606.
33. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. mai 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
34. Pan T, Mawlawi O. PET/CT in radiation oncology. *Med Phys*. nov 2008;35(11):4955-66.
35. Kurtipek E, Çayci M, Düzgün N. (18)F-FDG PET/CT mean SUV and metabolic tumor volume for mean survival time in non-small cell lung cancer. *Clin Nucl Med*. juin 2015;40(6):459-63.
36. Kao C-H, Lin S-C, Hsieh T-C. Use of pretreatment metabolic tumour volumes to predict the outcome of pharyngeal cancer treated by definitive radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 25 avr 2012;39(8):1297-305.
37. Park GC, Kim JS, Roh J-L. Prognostic value of metabolic tumor volume measured by 18F-FDG PET/CT in advanced-stage squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Oncol*. 1 janv 2013;24(1):208-14.
38. Nestle U, Kremp S, Schaefer-Schuler A. Comparison of different methods for delineation of 18F-FDG PET-positive tissue for target volume definition in radiotherapy of patients with non-Small cell lung cancer. *J Nucl Med*. août 2005;46(8):1342-8.
39. Cottreau AS, Becker S, Broussais F. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTV0) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL). *Ann Oncol*. 4 janv 2016;27(4):719-24.
40. Andersen KF, Fuglo HM, Rasmussen SH. Volume-Based F-18 FDG PET/CT Imaging Markers Provide Supplemental Prognostic Information to Histologic Grading in Patients With High-Grade Bone or Soft Tissue Sarcoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec, 94(51):e2319.



41. Hatt M, Cheze le Rest C, Turzo A. A fuzzy locally adaptive Bayesian segmentation approach for volume determination in PET. *IEEE Trans Med Imaging*. juin 2009;28(6):881-93.
42. Société Française d'Oncologie Gynécologique. Prise en charge initiale des cancers gynécologiques. [en ligne]. In : référentiel de la sfog. Disponible sur : http://sfog.fr/wp-content/uploads/2016/03/referentiel_sfog.pdf (page consulté le 16/08/2016)
43. Orsal B, Bourdon A, Benkiran M. Valeur pronostique de la TEP/TDM dans le bilan initial du cancer du col utérin. *Médecine nucléaire*. 2014;(38, n° 2):71-82.
44. Fonti R, Larobina M, Del Vecchio S. Metabolic tumor volume assessed by 18F-FDG PET/CT for the prediction of outcome in patients with multiple myeloma. *J Nucl Med*. déc 2012;53(12):1829-35.
45. Kitao T, Hirata K, Shima K. Influence of uptake time on metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG) on FDG PET in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Nucl Med*. 5 janv 2014;55(supplement 1):1597-1597.
46. Leseur J, Devillers A, Williaume D. Tomographie par émission de positons au (18F)-fluorodésoxyglucose dans les cancers du col utérin : évaluation ganglionnaire et valeur pronostique/prédictive des données de la tumeur primitive. *Cancer/Radiothérapie*. déc 2011;15(8):699-708.
47. Gerbaulet AL, Kunkler IH, Kerr GR. Combined radiotherapy and surgery: local control and complications in early carcinoma of the uterine cervix--the Villejuif experience, 1975-1984. *Radiother Oncol*. févr 1992;23(2):66-73.
48. Gold MA, Tian C, Whitney CW. Surgical versus radiographic determination of para-aortic lymph node metastases before chemoradiation for locally advanced cervical carcinoma. *Cancer*. 1 mai 2008;112(9):1954-63.
49. Grigsby PW, Siegel BA, Dehdashti F. Lymph node staging by positron emission tomography in patients with carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 1 sept 2001;19(17):3745-9.
50. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D. Accuracy of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. août 2011;18(8):2302-9.
51. Monteil J, Maubon A, Leobon S. Lymph node assessment with (18)F-FDG-PET and MRI in uterine cervical cancer. *Anticancer Res*. nov 2011;31(11):3865-71.
52. Lv K, Guo H, Lu Y. Role of 18F-FDG PET/CT in detecting pelvic lymph-node metastases in patients with early-stage uterine cervical cancer: comparison with MRI findings. *Nucl Med Commun*. déc 2014;35(12):1204-11.
53. Lazzari R, Cecconi A, Jereczek-Fossa BA. The role of [(18)F]FDG-PET/CT in staging and treatment planning for volumetric modulated Rapidarc radiotherapy in cervical cancer: experience of the European Institute of Oncology, Milan, Italy. *Ecancelmedicalscience*. 2014;8:405.



54. Morice P, Castaigne D, Pautier P. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* avr 1999;73(1):106-10.
55. Paumier A, Blanchard P, Mazon R. Modalités d'évolution des cancers du col utérin avec atteinte ganglionnaire locorégionale à la TEP-FDG. *Cancer/Radiothérapie.* mai 2012;16(3):183-9.
56. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 20 oct 2005;23(30):7445-53.
57. Nishiyama Y, Yamamoto Y, Kanenishi K. Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* févr 2008;35(2):287-95.
58. Kavanagh BD, Gieschen HL, Schmidt-Ullrich RK. A pilot study of concomitant boost accelerated superfractionated radiotherapy for stage III cancer of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 1997;38(3):561-8.
59. Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW. PET-guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes-a dose-escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 janv 2003;55(1):28-35.
60. Pan L, Cheng J, Zhou M. The SUVmax (maximum standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose) and serum squamous cell carcinoma antigen (SCC-ag) function as prognostic biomarkers in patients with primary cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* févr 2012;138(2):239-46.
61. Xue F, Lin LL, Dehdashti F. F-18 fluorodeoxyglucose uptake in primary cervical cancer as an indicator of prognosis after radiation therapy. *Gynecol Oncol.* avr 2006;101(1):147-51.
62. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F. The standardized uptake value for F-18 fluorodeoxyglucose is a sensitive predictive biomarker for cervical cancer treatment response and survival. *Cancer.* 15 oct 2007;110(8):1738-44.
63. Chung HH, Cheon GJ, Kang KW. Preoperative PET/CT FDG standardized uptake value of pelvic lymph nodes as a significant prognostic factor in patients with uterine cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 14 nov 2013;41(4):674-81.
64. Im H-J, Yoon H-J, Lee ES. Prognostic implication of retrocrural lymph node involvement revealed by (18)F-FDG PET/CT in patients with uterine cervical cancer. *Nucl Med Commun.* mars 2014;35(3):268-75.
65. Ashamalla H, Rafla S, Parikh K. The contribution of integrated PET/CT to the evolving definition of treatment volumes in radiation treatment planning in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2005;63(4):1016-23.
66. Tyłski P, Stute S, Grotus N. Comparative assessment of methods for estimating tumor volume and standardized uptake value in (18)F-FDG PET. *J Nucl Med.* févr 2010;51(2):268-76.



67. Xu W, Yu S, Xin J. Relationship of 18F-FDG PET/CT metabolic, clinical and pathological characteristics of primary squamous cell carcinoma of the cervix. *J Investig Med*. 19 juill 2016;
68. Maharjan S, Sharma P, Patel CD. Prospective evaluation of qualitative and quantitative ¹⁸F-FDG PET-CT parameters for predicting survival in recurrent carcinoma of the cervix. *Nucl Med Commun*. août 2013;34(8):741-8.
69. Arnesen MR, Rekstad BL, Stokke C. Short-course PET based simultaneous integrated boost for locally advanced cervical cancer. *Radiat Oncol*. 2016;11:39.
70. Sethi RAMD, Jozsef GPD, Grew DMD. Is there a role for an external beam boost in cervical cancer radiotherapy?†. *Front Oncol*. 2013;3:3.
71. Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y. Fusion of PET and MRI for staging of uterine cervical cancer: comparison with contrast-enhanced (18)F-FDG PET/CT and pelvic MRI. *Clin Imaging*. août 2014;38(4):464-9.
72. Kitajima K, Suenaga Y, Ueno Y. Value of fusion of PET and MRI in the detection of intra-pelvic recurrence of gynecological tumor: comparison with 18F-FDG contrast-enhanced PET/CT and pelvic MRI. *Ann Nucl Med*. 2014;28(1):25-32.



ABREVIATIONS

18F-FDG : ¹⁸F-Fluoro-désoxyglucose

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIN : Néoplasies Cervicales Intraépithéliales

FCV : Frotti Cervico-Vaginal

FIGO : classification selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FWHM : Largeur à mi-hauteur (full width at half maximum)

GTV : Gross Tumor Volume

HPV : Human Papillomavirus

HSIL : High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (ou Lésions Malpighiennes Intraépithéliales de Haut grade)

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LSIL : Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (ou Lésions Malpighiennes Intraépithéliales de Bas grade)

LSO : OxyorthoSilicate de Lutécium

MIP : Maximum Intensity Projection

MTV : Metabolic Tumor Volume

OSEM : Ordered Subset Expectation Maximization

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SUV : Standardized Uptake Value

TDM : Tomodensitométrie

TEP-TDM : Tomographie par Emission de Positron, couplée à une Tomodensitométrie

VOI : Volume d'intérêt



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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





RESUME

Les paramètres métaboliques de la TEP au 18F-FDG du bilan initial sont-ils des facteurs pronostiques des cancers du col de l'utérus ?

Objectif : L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la valeur pronostique de la TEP-TDM au 18Fluoro-déoxy-glucose (18F-FDG) dans la prise en charge du cancer du col de l'utérus, en analysant différents facteurs quantitatifs tels que la SUVmax, le Volume Tumoral Métabolique (MTV) ou la Glycolyse Totale de la Lésion (TLG). L'objectif secondaire était de déterminer les performances diagnostiques de la TEP-TDM pour la stadification ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique.

Matériel et méthodes: Rétrospectivement, de novembre 2006 à novembre 2015, 61 patientes, présentant un cancer du col de l'utérus avec un stade FIGO \geq IB2, ont été incluses dans l'étude. Les critères d'inclusions étaient la réalisation d'une TEP-TDM initial et d'une prise en charge gynécologique au CHU de Limoges. Nous avons comparé les résultats de la TEP-TDM concernant l'atteinte ganglionnaire (considérée comme positive avec une SUVmax \geq 2.5) et l'atteinte métastatique aux résultats de l'IRM et à l'étude histologique des ganglions (lorsque le curage avait été réalisé). Puis nous avons analysé différents paramètres métaboliques : SUVmax, MTV de la lésion primitive et des ganglions (avec un seuillage fixe \geq 2,5) et TLG. Ces paramètres ont été corrélés avec la survie sans récurrence (DFS) et la survie globale (OS) sur 5 ans.

Résultats: Pour le diagnostic d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique évalué histologiquement, nous avons pu obtenir pour la TEP-TDM, une sensibilité de 66.7%, une spécificité de 93% et une exactitude de 79%. Il existait une forte significativité de corrélation des survies sans récurrence et globale sur 5 ans, avec les différents MTV (par exemple pour le MTV col : respectivement $p = 0.0018$ et $p = 0.0042$) et avec la TLG (respectivement $p = 0.0003$ et $p = 0.0009$). Enfin, nous avons pu en déduire, grâce à des courbes ROC, les seuils les plus pertinents pour chaque MTV (MTV col avec un seuil $> 139.9\text{cm}^3$, $p < 0.0001$; MTV ganglionnaire avec un seuil $> 3\text{cm}^3$).

Conclusion: La TEP-TDM est utile dans la stadification ganglionnaire et l'utilisation des différents paramètres métaboliques mesurables, comme la quantification des volumes tumoraux métaboliques (MTV), pourrait infléchir la prise en charge thérapeutique en identifiant les patientes à risque qui pourraient bénéficier de thérapeutiques plus agressives.

Mots-clés : 18F-FDG TEP-TDM, cancer du col de l'utérus, paramètres métaboliques, SUVmax, volume tumoral métabolique, glycolyse totale de la lésion, atteinte ganglionnaire



PROGNOSTIC VALUE OF METABOLIC PARAMETERS MEASURED BY PRE-THERAPEUTIC (18)F-FDG PET/CT IN PATIENTS WITH ADVANCED CERVICAL CANCER

Purpose: Prognostic value of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) uptake, measured by positron emission tomography / computed tomography (PET-CT), was investigated in patients with cervical cancer. The second objective was to determine the accuracy of the PET/CT in pelvic and para - aortic lymph node *status*.

Materials and Methods: This retrospective study included 61 females with stage FIGO \geq IB2 cervical cancer, who underwent PET/CT pretreatment and whose medical treatment was performed in the gynaecology department of the Limoges University Hospital. Three different metabolic parameters were analysed : maximum standardized uptake value (SUVmax), metabolic tumor volume (MTV) (delineated with a SUV threshold of 2.5) and total lesion glycolysis (TLG). Five-year disease-free and five-year overall survivals (RFS and OS) were evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curves and Kaplan-Meier method. The gold standard of lymph node *status* was histologic.

Results: For the evaluation of nodal involvement by PET/CT, we obtained a sensitivity of 66.7% a specificity of 93% and an accuracy of 79%. Analysis showed that the MTV were a significant factors of recurrence of cervical cancer or death (respectively $p = 0.0018$ and $p = 0.0042$ for cervical cancer MTV). ROC curves were used to determine the most relevant thresholds for each MTV (cervical lesion MTV $> 139 \text{ cm}^3$, $p < 0.0001$; lymph node MTV $> 3 \text{ cm}^3$, $p < 0.0003$).

Conclusion: Pre-treatment 18FDG PET/CT in cervical cancer is predictive of DSF and OS through the use of different quantitative metabolic parameters such as MTV. This modality could be useful in identifying patients who may require more aggressive initial therapy.

Keywords : (18)F-FDG PET/CT, cervical cancer, SUVmax, metabolic tumor volume, total lesion glycolysis, lymph node status

