



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Claire BRUNA

Le 20/04/2006

APPORT DU MORPHO-TEP AU ^{18}F -FLUORODESOXYGLUCOSE DANS LA RECHERCHE DE PRIMITIF INCONNU

Examineurs de la thèse :

Monsieur Gilles KARCHER

Professeur

Président

Monsieur François PLENAT

Professeur

Juge

Monsieur Pierre OLIVIER

Professeur

Juge

Madame Marie-Christine KAMINSKY

Docteur

Juge

Monsieur Gilles DOLIVET

Docteur

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

Remerciements

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Gilles KARCHER

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence du jury de cette thèse.

Durant notre internat, nous avons eu la chance de bénéficier de vos conseils avisés, et d'apprécier votre passion pour notre spécialité et votre volonté pour développer ce service.

Veillez trouver ici, l'expression de notre plus profond respect et de notre gratitude.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur François PLENAT

Professeur d'anatomie et de cytologie pathologiques (option clinique).

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Nous tenons à vous exprimer l'expression de notre vive reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER

Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire.

Pour l'honneur que vous nous faites en ayant initié ce travail et accepté de le juger.

Nous vous remercions de l'aide précieuse que vous nous avez apportée tout au long de ce travail, ainsi que de la disponibilité que vous avez manifesté à notre égard.

Nous avons apprécié de travailler à vos côtés.

A notre Juge

Madame le Docteur Marie-Christine KAMINSKY.

Nous vous exprimons toute notre gratitude pour avoir contribué à rendre ce travail possible et accepté de faire partie de notre jury.

Nous vous remercions de votre accueil.

A notre Juge

Monsieur le Docteur Gilles DOLIVET.

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Nous vous remercions d'avoir accepté de le juger.

A tous ceux qui ont participé à notre enseignement durant notre internat.

Monsieur le Professeur BERTRAND,

Pour m'avoir acceptée au sein de votre discipline et pour m'avoir guidé pendant ces années d'internat.

Monsieur le Professeur MARIE,

Pour votre disponibilité et votre dynamisme, ainsi que pour votre enseignement en cardiologie nucléaire tout le long de notre internat.

Monsieur le Professeur BLUM,

Pour le semestre passé dans votre service, qui m'a permis de mieux connaître la radiologie. Nous avons apprécié votre rigueur professionnelle et la clarté de votre enseignement. Nous avons pu mesurer la complémentarité de nos deux disciplines.

Monsieur le Docteur MERKLING, ainsi qu'à Sylvie et Luminita,

Pour m'avoir fait connaître et apprécier la médecine nucléaire

Monsieur le Docteur CHRISTIAN et à tous les médecins d'hématologie du CH de Bonsecours de Metz,

Pour votre gentillesse et votre dévouement pour tous vos malades. Pour m'avoir soutenu pendant mon premier semestre d'internat.

Tous les médecins d'épreuve d'effort,

Pour m'avoir accepté et accueilli pendant six mois et permis d'apprécier les liens qui unissent nos disciplines.

Monsieur le Docteur MAYER,

Pour m'avoir tout appris sur la thyroïde.

A Cédric, mon fiancé, pour ces sept années de bonheur et pour toutes les prochaines.

A mes grands parents et mes parents, pour leur aide permanente et leur soutien, en témoignage de mon affection.

A mon frère Antoine, et à Marie, pour tout ce qu'ils sont, pour leur gentillesse, leur bonne humeur, et pour m'avoir accueillie (et supportée) pendant de longues semaines à Paris.

A toute ma famille.

A tous mes amis de Reims, Christel, Mathilde, Cécile, Sandrine, Ivan, et aussi Nicolas et Sophie, Céline et Jean Gabriel, David, Jean Yves. En espérant n'avoir oublié personne ; en espérant bientôt vous voir plus souvent.

A mes amis de Nancy, Anne Sophie, Julie et Arnaud, pour tous nos bons moments passés, et tous les futurs, malgré la distance.

A mes chefs de clinique, David, François-Xavier, Marc Antoine et Wassilah, pour leur nombreux conseils, leur patience à mon égard, et pour leur sympathie. Merci à Marc Antoine d'avoir bien voulu relire ce travail.

A mes co-internes de médecine nucléaire, Nathalie, Anne Claire, Fanny, Nelle, Alexandre, Cédric, Sinan et Benoît, pour nos nombreux moments de rire, et avec toute ma sympathie. Certains d'entre vous sont devenus bien plus que des collègues. Une pensée également pour mes co-internes lors de mon passage en radiologie.

A tous les manipulateurs et toutes les manipulatrices de médecine nucléaire, de Nancy mais également de Metz, et du service de radiologie Guilloz, pour votre disponibilité pour les patients, votre efficacité et pour votre sympathie.

A toutes les secrétaires de Nancy et de Metz, et de radiologie Guilloz, pour votre gentillesse et votre efficacité. A Catherine, pour tous nos échanges cinématographiques.

A toutes les infirmières du service d'hématologie de Bonsecours, pour votre soutien pendant mon premier semestre.

Pour les infirmières d'épreuve d'effort, pour leur écoute.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques ou mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur anatomie et leur volonté, sans aucune distinction selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager mes souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Table des matières.

Introduction.....	13
Première partie : rappels.....	14
1. Cancers de primitif inconnu.....	15
1.1. Définition.....	15
1.2. Incidence.....	16
1.3. Anatomopathologie.....	16
1.4. Evolution, pronostic et facteurs prédictifs.....	16
1.5. Différentes entités clinicopathologiques.....	17
1.5.1. Métastase unique.....	18
1.5.2. Patients poly métastatiques.....	18
1.5.3. Adénopathies axillaires isolées.....	18
1.5.4. Adénopathies de la ligne médiane chez l'homme de moins de 50 ans..	18
1.5.5. Adénopathies cervicales.....	18
1.5.6. Adénopathies inguinales.....	19
1.5.7. Carcinomatose péritonéale.....	19
1.5.8. Métastases pulmonaires.....	19
1.5.9. Pleurésie métastatique.....	19
1.5.10. Métastases osseuses.....	19
1.5.11. Métastases cérébrales.....	19
1.5.12. Métastases hépatiques.....	20
1.5.13. Cas particulier des carcinomes endocrines.....	20
1.6. Intérêt de la découverte du primitif.....	20
1.6.1. Mise en évidence d'un primitif pouvant bénéficier d'un traitement locorégional.....	20
1.6.2. Intérêts annexes de la découverte du primitif (même en dehors d'un traitement adapté).....	21
1.7. Bilan diagnostique en dehors du Morpho-TEP.....	21
1.7.1. Contexte.....	21
1.7.2. Examen anatomopathologique précis.....	21
a) Conditions diagnostiques.....	21
b) Stratégie spécifique selon l'histopathologie.....	22
1.7.3. Bilan Sanguin.....	22
1.7.4. Radiographie thoracique.....	22
1.7.5. Examen tomodensitométrie.....	22
1.7.6. Echographie.....	23
1.7.7. Mammographie, échographie mammaire et IRM mammaire.....	23
1.7.8. Scintigraphie osseuse.....	23
1.7.9. Endoscopie.....	23
1.7.10. Recherche de sang dans les selles.....	23
1.8. Prise en charge.....	24
1.8.1. Formes où le primitif est découvert.....	24

1.8.2. Formes où le primitif n'a pas pu être découvert au terme du bilan....	24
a) Formes à pronostic relativement favorable.....	24
b) Formes à pronostic défavorable.....	25
2. Bases techniques de la tomographie par émission de positons...	26
2.1. Principes physiques.....	26
2.1.1. Emetteurs de positons.....	26
2.1.2. Radioactivité β^+	26
2.1.3. Détection en coïncidence.....	27
2.1.4. Limites techniques liées aux principes physiques et moyens d'y répondre.....	27
a) Libre parcours moyen et défaut de colinéarité.....	27
b) Coïncidences diffusées et aléatoires ; moyens de les corriger.....	27
2.2. Principes de fonctionnement d'un tomographe à émission de positons.	28
2.2.1. Description générale.....	28
2.2.2. Les détecteurs.....	29
2.2.3. Mode d'acquisition.....	30
2.2.4. Reconstruction tomographique.....	30
2.2.5. Méthodes de correction d'atténuation ; principe des imageurs hybrides.....	30
2.2.6. Principes de quantification.....	31
2.2.7. Effet de volume partiel.....	31
2.3. Le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (^{18}F-FDG).....	31
2.3.1. Notion de traceur.....	31
a) Le fluor 18.....	32
b) Synthèse du ^{18}F -FDG.....	32
2.3.2. Métabolisme du FDG.....	32
2.3.3. Métabolisme glucidique des cellules tumorales.....	33
2.3.4. Répartition normale du FDG.....	33
2.4. Dosimétrie.....	34
2.4.1. Exposition du patient.....	34
2.4.2. Exposition du personnel.....	35
2.5. Déroulement d'un examen par Morpho-TEP.....	36
2.5.1. Consultation.....	36
2.5.2. Injection et temps de repos.....	36
2.5.3. Acquisition.	36
2.6. Interprétation des images.....	37
3. Etude bibliographique sur l'intérêt de la TEP au ^{18}FFDG dans la recherche de primitifs inconnus.....	28
3.1. Intérêt de la tomographie à émission de positions au ^{18}F-FDG pour la recherche du primitif dans les adénopathies cervicales.....	38
3.1.1. Introduction.....	38
3.1.2. Principales études.....	38
3.1.3. Analyse des résultats.....	41
a) Principaux sites primitifs découverts.....	41
b) Sensibilité, spécificité.....	42
c) Implication dans le changement de thérapeutiques.....	43

d) Comparaison aux autres modalités diagnostiques.....	44
3.1.4. Principales limites de la TEP dans cette indication.....	44
3.2. Intérêt de la tomographie à émission de positons dans la recherche de primitif inconnu, tous sites primitifs confondus.....	45
3.2.1. Principales études.....	45
3.2.2. Analyse des résultats.....	48
a) Principaux sites primitifs découverts.....	48
b) Sensibilité, spécificité.....	49
c) Implication dans le changement de thérapeutiques.....	50
d) Comparaison aux autres modalités diagnostiques.....	51
 Deuxième partie : notre étude.....	 53
 4. Description de notre étude.....	 54
4.1. Introduction.....	54
4.2. Matériels et méthodes.....	54
4.2.1. Patients.....	54
a) Type d'étude.....	54
b) Critères d'inclusion.....	54
4.2.2. Morpho-TEP.....	55
a) Caractéristiques du Morpho-TEP utilisé.....	55
b) Protocole d'examen.....	55
4.3. Méthodologie de l'étude.....	55
4.3.1. Feuille de recueil des données.....	55
4.3.2. Méthode d'analyse.....	55
a) Pour le bilan conventionnel.....	55
b) Pour le Morpho-TEP.....	56
4.4. Interprétation des résultats.....	56
4.4.1. Performances diagnostiques du Morpho-TEP.....	56
4.4.2. Impact sur la prise en charge des patients.....	56
 5. Résultats.....	 57
5.1. Population retenue pour l'étude.....	57
5.2. Bilan diagnostique réalisé avant le Morpho-TEP.....	60
5.3. Les résultats du Morpho-TEP.....	62
5.3.1. Détection du primitif.....	62
5.3.2. Identification des métastases.....	67
a) Métastases connues.....	67
b) Métastases supplémentaires.....	67
c) Infirimation de métastases.....	67
5.3.3 Impact du Morpho-TEP.....	69
5.4. Suivi des patients, impact de la découverte du primitif sur la survie.....	70

Troisième partie : Discussion.....	72
6. Discussion.....	73
6.1. Spécificité méthodologique de notre étude.....	73
6.2. Détection du primitif.....	73
6.3. Bilan d'extension.....	74
6.3.1. Confirmation des métastases connues.....	74
6.3.2. Mise en évidence de métastases supplémentaires.....	74
6.4. Impact du Morpho-TEP sur la prise en charge et la survie.....	74
6.4.1. Modification de prise en charge.....	74
6.4.2. Impact en terme de survie.....	75
6.5. Bénéfices potentiels du Morpho-TEP dans la pratique.....	76
6.5.1. Situations dans lesquelles il existe un bénéfice potentiel du Morpho-TEP.....	76
6.5.2. Situations où le Morpho-TEP présente un intérêt plus limité.....	76
a) Patients polymétastatiques.....	76
b) Autres situations.....	77
6.6. Intérêt du scanner de repérage morphologique.....	78
Conclusion.....	79
Annexes.....	81
A. Liste des abréviations.....	81
B. Feuilles de recueil des données.....	83
Bibliographie.....	86

Liste des tableaux.

Tableau 1 :	Eléments nécessaires pour parler de métastases de primitif inconnu.....	15
Tableau 2 :	Types histologiques rencontrés.....	16
Tableau 3 :	Facteurs pronostiques favorables ou défavorables.....	17
Tableau 4 :	Traitement des formes favorables.....	25
Tableau 5 :	Principaux émetteurs de positons.....	26
Tableau 6 :	Dose de FDG absorbée par les organes (d'après le dossier AMM).....	35
Tableau 7 :	Tableau récapitulatif des principales études menées dans le cadre de la recherche de primitif d'adénopathies cervicales.....	39
Tableau 8 :	Bilan diagnostique réalisé avant la TEP.....	40
Tableau 9 :	Principaux sites primitifs mis en évidence par l'examen TEP.....	41
Tableau 10 :	Nombre de vrais et faux positifs.	42
Tableau 11 :	Nombre de cas où il a été estimé que la TEP avait eu une implication thérapeutique.....	43
Tableau 12 :	Tableau récapitulatif des principales études menées dans le cadre de la recherche de primitifs, tous sites métastatiques confondus.....	45
Tableau 13 :	Sites métastatiques connus avant la TEP.....	46
Tableau 14 :	Bilan diagnostique réalisé avant la TEP.....	47
Tableau 15 :	Principaux sites primitifs mis en évidence par l'examen TEP.....	48
Tableau 16 :	Nombre de vrais et faux positifs.....	49
Tableau 17 :	Nombre de cas où il a été estimé que la TEP avait eu une implication thérapeutique.....	51
Tableau 18 :	Caractéristiques des patients.....	58/59
Tableau 19 :	Examens réalisés avant le Morpho-TEP.....	61
Tableau 20 :	Nombre de vrais et faux positifs.....	62
Tableau 21 :	Primitifs suspectés en Morpho-TEP, confirmation, suivi.	63
Tableau 22 :	Principaux sites métastatiques découverts par le Morpho-TEP, chez dix patients au total.....	67
Tableau 23 :	Modifications de la prise en charge liées aux résultats du Morpho-TEP.	70
Tableau 24 :	Evolution clinique, suivi des patients.....	71

Liste des figures.

Figure 1 :	Désintégration du positon et réaction d'annihilation.....	26
Figure 2 :	Détection en coïncidence.....	27
Figure 3 :	Différents types de coïncidences.....	28
Figure 4 :	Les différentes parties du tomographe à émission de positons.....	29
Figure 5 :	Formule chimique du ^{18}F -FDG.....	32
Figure 6 :	Métabolisme cellulaire du glucose dans une cellule normale : captation normale puis utilisation normale.....	33
Figure 7 :	Métabolisme cellulaire du FDG dans une cellule normale : captation normale puis rétention sans utilisation (accumulation).....	33
Figure 8 :	Distribution physiologique du FDG.....	34
Figure 9 :	Patient numéro 22 : mise en évidence d'un hypermétabolisme de la vallécule droite, correspondant au primitif.....	64
Figure 10 :	Patient numéro 36 : mise en évidence d'un hypermétabolisme de l'amygdale gauche, correspondant au primitif.....	64
Figure 11 :	Patient numéro 16 : Pleurésie droite connue, mise en évidence d'une lésion hypermétabolique du poumon droit, correspondant au primitif et de plusieurs adénopathies métastatiques (loge de Baréty et creux sus-claviculaire gauche).....	65
Figure 12 :	Patient numéro 13 : mise en évidence d'un hypermétabolisme du sigmoïde correspondant au primitif, et d'une lésion hypermétabolique de la bronche lobaire suspecte d'être métastatique.....	65
Figure 13 :	Patient numéro 28 : mise en évidence de plusieurs localisations hypermétaboliques mammaires gauches, correspondant au primitif (plusieurs localisations néoplasiques).....	66
Figure 14 :	Patient numéro 31 : mise en évidence d'un hypermétabolisme du quadrant supéro-externe du sein gauche, correspondant au primitif. Hypermétabolisme de l'adénopathie axillaire et des adénopathies sus-claviculaires gauches connues et découverte de multiples adénopathies cervicales métastatiques.....	66
Figure 15 :	Patient 27 : hypermétabolisme des adénopathies cervicales, mais pas des ganglions médiastinaux, qui ont été au final considérés comme bénins. Le patient a pu bénéficier d'un curage cervical et d'une radiothérapie.....	68
Figure 16 :	Patient numéro 11 : hypermétabolisme des adénopathies axillaires droites ; découverte d'une adénopathie sus-claviculaire droite, qui a pu être intégrée dans le champ de radiothérapie.....	68
Figure 17 :	Patient numéro 20 : A : premier Morpho-TEP réalisé le 07/09/2004 : mise en évidence d'adénopathies médiastinales ; réfutation de chirurgie des adénopathies lombo-aortiques connues. B : suivi après traitement : disparition des adénopathies médiastinales ; mise en évidence de métastases hépatiques et osseuses.....	69

INTRODUCTION.

Les métastases de cancer de primitif inconnu représentent environ 2 à 5% de l'ensemble des tumeurs malignes, ce qui classe ce type de lésions parmi l'un des dix cancers les plus fréquents. Il s'agit en fait d'un groupe très hétérogène de pathologies, au niveau de la présentation clinique mais aussi de la prise en charge et de l'évolution. Le pronostic est globalement défavorable, avec une médiane de survie de l'ordre de quelques mois. L'attitude qui consistait à réaliser un bilan exhaustif pour mettre en évidence la tumeur primitive tend à être abandonnée car ce bilan est souvent long, coûteux, agressif et difficile à supporter chez des patients en mauvais état général ; d'autre part il est sans implication thérapeutique ou pronostique dans un grand nombre des cas. En effet, malgré l'emploi de modalités diagnostiques de plus en plus sophistiquées, l'origine demeure inconnue dans la plupart des situations. De plus, l'identification du primitif n'a une conséquence thérapeutique directe que dans un nombre restreint des cas. Toutefois, il est indispensable de diagnostiquer les primitifs qui peuvent bénéficier d'un traitement radical et d'identifier les entités anatomocliniques qui peuvent faire l'objet d'un traitement adapté et bénéfique en terme de survie. D'autre part, la connaissance du primitif aurait un impact psychologique positif pour un grand nombre des patients (mais également des soignants) et pourrait permettre d'éviter certaines complications locorégionales.

La tomographie par émission de positons (TEP) utilisant le ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG), nouvelle technique d'imagerie, a fait ses preuves dans de nombreux domaines de la cancérologie. Elle permet une cartographie in vivo de la consommation tissulaire de glucose et une approche fonctionnelle non invasive de la pathologie tumorale. Elle est depuis quelques années souvent couplée à un scanner de repérage morphologique (Morpho-TEP) améliorant nettement ses performances diagnostiques. Ses indications ne cessent de se diversifier dans le cadre du bilan d'extension, du suivi et de l'évaluation de masses résiduelles dans diverses affections malignes.

Dans la première partie de ce travail, nous présenterons les principales données concernant les cancers de primitif inconnu, puis nous rappellerons les bases techniques de la tomographie par émission au ^{18}F -FDG et enfin, nous ferons une synthèse des différents travaux publiés durant ces dernières années traitant de l'intérêt de la TEP au ^{18}F -FDG dans l'identification de l'origine des lésions métastatiques.

Dans une deuxième partie, nous décrirons notre étude rétrospective concernant les patients ayant bénéficié d'un morpho-TEP au ^{18}F -FDG dans le cadre de la recherche d'un primitif, dans le service de Médecine nucléaire du CHU de Nancy. Nous avons deux objectifs principaux : évaluer les performances du Morpho-TEP dans l'identification du primitif après un bilan conventionnel non concluant, et juger de l'impact de la technique sur la prise en charge de ces patients.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, une discussion des résultats obtenus sera exposée ; elle tente d'identifier les cas où le morpho-TEP au ^{18}F -FDG peut apporter des renseignements pertinents pour la prise en charge.

Première partie : rappels.

1. CANCERS DE PRIMITIF INCONNU.

1.1 Définition.

Un cancer métastatique d'origine inconnue est une lésion maligne confirmée par biopsie pour laquelle le primitif n'a pas pu être identifié malgré un interrogatoire complet, un examen clinique soigneux incluant un examen de la tête et du cou, un examen génital, un examen cutané, un toucher rectal et un examen des seins chez les femmes, et certains examens complémentaires. Ce bilan comprend au minimum un bilan sanguin incluant les PSA chez l'homme, une radiographie thoracique, une tomodensitométrie abdomino-pelvienne et une mammographie chez les femmes. Il est souvent complété par des examens scanographiques, des IRM, des échographies et d'autres examens plus ou moins invasifs, notamment endoscopiques, variables selon le contexte clinique. [1 ; 2 ; 3]

Il s'agit d'un groupe très hétérogène de tumeurs, pouvant s'exprimer par des adénopathies métastatiques ou des métastases solides touchant les os, les poumons, le foie, le cerveau, ou encore une pleurésie métastatique, une carcinomatose péritonéale. Ces localisations peuvent être uniques ou multiples. [1]

Même au terme d'un bilan exhaustif, l'origine de ces tumeurs demeure le plus souvent inconnue, avec un primitif retrouvé dans moins de 20% des cas. Lors du suivi ou des examens d'autopsies, elle n'est identifiée que dans 30 à 80% des cas. La détection du primitif est plus fréquente en cas de type histologique bien différencié. Les deux hypothèses les plus fréquemment rapportées pour expliquer cette situation sont, d'une part, l'involution de la lésion primitive et d'autre part, une croissance locale très lente. En effet, une régression spontanée des lésions primitives a été décrite dans un certain nombre de tumeurs, notamment dans les mélanomes. D'autre part, certains cancers de phénotype particulier peuvent avoir un développement local très lent, avec des métastases très précoces qui croissent indépendamment de la tumeur d'origine. [1 ; 2 ; 3 ; 4]

Les primitifs les plus souvent découverts sont localisés dans les poumons et le pancréas (20%), suivis des lésions gastro-intestinales et gynécologiques. [1 ; 2 ; 3 ; 4]

Par ailleurs, la dissémination métastatique est imprévisible chez ces patients, avec une histoire clinique qui diffère de celle des patients avec localisation primitive connue, pour le même organe. Le primitif est souvent situé dans un organe différent de celui qui était attendu. La dissémination est précoce et inhabituelle, alors même que la tumeur primitive n'a aucune manifestation clinique. Ce sont d'autre part des lésions particulièrement agressives. [1 ; 3]

Tableau 1 : **Eléments nécessaires pour parler de métastases de primitif inconnu.**

- Preuve histologique de la maladie métastatique
- Interrogatoire soigneux
- Examen physique complet, incluant examen des seins, examen génital, toucher rectal
- Tests de laboratoire : bilan hématologique, fonctions rénale et hépatique, mesure des PSA, α FP et β HCG chez l'homme
- Radiographie thoracique (souvent remplacée par une tomodensitométrie)
- Mammographie chez la femme en cas d'adénocarcinome
- Tomodensitométrie abdomino-pelvienne dans la plupart des cas

1.2 Incidence.

Les cancers de primitif inconnu représentent environ 2 à 5% de l'ensemble des néoplasies malignes. Ils se situent parmi les dix cancers les plus fréquents, mais constituent la quatrième cause de décès par cancer. [1 ; 2 ; 3 ; 5]

L'incidence est légèrement supérieure chez l'homme, avec un sex ratio de 5/4. [5]

L'âge médian est de 60 ans. C'est une situation très rare chez l'enfant. [1]

1.3 Anatomopathologie.

Il existe trois sous-types principaux de cancer de primitif inconnu. Les adénocarcinomes bien ou modérément différenciés représentent environ la moitié des situations, les carcinomes peu ou pas différenciés environ 30%, les carcinomes épidermoïdes environ 15%. Les tumeurs d'autres histologies représentent environ 5%, et comprennent les tumeurs neuroendocrines, les mélanomes, les sarcomes, les tumeurs embryonnaires et les tumeurs germinales. Ces types histologiques sont actuellement mis en évidence par immunohistochimie. [1 ; 2 ; 3 ; 4]

La plupart des localisations osseuses, hépatiques, pleuro-pulmonaires et cérébrales sont de nature adénocarcinomateuse. Les métastases épidermoïdes sont presque exclusivement localisées au niveau ganglionnaire, et plus précisément cervical. [6]

Tableau 2 : Types histologiques rencontrés.

histologie	Incidence (%)
Adénocarcinomes bien ou modérément différenciés	50
Carcinomes indifférenciés ou peu différenciés	30
Carcinomes épidermoïdes	15
autres	5

1.4 Evolution, pronostic et facteurs prédictifs.

La majorité de ces lésions est résistante au traitement systémique, ou ne peut bénéficier d'aucun traitement curatif, et la survie médiane globale de ces patients est d'environ 6 à 12 mois. La survie à un an est de 30% environ ; à deux ans, elle est de 10% environ. [1 ; 3]

Certains primitifs (que nous détaillerons ultérieurement) peuvent être traités de façon radicale et leur mise en évidence est impérative afin d'améliorer le pronostic et la survie des patients. Plus l'état général est satisfaisant au moment du diagnostic, meilleur est le taux de survie. Toutefois, un tiers des patients se présentent avec un statut OMS de 2 ou 3 au moment du diagnostic. Les patients présentant une métastase unique ont un meilleur pronostic que les patients poly métastatiques, de même que ceux présentant uniquement des métastases lymphatiques (hormis en cas d'adénopathie supra claviculaire). [1 ; 7 ; 8]

Plusieurs entités anatomocliniques sont à individualiser car pouvant bénéficier d'un traitement locorégional ou chimiothérapeutique spécifique: adénopathies cervicales métastatiques d'un carcinome épidermoïde, surtout s'il existe un contexte alcoololo-tabagique ; adénopathies axillaires d'un adénocarcinome chez la femme ; carcinomatose péritonéale de type adénocarcinome papillaire séreux chez la femme jeune ; métastases osseuses et PSA élevés chez l'homme ; tumeurs neuro-endocrines ; tumeurs de la ligne médiane chez l'homme jeune, orientant vers des localisations extra génitales de tumeurs germinales. [1 ; 2 ; 7 ; 8]

En cas de métastases hépatiques (si histologie non neuroendocrine) ou surrenaliennes, ou de localisations métastatiques multiples, le taux de survie médian est de 5 mois. [7 ; 8]

Un taux élevé des LDH au diagnostic initial est signe d'un mauvais pronostic. [7]

Tableau 3 : Facteurs pronostiques favorables ou défavorables.

Facteurs favorables	Facteurs défavorables
Histologie épidermoïde	Adénocarcinome
Bon état général initial (OMS 0 ou 1)	Etat général altéré au diagnostic (OMS 2 ou 3)
Site métastatique unique et accessible à la chirurgie	Métastases multiples
Carcinome neuro-endocrine	
Adénopathies cervicales de type carcinome épidermoïde	Localisations hépatiques
Métastases osseuses condensantes et élévation des PSA chez l'homme	Localisations osseuses multiples
Adénocarcinome papillaire de la cavité péritonéale chez la femme	Ascite non papillaire
Adénopathies axillaires de type adénocarcinomateux chez la femme	Pleurésie métastatique
Adénopathie inguinale isolée	Métastases cérébrales multiples
Adénopathies médiastinales de carcinome peu différencié chez l'homme jeune	Lâcher de ballons pulmonaire
Taux d'alcaline phosphatase normal	Taux de LDH élevé

1.5 Différentes entités clinicopathologiques.

Dans environ un tiers des situations, on retrouve une métastase unique. Les localisations principales des métastases sont ganglionnaires (la moitié des cas), puis osseuses (un tiers), hépatiques (environ 20%), et pulmonaires (environ 15%). Parmi les atteintes ganglionnaires,

les localisations principales sont cervicales, médiastinales, supra-claviculaires, puis rétro-péritonéales, puis axillaires, et enfin inguinales.

1.5.1 Métastase unique

En raison des implications thérapeutiques, la recherche du primitif est souvent exhaustive. Une scintigraphie osseuse est souvent réalisée afin de confirmer son caractère isolé. [9]

1.5.2 Patients poly métastatiques.

Il s'agit dans la plupart de ces situations d'adénocarcinomes peu ou modérément différenciés. Le pronostic est mauvais, même en cas de découverte du primitif, d'où l'importance de limiter le bilan afin d'éviter un inconfort inutile au patient. [1]

1.5.3 Adénopathies axillaires isolées.

Chez les femmes, un cancer mammaire doit être envisagé. L'âge médian est de 52 ans. L'examen histologique révèle le plus souvent un adénocarcinome invasif, avec des récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone positifs dans environ 30% des cas. Il s'agit de stade N1 dans 70% des situations. Seulement 5% sont des maladies disséminées au diagnostic. Mammographie et échographie mammaires sont nécessaires, de plus en plus fréquemment complétées par une imagerie par résonance magnétique mammaire. Tout site suspect doit être biopsié. Ces patientes sont traitées selon les recommandations pour les néoplasies mammaires et le pronostic est en général comparable à celui d'un cancer du sein de stade II, avec une longue durée de survie sans maladie. [1 ; 3]

Chez les hommes se présentant avec ce tableau, le pronostic est plus mauvais. [1]

En cas de carcinome épidermoïde, une origine pulmonaire est la plus probable. [2]

1.5.4 Adénopathies de la ligne médiane chez l'homme de moins de 50 ans.

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome peu ou pas différencié. L'alpha-fœtoprotéine ou l'hormone chorionogonadotrophique β sont parfois élevés, ce qui oriente vers une origine germinale. Ce sont des tumeurs rapidement progressives mais qui peuvent parfois répondre de façon importante à la chimiothérapie. [1 ; 3]

1.5.5 Adénopathies cervicales.

Presque 5% des métastases ganglionnaires cervicales se présentent sans que le primitif soit identifié. Dans cette situation, il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes, dont l'origine est souvent au niveau des voies aéro-digestives supérieures, surtout chez les sujets alcoolo-tabagiques. Le primitif est le plus souvent localisé au niveau du nasopharynx, de l'amygdale, ou de la base de langue. Avec un traitement locorégional, une survie très prolongée peut être obtenue. [1 ; 3 ; 9]

En cas d'adénopathie supra claviculaire isolée, l'histologie est soit un carcinome épidermoïde, soit un carcinome peu différencié. Le primitif peut être situé dans les voies aérodigestives supérieures, mais également au niveau pulmonaire, mammaire ou digestif. Le pronostic est souvent plus mauvais. [1 ; 3]

En cas d'adénocarcinome bien ou moyennement différencié, une origine thyroïdienne doit être recherchée.

1.5.6 Adénopathies inguinales.

Cette présentation est plus rare et on retrouve le plus souvent un carcinome indifférencié. L'examen de la région ano-rectale doit être méticuleux, de même que l'examen gynécologique et une cystoscopie est recommandée. Ces lésions peuvent également correspondre à des métastases de mélanome. La survie est souvent prolongée. [1 ; 3]

1.5.7 Carcinomatose péritonéale.

Les femmes sont le plus souvent touchées. L'âge médian est de 60 ans. Une origine ovarienne doit toujours être évoquée, notamment en cas d'adénocarcinome séreux papillaire. Une laparotomie exploratrice avec biopsies est souvent nécessaire au diagnostic. Le taux sanguin de CA 125 est en général augmenté. Il existe parfois une bonne réponse à la chimiothérapie.

En dehors des causes ovariennes, l'origine peut également être digestive, notamment en cas d'adénocarcinome non papillaire, avec une réponse à la chimiothérapie moins bonne.

Un mésothéliome péritonéal doit être éliminé (diagnostic différentiel). [1 ; 2 ; 3]

1.5.8 Métastases pulmonaires.

En cas de métastase isolée, un primitif bronchique doit être exclu. Une chirurgie d'exérèse peut être justifiée si l'évolution est lente.

En cas de lésions bilatérales et multiples, le type histologique d'adénocarcinome est le plus fréquent. Le pronostic est en général mauvais. [1 ; 3]

1.5.9 Pleurésie métastatique.

Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinome. Une origine pulmonaire, mammaire ou ovarienne doit être recherchée en priorité. Le pronostic est souvent mauvais.

Un mésothéliome doit également être exclu (diagnostic différentiel). [1]

1.5.10 Métastases osseuses.

Il peut s'agir de localisations uniques ou multiples. Le type histologique le plus fréquent est là aussi l'adénocarcinome. Des radiographies des zones douloureuses sont réalisées afin de prévenir des complications mécaniques. [9]

Un primitif prostatique doit être évoqué chez l'homme, notamment en cas d'élévation des PSA et de métastases condensantes ; chez la femme, une origine mammaire doit être recherchée, car les patients peuvent dans ces deux cas bénéficier de traitements adaptés.

Une origine pulmonaire ou rénale est fréquemment découverte dans ce contexte, souvent sans implication thérapeutique. [1 ; 3 ; 9]

1.5.11 Métastases cérébrales.

Là encore, on retrouve une lésion unique ou des métastases multiples. Il s'agit d'adénocarcinomes ou de carcinomes épidermoïdes. L'origine bronchique est la plus fréquente (80%), puis mammaire, et colique. Les patients avec une localisation unique et candidats à la chirurgie ont un meilleur pronostic. La découverte du primitif a souvent peu d'incidence sur la survie en cas de métastases multiples. [1 ; 3]

1.5.12 Métastases hépatiques.

Dans 70% des cas, l'histologie est en faveur d'un adénocarcinome. Le primitif est volontiers intra-abdominal, notamment gastrique, pancréatique ou colique. Il peut également être pulmonaire. Le pronostic est souvent mauvais. [1 ; 2 ; 3]

1.5.13 Cas particulier des carcinomes endocrines.

Le pronostic est meilleur, avec une relative bonne réponse à la chimiothérapie. Il faut l'envisager en cas de métastases hépatiques. L'examen anatomopathologique fait en général le diagnostic. Une scintigraphie à l'octréoscan couplée à une echo-endoscopie peut permettre d'identifier la localisation primaire. [1 ; 3]

1.6 Intérêt de la découverte du primitif.

1.6.1 Mise en évidence d'un primitif pouvant bénéficier d'un traitement locorégional.

L'intérêt principal de la découverte du primitif est d'identifier les lésions potentiellement curables ou pour lesquelles on dispose d'un traitement adapté. Ces patients représentent un faible pourcentage (environ 25%) des malades présentant un cancer d'origine inconnue, mais leur identification est cruciale pour leur traitement et leur pronostic.

Il s'agit notamment des lésions pour lesquelles le patient peut bénéficier d'un traitement chirurgical ou radiothérapeutique de la localisation primitive et du site métastatique s'il est unique, ou s'il s'agit d'adénopathies unilatérales pouvant faire l'objet d'un curage. Parmi ces situations, on retrouve : carcinome mammaire avec adénopathies axillaires isolées, cancer oto-rhino-laryngologique avec adénopathies unilatérales, cancer pulmonaire opérable avec métastase hépatique ou cérébrale unique ou adénopathies médiastinales N1 ou N2, carcinome colique avec métastase hépatique unique ou adénopathies inguinales isolées, cancer de la marge anale ou gynécologique avec adénopathies inguinales isolées.

D'autre part, la mise en évidence du primitif permet parfois de modifier le champ de radiothérapie. Par exemple pour les tumeurs des voies aérodigestives, elle permet souvent une réduction du champ d'irradiation. [6]

Par ailleurs, cela permet parfois un traitement spécifique de la tumeur, notamment en cas de cancer thyroïdien, où la découverte du primitif permet un traitement par iode radioactif, augmentant l'espérance de vie même en cas de localisations osseuses secondaires. [6]

Cela permet de plus dans certains cas de faire un traitement chirurgical moins important. Notamment, en cas de mise en évidence d'une tumeur mammaire de petite taille (ce qui est souvent le cas dans les tumeurs s'exprimant initialement par des adénopathies isolées), la patiente pourra bénéficier d'une mammectomie partielle, alors qu'elle est totale si le primitif n'a pas pu être mis en évidence.

Enfin, confirmer la présence de la tumeur d'origine peut parfois permettre une meilleure acceptation du traitement par le patient, par exemple, la mammectomie est mieux comprise si le carcinome mammaire a pu être identifié.

1.6.2 Intérêts annexes de la découverte du primitif (même en dehors d'un traitement adapté).

Même si la découverte de l'origine de la néoplasie n'a pas d'influence sur la survie en dehors de ces situations favorables, ne pas connaître le primitif est une source d'anxiété importante pour le patient, mais également pour les soignants et l'entourage. La connaissance du primitif pourrait donc avoir des bénéfices psychologiques, même s'ils sont difficilement démontrables et elle faciliterait l'accompagnement du patient et de sa famille.

Par ailleurs, elle permet au médecin d'adapter au mieux la prise en charge en fonction de l'évolution vraisemblable, de prévenir au mieux les complications locales (obstruction, hémorragie, perforation). [9]

1.7 Bilan diagnostique en dehors du Morpho-TEP.

1.7.1 Contexte.

Le médecin doit considérer le bénéfice attendu du bilan pour chaque patient, en terme de prise en charge et de survie. [1]

Le but est d'identifier les situations les plus favorables : découverte d'un primitif pouvant bénéficier d'un traitement curatif ou sous types clinicopathologiques pouvant bénéficier d'un traitement bénéfique en terme de survie malgré l'absence de primitif identifié.

Un bilan exhaustif, long et invasif doit être évité chez les patients dont le pronostic est le plus mauvais, afin de leur éviter l'inconfort qu'il implique souvent, d'autant que le primitif reste souvent inconnu. Il faut éviter de multiplier les examens complémentaires susceptibles de retarder le traitement. [6]

D'autre part se pose le problème du coût économique de ce bilan. [6]

Le bilan doit être discuté au cas par cas, en fonction du type histologique, de la localisation des métastases, et de l'espérance de vie prévisible. Par ce fait, les procédures diagnostiques utilisées pour la découverte du primitif sont très variables selon les patients.

1.7.2 Examen anatomopathologique précis.

C'est l'élément clef du bilan. Les objectifs principaux du Pathologiste sont de confirmer le caractère malin de la tumeur, son aspect métastatique, de préciser le type histopathologique de la tumeur (notamment type tumoral auquel est associé un traitement spécifique), d'aider à éliminer les diagnostics différentiels (lymphomes, mélanomes, sarcomes, hépatocarcinomes...) et d'aider à orienter la recherche du primitif si possible. Les données cliniques, radiologiques et biologiques doivent être accessibles.

a) Conditions diagnostiques.

L'examen est réalisé après cytoponction ou biopsie de la métastase. Une biopsie est dans tous les cas préférable, quand possible. La taille du prélèvement doit permettre la réalisation de plusieurs études, notamment en immunohistochimie. La fixation du prélèvement doit être réalisé à base de formol neutre ou d'alcool-formol-acide acétique. La congélation directe d'un prélèvement peut être réalisée dans l'azote liquide et stockée dans un congélateur à au moins -80°C ou en azote liquide. La technique de coloration standard est l'hémalun-éosine. Des colorations spéciales peuvent être utilisées. Un examen au microscope optique et par

immunohistochimie, avec emploi d'une batterie spécifique d'anticorps, est indispensable pour caractériser la morphologie cellulaire et la différenciation tumorale (présence de formations glandulaires, papillaires ; positivité des récepteurs aux oestrogènes ou à la progestérone...). Ce bilan est souvent complété par une étude de biologie moléculaire et éventuellement par examen au microscope électronique, typage, ou analyse cytogénétique. [1 ; 2 ; 3 ; 9]

b) Stratégie spécifique selon l'histopathologie.

En cas de carcinome indifférencié, une étude immunohistochimique doit utiliser des marqueurs des tumeurs endocrines (chromogranine, synaptophysine..), des marqueurs des carcinomes (ACE, cytokératine...) et des anticorps variés selon la présentation anatomoclinique (thyroglobuline, antigène spécifique prostatique, récepteurs hormonaux...). Des anticorps de référence pour les tumeurs indifférenciées, dirigés contre des antigènes épithéliaux, des antigènes lymphoïdes, des antigènes mélaniques et des antigènes des tumeurs germinales sont utilisés en fonction de la présentation clinique, pour éliminer un lymphome, un mélanome ou une tumeur germinale notamment. [1 ; 2 ; 3 ; 9]

1.7.3 Bilan Sanguin.

En plus des examens hématologiques et biochimiques standards, incluant les tests hépatiques, la mesure de la créatinine et la calcémie, les PSA et les marqueurs embryonnaires (β HCG, α FP) sont en général mesurés chez l'homme. En cas d'élévation de ces derniers, une tumeur germinale doit être évoquée. Un taux élevé de PSA évoque fortement un cancer prostatique. [1 ; 2 ; 9]

Une élévation de l'alpha-foetoprotéine en cas de localisation hépatique doit faire envisager un hépatocarcinome (diagnostic différentiel). [2]

Les marqueurs carcinologiques (ACE, CA19-9, CA15-3, CA125) sont parfois recherchés, avec un intérêt diagnostique et pronostique limité. [3 ; 6]

La thyroglobuline est parfois mesurée dans le cas de métastases osseuses, en cas de doute sur une origine thyroïdienne. [3]

Le dosage des LDH est un facteur pronostique.

1.7.4 Radiographie thoracique.

Elle est recommandée mais est peu efficiente dans la découverte du primitif. Elle est souvent remplacée par une tomodensitométrie cervico-thoracique. [1]

1.7.5 Examen tomodensitométrique.

Les examens tomodensitométriques systématiques sont plus intéressants pour l'appréciation de l'étendue de la maladie que pour la recherche du site primitif.

Un examen abdomino-pelvien est souvent nécessaire au bilan, notamment en cas de métastase hépatique, de carcinomatose péritonéale, d'adénopathies intra, rétro péritonéales ou inguinales. Il est systématiquement réalisé en cas d'adénocarcinome. Il permet fréquemment de trouver le primitif, mais rarement avec une implication thérapeutique.

L'examen scanographique thoracique supprime actuellement le plus souvent la radiographie thoracique, permettant notamment une meilleure analyse du médiastin et désignant éventuellement le site optimal pour une biopsie. Il est indispensable en cas de pleurésie métastatique, de métastases cérébrales ou d'adénopathies médiastinales ou sus-claviculaires.

Une tomодensitométrie cervicale est réalisée chez les patients présentant des adénopathies cervicales, pour identifier un éventuel primitif et pour faire le bilan d'extension de la maladie. [1 ; 2 ; 3 ; 9]

1.7.6 Echographie.

Une échographie testiculaire est réalisée en cas d'adénopathies de la ligne médiane chez l'homme jeune.

Une échographie thyroïdienne est réalisée en cas de suspicion d'une origine thyroïdienne (adénopathie cervicale adénocarcinomeuse, métastases osseuses, thyroglobuline élevée).

1.7.7 Mammographie, échographie mammaire et IRM mammaire.

Une mammographie est réalisée chez les femmes présentant des adénopathies axillaires isolées, avec une sensibilité restant faible dans cette situation (50% de faux négatifs). Elle est également faite en cas d'autre localisation adénocarcinomeuse chez la femme. Elle est souvent couplée à une échographie, en cas de doute sur une origine mammaire.

En cas de forte suspicion d'une cause mammaire, et si le bilan par mammographie et échographie est resté négatif, une IRM mammaire est souvent réalisée. La sensibilité de cet examen est retrouvée élevée pour la détection des cancers mammaires occultes dans de nombreuses études récentes. [1 ; 2 ; 3 ; 9]

1.7.8 Scintigraphie osseuse.

Elle est parfois réalisée pour faire le bilan des localisations osseuses secondaires (lésion unique ou multiples), mais apporte peu d'éléments d'orientation pour le primitif. [9]

1.7.9 Endoscopie.

Ces examens sont réalisés en fonction de la présentation clinique.

Une panendoscopie (nasofibroscopie, oesophagoscopie, fibroscopie bronchique) sous anesthésie générale avec biopsies des sites suspects est proposée à tout patient présentant des adénopathies cervicales isolées. En l'absence d'orientation, des biopsies systématiques de la base de langue, du nasopharynx, des sinus piriformes et des fosses amygdaliennes (voire une amygdalectomie bilatérale diagnostique ou homolatérale aux adénopathies) peuvent être réalisées. [1 ; 2 ; 3 ; 9]

Une fibroscopie bronchique est faite en cas de lésion pulmonaire suspecte en imagerie. [1]

Une gastroscopie est recommandée chez les patients souffrant de symptômes digestifs ou chez qui du sang a été découvert dans les selles.

Une coloscopie est en général réalisée chez les patients présentant des adénopathies abdominales ou des métastases hépatiques. [1 ; 2 ; 3 ; 9]

1.7.10 Recherche de sang dans les selles.

En pratique, cet examen est peu sensible et souvent inutile. [9]

1.8 Prise en charge.

Elle doit être envisagée de façon individuelle. Elle doit tenir compte du pronostic probable. Le traitement peut être locorégional et/ou systémique et avoir un but curatif ou palliatif.

1.8.1 Formes où le primitif est découvert.

Elles doivent bénéficier d'un traitement radical si possible, adapté à la tumeur primitive (cas décrits dans le chapitre 1.6.1).

1.8.2 Formes où le primitif n'a pas pu être découvert au terme du bilan.

a) Formes à pronostic relativement favorable.

Les patientes porteuses d'adénopathies axillaires métastatiques d'un adénocarcinome bénéficient en général d'un traitement locorégional suivi d'un traitement systémique. La prise en charge ressemble à celle des néoplasies mammaires de stade II ou III. S'il s'agit d'un stade N1, les patientes bénéficient souvent d'un curage, d'une mastectomie et/ou d'une irradiation mammaire, accompagnée d'une chimiothérapie adjuvante. L'analyse anatomopathologique de la pièce de mammectomie permet de retrouver le primitif dans 40 à 70% des cas environ ; il s'agit dans la grande majorité des situations de lésions de petite taille. Toutefois, si l'IRM mammaire est négative, la chirurgie et la radiothérapie mammaires ne sont plus systématiquement proposées, seul l'évidement axillaire étant recommandé, plus ou moins en association avec une irradiation axillaire et/ou sus-claviculaire. Un traitement par hormonothérapie est proposé en cas de récepteurs hormonaux positifs dans les ganglions envahis. S'il s'agit d'un stade N2, le traitement commence en général par une chimiothérapie préopératoire. Le taux de survie à 5 ans chez ces patientes est à 75%. [1 ; 2 ; 3 ; 9]

Les patients présentant des tumeurs à cellules germinales sont traités avec une chimiothérapie à base de platines avec une réponse complète dans presque 25% des cas.[1 ; 2 ; 3]

En cas d'adénopathies cervicales envahies par un carcinome épidermoïde, un traitement locorégional par chirurgie ganglionnaire et radiothérapie étendue au côté controlatéral et de l'axe pharyngo-laryngé est recommandé. Le taux de survie à 5 ans est de 30 à 50% chez ces patients. La chimiothérapie est recommandée suite à une étude récente. [1 ; 2 ; 3]

Les patients présentant des adénopathies inguinales envahies par un carcinome épidermoïde bénéficient en général d'un curage inguinal associé à de la radiothérapie, plus ou moins à de la chimiothérapie. [1 ; 3]

Les femmes présentant un adénocarcinome papillaire de la cavité péritonéale sont souvent prises en charge comme celles souffrant d'un carcinome ovarien stade III de FIGO, avec une réduction carcinologique chirurgicale agressive suivie d'une chimiothérapie à base de platines et taxane. La survie médiane est de 16 mois, avec un pourcentage non négligeable de survie à long terme. [1 ; 2 ; 3 ; 9]

Les hommes souffrant de métastases osseuses d'adénocarcinome associées à une élévation des PSA sont traités par hormonothérapie, comme les cancers de prostate métastatiques.[1 ; 2 ; 3]

Les carcinomes endocrines peu différenciés bénéficient d'une chimiothérapie à base de platines, associés à de l'étoposide. Le traitement n'est pas modifié par la découverte du primitif. [1 ; 3 ; 9]

En cas de métastase unique et de petite taille sans primitif retrouvé au terme du bilan, un traitement local par chirurgie ou radiothérapie est réalisé. [1]

Tableau 4 : Traitement des formes favorables.

Tableau clinique	Traitement recommandé
Adénocarcinome des ganglions axillaires chez la femme	N1 : chirurgie ou radiothérapie ± chimiothérapie ; hormonothérapie si récepteurs + N2 : chimiothérapie néo adjuvante puis curage ; hormonothérapie si récepteurs +
Carcinome peu différencié de la ligne médiane	Chimiothérapie (platines), comme une tumeur germinale
Carcinome épidermoïde des ganglions cervicaux	Traitement radical par chirurgie et radiothérapie ± chimiothérapie
Carcinome épidermoïde des ganglions inguinaux	Curage chirurgical + radiothérapie ± chimiothérapie
Adénocarcinome séreux papillaire de la cavité péritonéale chez la femme	Traitement comme un cancer ovarien FIGO III (chirurgie de réduction tumorale puis chimiothérapie par platines)
Métastases osseuses et PSA élevés chez l'homme	Traitement comme un cancer de prostate métastatique
Carcinome endocrine	Chimiothérapie (platines)
Métastase unique	Traitement radical chirurgical ou radiothérapeutique

b) Formes à pronostic défavorable.

Elles représentent encore la majorité des patients.

La chimiothérapie a montré un bénéfice clinique chez certains, notamment ceux en bon état général. La chimiothérapie empirique la plus utilisée est une bithérapie à base de sels de platine en association avec un taxane ou du gemzar, avec un allongement de la survie médiane et une survie à 2 ans d'environ 20%. [1 ; 2 ; 3]

Les meilleurs répondeurs sont les patients jeunes, en bon état général et présentant un carcinome peu ou indifférencié. [1 ; 2 ; 6]

Les chimiothérapies de seconde ligne sont rarement efficaces. [1]

L'abstention thérapeutique peut se justifier en cas de durée de survie estimée de 2 à 3 mois (âge élevé, mauvais état général initial). Ces patients bénéficient de traitements symptomatiques. [6]

La radiothérapie antalgique est réalisée en cas de métastase osseuse douloureuse. Un traitement par biphosphonates peut être envisagé. [2 ; 6 ; 9]

2. BASES TECHNIQUES DE LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS.

2.1 Principes physiques.

2.1.1. Emetteurs de positons.

Ce sont des isotopes radioactifs caractérisés par un excès de charge positive dans leur noyau. Ils se désintègrent vers un état stable par une émission d'un positon (β^+) ou par capture électronique.

Ils sont facilement incorporés aux molécules sans altérer leurs propriétés biologiques.

L'isotope le plus utilisé est le fluor 18, du fait de sa demi-vie relativement longue, permettant le transport des molécules marquées. En effet, la plupart des autres isotopes ont une demi-vie courte nécessitant une utilisation à proximité immédiate de leur lieu de production. [10 ; 11]

Tableau 5 : Principaux émetteurs de positons.

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

2.1.2. Radioactivité β^+ .

En cas d'émission β^+ , un proton est transformé en un neutron, avec émission d'un positon et d'un neutrino, selon l'équation : $p \rightarrow n + \beta^+ + \nu$

Le positon est de masse égale à celle d'un électron mais de charge opposée. Après un parcours de quelques millimètres dans les tissus, où il perd son énergie cinétique par interaction avec la matière, le positon interagit avec un électron. Ceci conduit à l'émission simultanée de deux photons γ d'énergie de 511 keV chacun, émis à 180° l'un de l'autre (photons d'annihilation). [11 ; 12]

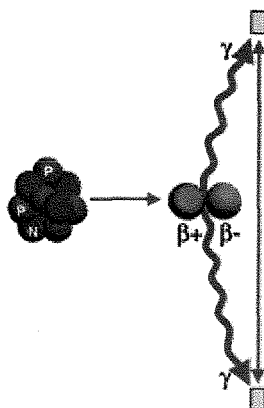


Figure 1 : Désintégration du positon et réaction d'annihilation.

2.1.3. Détection en coïncidence.

Le principe de la TEP consiste à détecter les deux photons de 511 keV pour déterminer le lieu de la réaction d'annihilation. Deux photons proviennent d'une même annihilation si ils sont détectés simultanément (en coïncidence) par deux détecteurs indépendants. Le lieu d'annihilation se situe alors dans le volume exploré sur la ligne reliant les deux détecteurs.

Les deux photons sont pris en compte si ils arrivent sur les détecteurs dans la bonne fenêtre en énergie et dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 6 à 15 nsec (coïncidences vraies). Les photons arrivant en dehors de cette fenêtre temporelle sont rejetés par le circuit de coïncidence (collimation électronique). [10 ; 11 ; 12]

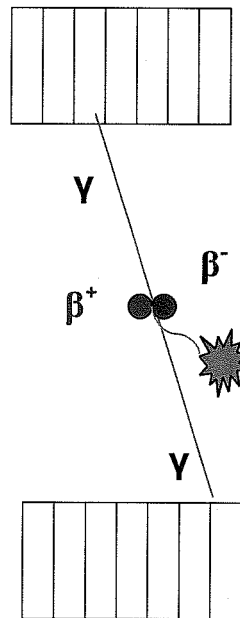


Figure 2 : **Détection en coïncidence.**

2.1.4. Limites techniques liées aux principes physiques et moyens d'y répondre.

a) **Libre parcours moyen et défaut de colinéarité.**

Le lieu d'émission du positon et le point d'annihilation ne sont pas confondus : ils sont séparés par une distance appelée libre parcours moyen, dépendant de l'énergie cinétique d'émission des positons, entraînant une limite intrinsèque de la résolution spatiale de la technique. En effet, on mesure le lieu d'annihilation et non le lieu d'émission du positon. Cette erreur est de l'ordre du millimètre pour le ^{18}F .

Par ailleurs, les deux photons émis ne sont pas strictement colinéaires, du fait de l'annihilation d'un positon qui n'est pas strictement au repos. Ce défaut de colinéarité est de l'ordre de $0,5^\circ$ par rapport aux 180° attendus, altérant également la résolution spatiale.

b) **Coïncidences diffusées et aléatoires ; moyens de les corriger.**

La résolution en énergie et temporelle des appareils de mesure est imparfaite, entraînant un certain « bruit » dans la mesure. En effet, on mesure :

- Des coïncidences diffusées : un des photons résultant d'une annihilation a subi une diffusion Compton, avec production d'un électron Compton et déviation du photon incident par rapport à sa trajectoire initiale, accompagnée d'une perte en énergie. La trajectoire calculée est fautive du fait du changement de trajectoire du photon. Cela entraîne une diminution du rapport signal sur bruit, du contraste et une perte en résolution spatiale. Meilleure est la résolution en énergie de la technique, moins on compte de photons diffusés. D'autre part, ces erreurs peuvent être en partie corrigées en soustrayant les photons diffusés estimés du taux de photons réellement détectés.
- Des coïncidences aléatoires ou fortuites : deux photons γ provenant de deux annihilations différentes et arrivant dans la même fenêtre temporelle sont captés par des détecteurs. L'information spatiale obtenue est erronée, puisque la ligne obtenue ne contient aucun point d'annihilation réel. Meilleure est la résolution temporelle, moins on compte de coïncidences aléatoires. Par ailleurs, on mesure le taux de coïncidences fortuites dans une fenêtre temporelle décalée, puis on les soustrait aux informations obtenues. [10 ; 11]

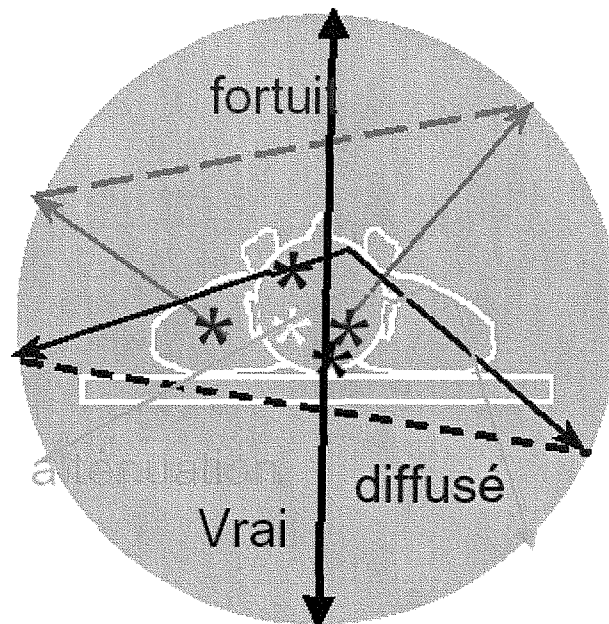


Figure 3 : Différents types de coïncidences.

2.2 Principes de fonctionnement d'un tomographe à émission de positons.

2.2.1 Description générale.

Le tomographe est constitué de détecteurs répartis en anneaux autour du patient.

Chaque détecteur comprend un cristal scintillateur et un (ou plusieurs) photomultiplicateur(s). Le système est complété par un circuit électronique permettant de déterminer la projection du lieu d'annihilation. L'information est enregistrée dans une matrice contenant tous les éléments de projection d'une coupe de l'objet. Puis on réalise une

reconstruction tomographique permettant l'obtention des images par analyse de la distribution tridimensionnelle du traceur. [10]

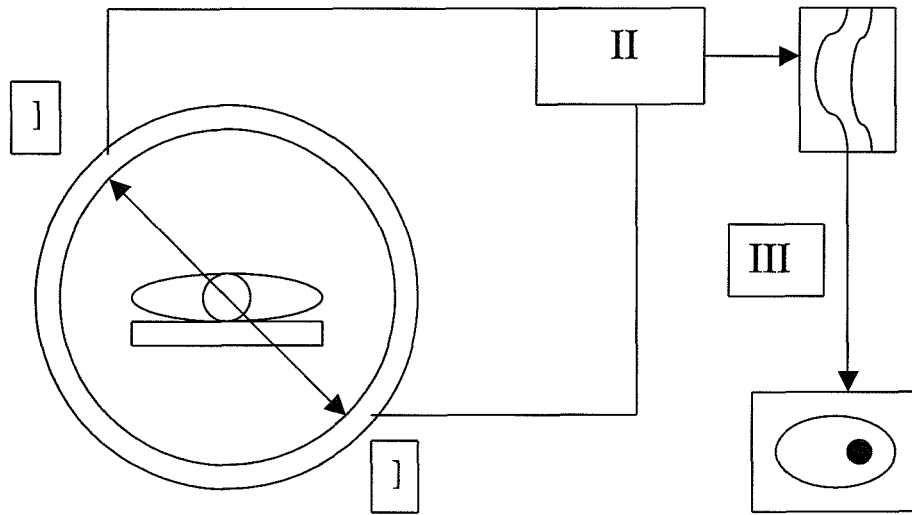


Figure 4 : Les différentes parties du tomographe à émission de positons.

I : détecteurs élémentaires répartis en anneaux autour du patient.

II : circuit électronique de coïncidence : les deux photons γ sont acceptés s'ils ont une énergie proche de 511 keV et s'ils arrivent dans une fenêtre temporelle de l'ordre de 10 nsec.

III : reconstruction des données : obtention de l'image de la répartition du traceur au sein du patient.

2.2.2 Les détecteurs.

Ils doivent arrêter le rayonnement, déterminer l'énergie du photon incident et le moment précis de la détection.

Chaque photon entrant dans la chaîne de détection est analysé individuellement. Il interagit avec les électrons de cristal en cédant son énergie. Les électrons vont en exciter d'autres, générant un phénomène de scintillation. L'énergie lumineuse créée est proportionnelle à l'énergie déposée dans le cristal. Elle est dirigée vers la photocathode du photomultiplicateur au travers d'un guide de lumière.

La photocathode convertit alors l'énergie lumineuse en électrons, qui sont ensuite accélérés et focalisés sur la première dynode, où leur nombre est multiplié par le facteur d'émission secondaire. Il en est de même sur les dynodes suivantes.

En sortie du photomultiplicateur, on mesure une impulsion électrique, dont l'intégrale est proportionnelle à l'énergie du photon incident.

Pendant le temps de décroissance de la lumière dans le cristal, le détecteur est incapable de mesurer un autre événement. Ce phénomène est appelé temps mort et entraîne une perte de sensibilité pour les taux de comptage élevés.

Idéalement les détecteurs doivent avoir une bonne résolution en énergie et une bonne efficacité de détection. Pour cela, leur densité et leur numéro atomique doivent être élevés,

leur efficacité de conversion lumineuse importante (nombre de photons de scintillation important pour chaque photon γ) et leur constante de décroissance faible.

Les cristaux les plus utilisés sont inorganiques. L'orthosilicate de lutétium (LSO) possède une bonne résolution et une bonne sensibilité, ainsi qu'un temps de décroissance court (40 nsec) et un bon rendement de conversion lumineuse.

La taille des détecteurs détermine en partie la résolution spatiale du système. [10 ; 11]

2.2.3 Mode d'acquisition.

On utilise le plus souvent un mode d'acquisition tridimensionnel (3D), sans septa de plomb, permettant la mesure en coïncidence entre deux détecteurs positionnés sur des couronnes indépendantes. Ceci permet une augmentation de la sensibilité du système. On peut ainsi diminuer les activités injectées et/ou une réduction de la durée des examens. Ce mode d'acquisition entraîne cependant une augmentation des événements diffusés et aléatoires. Il s'agit du principe de la collimation électronique. [10]

2.2.4 Reconstruction tomographique.

On mesure la projection du lieu des réactions d'annihilation survenant au sein de l'objet dont on fait l'image. Une étape de reconstruction tomographique est donc nécessaire.

Les éléments de projection d'une coupe sont rangés dans une matrice sous forme de sinogrammes, qui contiennent l'ensemble des éléments de projection d'une coupe de l'objet. La reconstruction consiste à calculer la distribution de la radioactivité au sein du plan de coupe en utilisant les informations rangées dans le sinogramme.

La reconstruction se fait par rétroprojection filtrée ou par reconstruction itérative. La méthode la plus utilisée est la reconstruction itérative de type OSEM (Ordered Subset Expected Minimisation).

Le traitement des informations doit être rapide, ce qui est possible grâce à des ordinateurs puissants, compte tenu des taux de comptage importants.

Les méthodes de reconstruction, en particulier les filtres utilisés, limitent la résolution spatiale. En effet, ils effectuent un compromis entre résolution spatiale et bruit. [10]

2.2.5 Méthodes de correction d'atténuation ; principe des imageurs hybrides.

Une proportion importante des photons de 511keV est atténuée par les tissus du patient. Cette atténuation varie en fonction de la composition et de l'épaisseur des milieux traversés. Il y a donc une sous-évaluation des fixations profondes des lésions de petite taille, notamment au sein des tissus atténuants, en l'absence de correction de ce phénomène.

Pour corriger cette atténuation, on utilise une mesure de transmission afin de connaître la distribution des coefficients d'atténuation au sein du patient, soit à l'aide d'une source radioactive de germanium ou de césium, soit au moyen d'un scanner à rayons X. Actuellement, on utilise cette dernière méthode qui permet d'obtenir une image de transmission dans un temps très bref et avec une très bonne résolution spatiale. La correction d'atténuation permet une meilleure visualisation des lésions profondes.

D'autre part, l'utilisation du scanner permet un repérage morphologique et une localisation anatomique des foyers hypermétaboliques observés (principe des imageurs hybrides ou Morpho-TEP). [10 ; 11 ; 13]

2.2.6 Principes de quantification.

Elle se fait sur les images corrigées d'atténuation. En pratique clinique, l'index quantitatif le plus utilisé est la mesure du Standardized Uptake Value (SUV). Elle correspond à la normalisation de la concentration radioactive de ^{18}F -FDG au niveau d'une région d'intérêt donnée par rapport à l'activité injectée et au volume du patient, souvent remplacée par sa masse.

$$\text{SUV} = \frac{\text{Fixation tissulaire (Bq / mL)}}{\text{Activité injectée (Bq) / Masse (Kg)}}$$

Une valeur de SUV de 1 signifie que l'activité est diluée de manière uniforme dans le volume, alors qu'une valeur de 10 est 10 fois supérieure à la dilution uniforme du traceur. On utilise les valeurs de SUV maximale ou moyenne dans une région d'intérêt donnée.

Le SUV est corrélé à la prolifération tumorale et est associé au nombre de cellules viables. Il est utilisé pour la caractérisation de lésions et pour évaluer la réponse thérapeutique, à condition d'un protocole de réalisation de l'examen rigoureux et constant dans chaque service. La glycémie est un facteur important ; en effet, une hyperglycémie entraîne une diminution de la rétention dans les tissus. Pour cette raison, le patient non diabétique doit être à jeun depuis six heures. D'autre part, le délai entre injection et réalisation des images doit être identique entre chaque examen. Enfin, le métabolisme du glucose est différent entre les tissus adipeux et les tissus mous, ce qui implique qu'une perte de poids entre deux examens successifs peut se traduire par une diminution des valeurs SUV qui n'est pas le reflet d'une diminution du nombre de cellules viables. [10 ; 11 ; 13]

2.2.7 Effet de volume partiel.

Cet effet induit une sous estimation de la concentration dans les petites structures, car une partie de l'activité se trouve en dehors de la structure du fait de la résolution spatiale du système. On observe donc par ailleurs une surestimation des concentrations à proximité de la lésion. Cela entraîne des biais dans la quantification. Cet effet est rencontré dans toutes les lésions dont la taille est inférieure à deux ou trois fois la résolution spatiale du système. [10]

2.3 Le fluorodésoxyglucose marqué au fluor 18 (^{18}F -FDG).

C'est la molécule la plus largement utilisée. Il apporte des réponses essentielles dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de néoplasies.

2.3.1 Notion de traceur.

Un traceur est constitué d'un vecteur moléculaire et d'un isotope radioactif qui permet de localiser la distribution de la molécule au sein de l'organisme. [10]

a) Le fluor 18.

Il s'agit de l'émetteur de positons actuellement le plus employé. Il présente en effet des caractéristiques physiques intéressantes : son libre parcours moyen de moins de un millimètre, ainsi que sa demi-vie relativement longue de 110 minutes, permettant son transport depuis son lieu de production jusqu'au service de médecine nucléaire utilisateur.

Sa production se fait dans un cyclotron médical. La production des émetteurs β se fait par accélération, par champ électromagnétique, de particules légères chargées électriquement (en général proton ou deuton) qui servent à bombarder une cible. Pour le fluor 18, cette cible est l'eau enrichie en ^{18}O . Les noyaux de cette cible deviennent radioactifs et retrouvent leur état stable par désintégration β^+ . Le fluor obtenu est sous forme fluorure $^{18}\text{F}^-$ [10 ; 11]

b) Synthèse du ^{18}F -FDG.

Un ion fluorure $^{18}\text{F}^-$ activé par un catalyseur est fixé en position 2 sur le désoxyglucose, par substitution nucléophile, à la place d'un groupe partant, le triflate. Cette synthèse est entièrement automatisée et dure environ cinquante minutes. Elle doit être réalisée en l'absence d'eau, l'ion fluorure étant fixé sur une résine échangeuse d'ions. La pureté radionucléidique, la pureté chimique et la pureté radiochimique sont contrôlées. Le FDG obtenu est un liquide incolore, stérile, non pyrogène. [11]

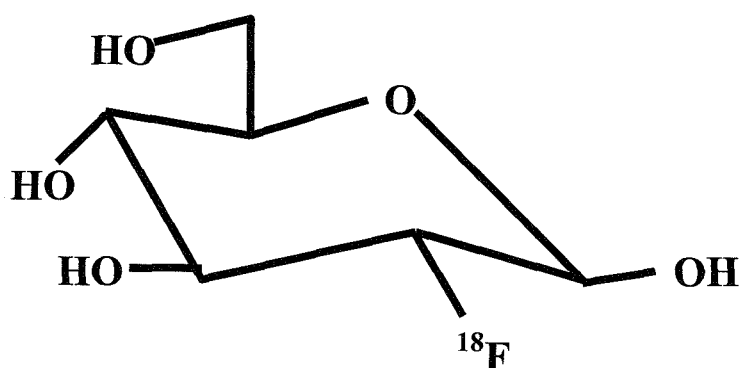


Figure 5 : Formule chimique du ^{18}F -FDG.

2.3.2 Métabolisme du FDG.

Le ^{18}F -FDG est un analogue du 2-déoxy-D-glucose. Il franchit la membrane cellulaire par les transporteurs membranaires du glucose. Il est ensuite phosphorylé en position 6 par l'hexokinase en fluorodésoxyglucose-6-phosphate. Cette molécule phosphorylée ne peut pas ressortir de la cellule et s'accumule dans les cellules car du fait de l'altération de sa structure, elle ne peut pas subir les étapes suivantes de la glycolyse. De ce fait, elle est accumulée dans les cellules proportionnellement au transport membranaire du glucose et à l'activité de l'hexokinase. [11 ; 12]

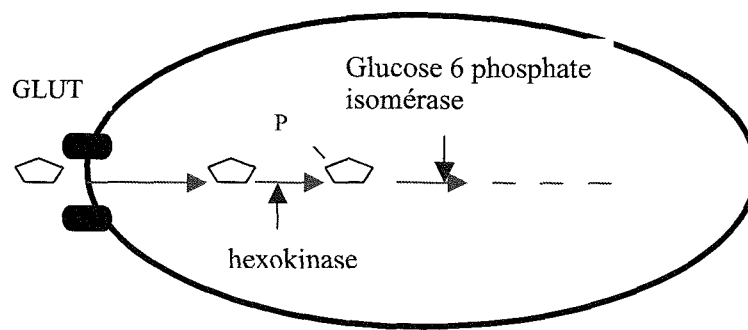


Figure 6 : Métabolisme cellulaire du glucose dans une cellule normale : captation normale puis utilisation normale.

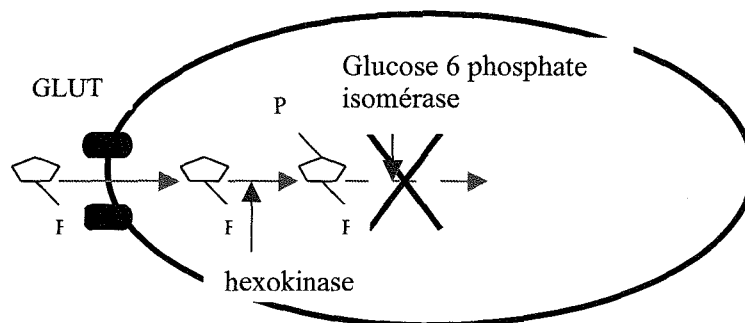


Figure 7 : Métabolisme cellulaire du FDG dans une cellule normale : captation normale puis rétention sans utilisation (accumulation).

2.3.3 Métabolisme glucidique des cellules tumorales.

Dans les cellules tumorales, il existe une augmentation de la captation (par synthèse accrue des transporteurs membranaires du glucose GLUT) et de l'utilisation du glucose (par modification des enzymes de la glycolyse).

Le ^{18}F -FDG s'accumule, parallèlement au glucose, de façon intense dans les cellules tumorales. Cette fixation est non spécifique et peut se rencontrer dans les pathologies inflammatoires et infectieuses. La captation du FDG par les cellules néoplasiques dépend du degré de vascularisation de la tumeur, du taux de prolifération tumorale et du nombre de cellules tumorales viables. [11 ; 12]

2.3.4 Répartition normale du FDG.

Le ^{18}F -FDG s'accumule dans les tissus qui consomment physiologiquement du glucose, notamment le cerveau. Le myocarde est habituellement visible chez le patient à jeun, il fixe parfois intensément le FDG. Le système urinaire est visualisé car le FDG a une élimination rénale. Les muscles peuvent être visualisés en cas de contracture ou en cas d'activité musculaire précédant l'examen. La cavité buccale, le pharynx, l'estomac et le côlon peuvent fixer le FDG de façon diffuse et modéré. [10]

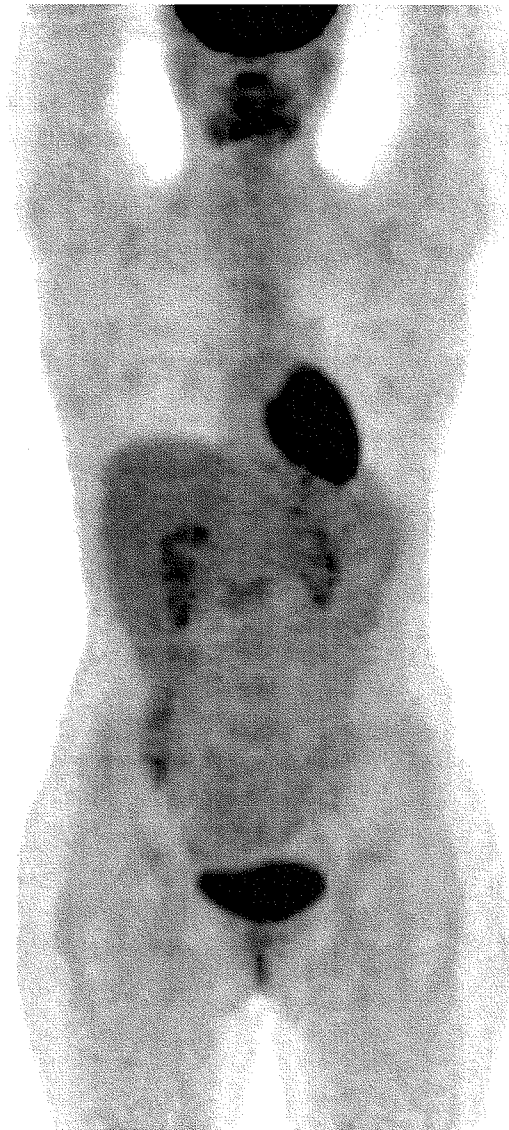


Figure 8 : Distribution physiologique du FDG.

2.4 Dosimétrie.

2.4.1 Exposition du patient.

L'exposition du patient résulte en grande partie des interactions des photons γ de 511 keV au sein du patient. Les organes les plus exposés sont la vessie, le myocarde et le cerveau (en raison de la distribution et de l'élimination du traceur). L'activité injectée est la dose minimale nécessaire à un examen de bonne qualité (bonnes pratiques). Elle varie entre 150 et 550 MBq. Un examen TEP fournit une dose efficace de l'ordre de 8 mSv.

D'autre part, la réalisation d'un scanner pour la correction d'atténuation et le repérage morphologique entraîne des niveaux d'équivalent de dose du même ordre que ceux résultant de l'injection du traceur. [10]

Tableau 6 : Dose de FDG absorbée par les organes (d'après le dossier AMM).

Organes	Dose absorbée par unité d'activité administrée
surrénales	0,014
paroi vésicale	0,170
reins	0,021
cerveau	0,026
seins	0,011
paroi gastrique	0,012
intestin grêle	0,013
paroi du côlon ascendant	0,013
coeur	0,065
foie	0,012
poumons	0,011
ovaires	0,015
pancréas	0,012
moelle hématopoïétique	0,011
rate	0,012
testicules	0,015
utérus	0,020
surface osseuse	0,010

2.4.2 Exposition du personnel.

L'exposition du personnel résulte du rayonnement γ de 511 keV. Les locaux doivent être adaptés (salle d'examen et salle d'attente dédiées) et le service doit disposer d'équipements de manipulation des sources adaptés (verre blindé de plomb, ventilation en dépression, protège-seringues en tungstène...). Les niveaux d'exposition imposent le classement des manipulateurs en catégorie A et la mise en place de la dosimétrie opérationnelle. Les niveaux d'exposition du technicien réalisant l'examen ne sont pas négligeables mais restent inférieurs aux limites réglementaires. [10]

2.5 Déroulement d'un examen par Morpho-TEP.

2.5.1 Consultation.

Comme pour tous les examens comportant des radiations ionisantes, le morpho-TEP au ^{18}F -FDG est contre-indiqué pendant la grossesse. En cas d'allaitement, celui-ci doit être suspendu pendant vingt-quatre heures.

Les antécédents du patient sont à recueillir avant l'examen, notamment pour repérer ceux qui peuvent conduire à des résultats faussement positifs. On recherche en particulier une intervention chirurgicale ou une biopsie récente de moins de un mois (en raison des phénomènes inflammatoires postopératoires) ou une radiothérapie dans les six mois précédents (inflammation post-radiothérapeutique). Il faut également s'informer de toute infection récente, car elle peut fixer significativement le FDG. Enfin, les pathologies inflammatoires chroniques et les atteintes granulomateuses (par exemple la sarcoïdose), pouvant fixer intensément le traceur, doivent être recherchées. Les derniers examens réalisés par le patient sont analysés.

On vérifie que le patient a respecté un jeûne d'au moins six heures, afin de limiter la fixation myocardique. On l'interroge sur l'existence ou non d'une pathologie diabétique.

Le déroulement de l'examen est expliqué en détail, et notamment l'importance du temps de repos et de l'immobilité lors de l'examen. [10 ; 11 ; 12]

2.5.2 Injection et temps de repos.

Un contrôle glycémique est systématiquement réalisé avant l'injection. En cas de diabète insulino-dépendant, le patient suit son régime diabétique habituel et son traitement insulinique, en essayant d'obtenir un équilibre glycémique le plus parfait possible. En cas d'hyperglycémie, une injection d'insuline peut être nécessaire avant l'injection, car l'hyperglycémie peut entraîner des résultats faussement négatifs, par compétition entre le FDG et le glucose. Toutefois, l'injection d'insuline semble augmenter la fixation musculaire physiologique et est de moins en moins souvent pratiquée. En cas d'hyperglycémie majeure (supérieure à 250mg/dL), le report de l'examen doit être envisagé.

Le FDG est injecté par voie intraveineuse, avec une activité adaptée au poids du patient, de 5,5 MBq par kg, sans dépasser 550 MBq.

Un myorelaxant peut être nécessaire pour limiter les fixations musculaires et sur la graisse brune chez les patients jeunes.

Entre l'injection et la réalisation des images, le patient doit être au repos allongé pendant une heure, pour limiter la fixation musculaire physiologique. Le patient doit également éviter de parler ou de lire. Il est hydraté par voie veineuse ou orale, pour réduire la concentration urinaire du traceur. Le patient doit vider sa vessie avant l'examen. [10 ; 11 ; 12]

2.5.3 Acquisition.

L'acquisition débute une heure après l'injection, comprenant une étude du sommet du crâne jusqu'à mi-cuisse. Le patient doit garder les bras au dessus de la tête dans la mesure du possible. Il doit garder la même position entre l'examen scanographique et l'examen TEP, dans une immobilité la plus stricte possible. L'examen commence par l'acquisition scanographique, suivie de l'acquisition par TEP. L'acquisition TEP se fait en respiration libre, du fait de sa durée. [10 ; 11 ; 12 ; 13]

Certaines équipes pratiquent un sondage urinaire, une opacification digestive par voie orale ou une injection intraveineuse de produit de contraste iodé avant l'examen ; des diurétiques peuvent également être utilisés.

2.6 Interprétation des images.

On analyse systématiquement les images corrigées et non corrigées de l'atténuation ; l'image corrigée permettant la quantification et une bonne visualisation des images profondes ; l'image non corrigée permet une meilleure visualisation des images peu profondes et des lésions pulmonaires de petite taille. Une erreur de correction d'atténuation est facilement reconnue en cas de prothèse de hanche, pace maker ou encore amalgames dentaires, par comparaison entre les images corrigées de l'atténuation et les images non corrigées (hypermétabolisme apparent par sur-correction de l'atténuation).

L'interprétation, réalisée sur console, se fait en utilisant des coupes axiales, coronales et sagittales. Le fenêtrage de l'image scanographique est adapté aux organes étudiés.

Les images TEP et les images scanographiques fusionnées sont analysées de façon concomitante, ce qui permet de combiner l'information anatomique précise apportée par le scanner et l'information métabolique donnée par la TEP, facilitant ainsi la localisation des structures fixant le FDG (meilleure identification des fixations physiologiques, localisation anatomique précise des lésions pathologiques).

L'interprétation est avant tout visuelle, parfois aidée de l'utilisation des SUV.

L'examen est interprété sous réserve dès que la glycémie est supérieure à 7 mmol /L, la qualité des images étant altérée dans ce cas.

L'interprétation tient compte des antécédents du patient. Le délai par rapport aux derniers traitements anticancéreux doit être connu (sidération tumorale possible dans les trois premières semaines après chimiothérapie).

Il faut connaître parfaitement la biodistribution normale du traceur et savoir reconnaître les fixations physiologiques, notamment les fixations musculaires, une fixation myocardique non homogène, une activité digestive assez étendue, une stase du FDG dans l'arbre urinaire ou encore une contamination.

Les processus hypermétaboliques non malins doivent être connus (par exemple, adénome thyroïdien, hyperthyroïdie, fibrome utérin, polype digestif...), de même que les artéfacts les plus courants (mouvements respiratoires entraînant un artéfact en banane à la base du thorax, défaut de recalage lié à des mouvements du patient entre les deux acquisitions...).

L'interprétation doit tenir compte de la taille et du type histologique de la tumeur ; les lésions à faible activité métabolique doivent être connues.

Chez les femmes en activité génitale, une fixation ovarienne modérée peut être rencontrée en phase ovulatoire et un hypermétabolisme de la cavité utérine est fréquent pendant la période menstruelle. [10 ; 11 ; 12 ; 13]

3. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR L' INTERET DE LA TEP AU ¹⁸F-FDG DANS LA RECHERCHE DE PRIMITIFS INCONNUS.

Le Morpho-TEP au ¹⁸F-FDG a une sensibilité élevée pour la détection de la plupart des cancers. Les types histologiques les plus fréquemment rencontrés dans les métastases de primitif inconnu captent habituellement de façon importante le FDG.

D'autre part, il s'agit d'un examen corps entier, permettant à la fois la recherche du primitif et le bilan d'extension de la maladie. Il permet également de trouver des tumeurs synchrones, fréquentes en cas de néoplasies liées au tabac notamment.

Enfin, c'est un examen non invasif. [14]

La TEP est actuellement proposée dans les SOR par la FNCLCC comme option dans la recherche de tumeur primitive en cas d'adénopathie métastatique cervicale (niveau de preuve C). Elle peut être utilisée pour l'identification du site primitif chez les patients atteints d'un cancer de site primitif inconnu sans adénopathie cervicale dans le cadre de protocoles évalués (niveau de preuve C). Des études complémentaires et méthodologiquement adaptées sont recommandées pour préciser la place de cet examen dans cette indication (accord d'experts). [15]

3.1 Intérêt de la tomographie à émission de positons au ¹⁸F-FDG pour la recherche du primitif dans les adénopathies cervicales.

3.1.1 Introduction.

Nous traitons ce sujet dans un chapitre séparé du fait de son importance dans la littérature. En effet, la majorité des travaux publiés sur les cancers de primitif inconnu porte sur ce type de lésions.

Il s'agit d'un des sites métastatiques les plus fréquents dans le cadre des cancers de site primitif inconnu. D'autre part, la découverte du primitif a souvent une implication directe sur la prise en charge de ces tumeurs, pour limiter les effets secondaires d'une thérapeutique non ciblée (radiothérapie large, bilatérale des aires ganglionnaires et des muqueuses).

La plupart des adénopathies cervicales sont des métastases de tumeurs de la tête, hormis pour les adénopathies sus-claviculaires pour lesquelles le primitif est souvent abdomino-pelvien. Les types histologiques les plus fréquents sont les carcinomes épidermoïdes, suivis des adénocarcinomes et des carcinomes indifférenciés, surtout en cas de localisation sus-claviculaire. L'atteinte est souvent unilatérale (90% des cas) et les aires ganglionnaires les plus fréquemment rencontrées sont les groupes II, puis III. La plupart des patients atteints sont des hommes. [16]

3.1.2 Principales études.

La tomographie à émission de positons est un outil performant pour le bilan d'extension des néoplasies des voies aéro-digestives supérieures, avec une sensibilité de l'ordre de 90% et une spécificité de plus de 95%. Dans le cadre de la recherche de primitif d'adénopathies cervicales, la sensibilité de la TEP semble être d'environ 25% en cas de carcinome épidermoïde et plus élevée en cas de type histologique différent. [16 ; 17]

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des principales études menées dans le cadre de la recherche de primitif d'adénopathies cervicales (résultats exprimés en nombre de patients).

NP : non précisé

Références	effectif	Visualisation des métastases connues	Identification du primitif	Découverte de métastases inconnues au terme du bilan
Braams [18] 1997	13	13	4	NP
Safa [19] 1999	14	NP	3	NP
Greven [20] 1999	13	4 (9 négatifs : adénectomie avant TEP)	1	NP
Stokkel [21] 1999	10	NP	5	5
Aassar [22] 1999	17	NP	9 dont 3 uniquement par TEP**	NP
Jungehülsing [23] 2000	27	20 (7 négatifs : adénectomie avant TEP)	7	7
Perie [24] 2000	4	4	3	NP
Bohuslavizki [25] 2000	44	24 (20 négatifs : adénectomie avant TEP)	15	3
Fogarty [26] 2002	21	NP	3*	9
Regelink [27] 2002	50	50	16 dont 4 uniquement par TEP**	6
Johansen [28] 2002	42	NP	10	NP
Stoeckli [29] 2002	18	18	5	0
Wong [30] 2003	17	NP	5	3

* : dont un vérifié par biopsie et deux considérés comme primitifs et traités comme tels, même sans preuve histologique.

** : comparaison à l'IRM et au scanner d'une part, et à la panendoscopie d'autre part.

Précisons que certains de ces articles traitent uniquement des carcinomes épidermoïdes. Pour ce type d'histologie, le primitif est quasiment toujours situé au niveau de la tête et du cou. [19 ; 20 ; 24 ; 29] Dans tous les cas rapportés, l'examen TEP mettait en évidence les métastases connues (sauf si exérèse chirurgicale avant l'examen).

Le bilan diagnostique de ces lésions comprend en général un examen clinique soigneux, un scanner ou une IRM cervicale, une panendoscopie sous anesthésie générale, avec biopsies de tous les sites suspects et biopsies « à l'aveugle » de la base de langue, du sinus piriforme et du nasopharynx. Une amygdalectomie systématique est souvent pratiquée, car jusqu'à 25% des primitifs d'adénopathies cervicales peuvent être situés dans cette localisation. Du fait d'une possible origine pulmonaire, surtout en cas d'adénopathie bas située, le bilan comprend également fréquemment une radiographie ou une tomodensitométrie thoracique. [16]

Toutefois, le bilan entrepris avant la TEP pour parler de primitif inconnu varie beaucoup dans ces études. Nous vous présentons ci-dessous les principaux examens réalisés dans le cadre du bilan initial, tel qu'il est présenté dans les différents articles étudiés.

Tableau 8 : **Bilan diagnostique réalisé avant la TEP.**

Références	Interrogatoire, examen physique	Scanner ou IRM cervicale	panendoscopie	Radiographie thoracique
Braams [18] 1997	X	X		
Safa [19] 1999	X	X	X	X
Greven [20] 1999	X	X	X	
Stokkel [21] 1999	X	X		X
Aassar [22] 1999	X	X		
Jungehülsing [23] 2000	X	X	X	X (+ TDM)
Perie [24] 2000	X	X	X	X
Bohuslavizki [25] 2000	X	X	X	X
Fogarty [26] 2002	X	X	X	
Regelink [27] 2002	X	X	X	
Johansen [28] 2002	X	X	X	X (+ 25 TDM)
Stoeckli [29] 2002	X	X		X
Wong [30] 2003	X	X	X	X

3.1.3 Analyse des résultats.

a) Principaux sites primitifs découverts.

Comme attendu, et du fait de la forte prévalence de carcinomes épidermoïdes dans la plupart des études, les primitifs les plus fréquemment rencontrés se situent au niveau des voies aéro-digestives supérieures. La deuxième localisation la plus fréquente est la localisation pulmonaire (16 patients sur 87 primitifs découverts au total). Ce nombre important de primitifs pulmonaires peut s'expliquer en partie par le fait que la radiographie thoracique (et à fortiori le scanner) ne faisait partie du bilan systématique que dans 8 des 13 études.

Tableau 9 : Principaux sites primitifs mis en évidence par l'examen TEP.

NasoP : nasopharynx ; Paro : parotides ; lan : base de langue ; OP : oropharynx ; HP : hypopharynx ; L : larynx ; Am : amygdales ; PB : plancher de bouche ; bron : bronches.

Références	Nombre de primitifs identifiés	NasoP	Paro	Lan	OP	HP	L	Am	PB	Bron	Digestif, oesophage
Braams [18] 1997	4*				1		1			1	
Safa [19] 1999	3			1		1				1	
Greven [20] 1999	1							1			
Stokkel [21] 1999	5**			1				2		1	
Aassar [22] 1999	10 / 9patients			3				4		2	1
Jungehülsing [23] 2000	7	2	1			1		1		2	
Perie [24] 2000	3										
Bohuslavizki [25] 2000	15	1 (+ 1 sinus max)	1		3		1	1		7	
Fogarty [26] 2002	3			2				1			
Regelink [27] 2002	16			4	4	2	2	1		1	2
Johansen [28] 2002	10	1		2		3			1	1	2
Stoeckli [29] 2002	5	1		1		1		2			
Wong [30] 2003	5			3			1	1			

* : 1 plasmocytome ; ** : 1 lymphome

b) Sensibilité, spécificité.

D'après Rusthoven et Coll, qui ont réalisé une synthèse de 16 études réalisées entre 1994 et 2003 traitant de ce sujet, pour un total de 302 patients, la sensibilité globale pour détecter le primitif inconnu serait de 88%, la spécificité de 75% et le rendement de 79%. Comparativement à un bilan conventionnel négatif, le Morpho-TEP au ^{18}F -FDG aurait une sensibilité de 24,5%. L'examen permet d'autre part la détection de métastases supplémentaires non détectées par le bilan conventionnel dans 27% (régionales 16% ; à distance 11%). Par contre, le taux de faux positifs est important, ce qui entraîne une spécificité relativement faible. Ce taux de faux positifs serait de 39% au niveau des amygdales, 21% au niveau de la base de langue et de 8% au niveau de l'hypopharynx. [17]

Tableau 10 : Nombre de vrais et faux positifs (résultats exprimés en nombre de patients).

Références	Effectif	Vrais positifs	Faux positifs	Primitifs découverts après un examen TEP négatif
Braams [18] 1997	13	4		1 (base de langue)
Safa [19] 1999	14	3	2	1, par une TEP de contrôle (nasopharynx)
Greven [20] 1999	13	1	5	2, découverts lors panendoscopie
Stokkel [21] 1999	10	5	3	0
Aassar [22] 1999	17	10 (9 patients)	3	0
Jungehülsing [23] 2000	27	7	0	2
Perie [24] 2000	4	3		
Bohuslavizki [25] 2000	28	15(+1 non confirmé, refus du patient de poursuivre les examens)	6 (3 amygdales et 2 poumons)	0
Fogarty [26] 2002	21	1 + 2 non confirmés mais traités comme primitifs	5	0
Regelink [27] 2002	50	16	2	0
Johansen [28] 2002	42	10	10	1
Stoeckli [29] 2002	18	5	1	3, découverts lors panendoscopie, (2 amygdales et 1 hypopharynx)
Wong [30] 2003	16	5	2	3

Une seule de ces études montre une sensibilité nettement plus faible (Greven et Coll, avec un primitif découvert parmi 13 patients). Les auteurs n'expliquent pas cette différence significative de résultats par rapport au reste de la littérature.

Les causes de faux positifs les plus fréquemment rapportées sont liées à des phénomènes inflammatoires (2 des 3 faux positifs chez Aassar ; 1 des 2 chez Regelink).

Dans la plupart des études, si la TEP était négative, le primitif n'a jamais pu être mis en évidence dans le suivi des patients (13 patients sur 204 résultats négatifs de la TEP, dont un par une TEP de contrôle).

c) Implication dans le changement de thérapeutiques.

Dans la plupart des études, les auteurs rapportent le nombre de cas où les résultats de la TEP ont eu un impact sur la prise en charge, soit en permettant de découvrir le primitif, soit en montrant des métastases à distance non connues jusque là. Les modifications les plus fréquemment rapportées sont un changement de champ d'irradiation et plus rarement la réalisation d'un traitement chirurgical plutôt que par radiothérapie. [30] La TEP aurait eu un impact sur la prise en charge d'un tiers des patients au total.

Tableau 11 : Nombre de cas où il a été estimé que la TEP avait eu une implication thérapeutique (résultats exprimés en nombre de patients).

NP : non précisé

Références	Effectif	Changement de thérapeutique
Braams [18] 1997	13	4
Safa [19] 1999	14	3
Greven [20] 1999	13	NP
Stokkel [21] 1999	10	6
Aassar [22] 1999	17	9
Jungehülsing [23] 2000	27	8
Perie [24] 2000	4	3
Bohuslavizki [25] 2000	44	15
Fogarty [26] 2002	50	10
Regelink [27] 2002	42	10
Johansen [28] 2002	18	NP
Stoeckli [29] 2002	16	9
Wong [30] 2003	17	9

d) Comparaison aux autres modalités diagnostiques.

Dans ces études, la TEP possède une sensibilité plus élevée que le scanner ou l'IRM cervical. [17 ; 22 ; 27] La panendoscopie permet régulièrement la détection de tumeurs non révélées par la TEP, surtout si elle est associée à une amygdalectomie bilatérale systématique, et surtout si la lésion primitive est de petite taille. [20 ; 29] Toutefois, alors que la panendoscopie avait été réalisée et considérée comme négative, une TEP positive a permis de retrouver des lésions insoupçonnées et ensuite confirmées par biopsie dans un certain nombre de cas. [19 ; 20 ; 23 ; 24 ; 25 ; 26 ; 27 ; 28 ; 30] D'autre part, la TEP aurait une valeur pour guider les biopsies réalisées lors de la panendoscopie. De ce fait, la TEP pourrait être réalisée avant la panendoscopie, afin de limiter les faux positifs d'origine inflammatoire liés aux biopsies et d'orienter les prélèvements. [16] Enfin, la TEP permet la détection de métastases régionales ou à distance non soupçonnées chez environ un quart des patients dans cette indication. [17]

Une grande partie de ces articles portent sur des examens réalisés sur des tomographes à émission sans repérage morphologique et sans correction d'atténuation. On peut se demander si la sensibilité de détection aurait été augmentée par l'utilisation du Morpho-TEP. Freudenberg et Coll. ont réalisé une étude comparative entre Morpho-TEP, scanner seul, et TEP seule. Cette étude, portant sur 21 patients, ne montre pas de différence significative de la sensibilité entre la TEP seule (11 primitifs identifiés) et le Morpho-TEP (12 primitifs), le scanner seul n'ayant identifié le primitif que chez 5 de ces patients. [31]

3.1.4 Principales limites de la TEP dans cette indication.

La résolution de la tomographie à émission de positons est en général de l'ordre de 5 mm, ce qui limite la détection des lésions de petite taille, superficielles, fréquentes dans les néoplasies de la sphère aéro-digestive. Toutefois, les conséquences de cette résolution faible sont limitées en cas de rapport signal sur bruit important. [16]

La sensibilité de la TEP est haute mais la spécificité est basse pour les lésions amygdaliennes et de l'anneau de Waldeyer, qui sont composés de tissu lymphoïde qui peut présenter physiologiquement un métabolisme important et asymétrique, entraînant un taux important de faux positifs, d'autant que les phénomènes inflammatoires sont fréquents à ce niveau. [16 ; 17]

La base de langue peut également présenter physiologiquement un métabolisme important lié à un repos non total pendant l'heure précédent l'examen. Il s'agit d'une des localisations où le taux de faux négatifs est le plus important, un hypermétabolisme risquant d'être interprété à tort comme physiologique. [17]

Certaines structures de cette région anatomique accumulent le FDG, notamment les glandes salivaires. De même, la salive, chargée de ^{18}F -FDG, peut s'accumuler au niveau des vallécules et des sinus piriformes, entraînant également des faux positifs. [16]

3.2 Intérêt de la tomographie à émission de positons dans la recherche de primitif inconnu, tous sites primitifs confondus.

3.2.1 Principales études.

Nous présentons ici les principaux articles traitant de la recherche de primitif inconnu en TEP, tous sites métastatiques confondus. Tous les types histologiques sont pris en compte.

Tableau 12 : **Tableau récapitulatif des principales études menées dans le cadre de la recherche de primitifs, tous sites métastatiques confondus** (résultats exprimés en nombre de patients).

NP : non précisé

Références	Effectif	Visualisation des métastases	Identification du primitif	Découverte de métastases inconnues au terme du bilan
Kole [32] 1998	29	18 (10 exérèse avant la TEP)	7	5
Lassen [33] 1999	20	20	9	4
Bohuslavizki [34] 2000	9	NP	5	1
Trampal [35] 2000	12	11	7	4
Rades [36] 2001	42	NP	18	16
Lonneux [37] 2001	24	19 (5 exérèse avant la TEP)	13	7
Scott [38] 2002	31	NP	8	12
Klee [39] 2002	16		8	
Mantaka [40] 2003	25	25	12 dont 8 uniquement par TEP*	17
Joshi [41] 2004	62	61	16	27
Nanni [42] 2005	21	19	12	5
Gauthier [43] 2005	24	7 (17 exérèse avant la TEP)	6	5

* : comparaison au scanner

L'analyse de ces articles montre que les métastases connues sont visualisées par l'examen TEP dans quasiment tous les cas rapportés (sauf exérèse préalable), sauf quatre patients sur 315 au total. Kole précise que la lésion métastatique non visualisée en TEP est un ganglion axillaire de un centimètre. Chez Joshi et Coll., il s'agit d'un cas de tumeur endocrine. Aux articles colligés dans le tableau ci-dessus s'ajoutent deux présentations de cas cliniques. Dede et Coll. ont rapporté le cas de deux patients pour lesquels la TEP a mis en évidence un primitif thyroïdien. [44] Ruiz-Ruiz et Coll. ont présenté le cas d'une patiente, porteuse d'une métastase osseuse, pour lequel la TEP a mis en évidence une lésion pulmonaire avec extension médiastinale, alors que les précédents examens (scanner thoraco-abdominal, bronchoscopie, mammographie) étaient non contributifs. [45]

Tableau 13 : Sites métastatiques connus avant la TEP.

E : effectif ; adp : adénopathies ; cerv. : cervicales ; F : foie ; C : cerveau ; ing. : inguinales ; ax. : axillaires.

Références	E	Adp cerv.	Os	F	Plè vre	Péri toine	C	Peau	Poumon médiastin	Adp ing.	Adp ax.
Kole [32] 1998 *	29	16	1					5		3	3
Lassen [33] 1999	20	11	4		2		1	1			
Bohuslavizki [34] 2000	9		4	1	1		1				2
Trampal [35] 2000 **	12	2					1		2		2
Rades [36] 2001	42	25	4	2	1		1		2	2	5
Lonneux [37] 2001 ***	24	3	2	3	3		7				2
Scott [38] 2002	31		1	9	3		2	1	9	4	2
Klee [39] 2002	16						16				
Mantaka [40] 2003	25	15		1					3	2	4
Joshi [41] 2004 ****	62	4	6	7	6		4	4	6	3	5
Nanni [42] 2005 *****	21	6	3	2		3	1		2	2	1
Gauthier [43] 2005	24	7	2		2	1	6		4	1	1

* : + 1 atteinte péricardique.

** : + 1 surrénale, 1 lésion de la veine cave et 3 patients polymétastatiques.

*** : + 1 atteinte des méninges, 2 métastases musculaires et 1 métastase oculaire.

**** : + 12 atteinte des tissus mous et 7 polymétastatiques.

***** : + 1 cytologie urinaire primitive.

Notons que l'article de Kole et Coll. comporte un nombre plus élevé de métastases de mélanome que la plupart des autres études (8 sur 29 patients). Pour ces patients, la TEP n'a permis d'identifier aucun des sites primitifs.

Tableau 14 : **Bilan diagnostique réalisé avant la TEP.**

Interrog : interrogatoire ; mammo : mammographie ; echo : échographie ; adp : adénopathies.

Références	Interrog., examen physique	Scanner ou IRM cervicale + panendoscopie	Bilan abdomino pelvien	Mammo + écho mammaire + IRM mammaire	Radiographie thoracique
Kole [32] 1998	X	X (si adp cervicales)	X (scanner si adénocarcinome)	X	X (+ scanner si signes évocateurs)
Lassen [33] 1999	X	X			X (ou scanner)
Bohuslavizki [34] 2000	X				X
Trampal [35] 2000	X				X
Rades [36] 2001	X	X	X (écho et scanner + 15 coloscopies, 21 gastrosopies)	X (chez les femmes)	X (+ scanner)
Lonneux [37] 2001	X	X (si adp cervicales)	X (écho + scanner)	X (fonction du contexte)	X (+ scanner)
Scott [38] 2002			X (+ 5 gastrosopies ou coloscopies et 1 laparotomie)	X	X (+ scanner)
Klee [39] 2002	X		X (8 écho, 2 scanners, 1 rectoscopie)	X (3)	X + 3 bronchoscopies
Mantaka [40] 2003	X	X (si adp cervicales)	X (écho)	X (si adp axillaires)	X (+ scanner ou IRM thoracique et bronchoscopie si suspicion)
Joshi [41] 2004	X				X (scanner)
Nanni [42] 2005	X		X (IRM et/ou scanner)	X (chez les femmes)	X
Gauthier [43] 2005	X		X (scanner et gastroscopie et coloscopie)	X (chez les femmes)	X (scanner et bronchoscopie)

De plus, tous les patients souffrant de métastases cérébrales ont bénéficié d'un scanner ou d'une IRM cérébral.

3.2.2 Analyse des résultats.

a) principaux sites primitifs découverts.

Les origines les plus fréquentes sont pulmonaires, mammaires et des voies aéro-digestives supérieures. Les primitifs ORL sont souvent rencontrés du fait du nombre important d'adénopathies cervicales. Les origines pancréatiques et colo-rectales sont également courantes.

Tableau 15: **Principaux sites primitifs mis en évidence par l'examen TEP.**

Poum. : poumon ; ORL : sphère oto-rhino-laryngologique ; Pancr. : pancréas.

Références	Poumon	ORL	Sein	Ovaire	Pan créas	rein	peau	Testi cule	Colon rectum	Œso phage Estomac
Kole [32] 1998	1	3	2						1	
Lassen [33] 1999	8	1								
Bohuslavizki [34] 2000	3		1						1	
Trampal [35] 2000 *	1	1	2		2					1
Rades [36] 2001 **	5	7	1	1 (+1 vagin)					1	
Lonneux [37] 2001	9		1						1	1
Scott [38] 2002	3				2	1				1
Klee [39] 2002	8									
Mantaka [40] 2003 ***	6		3	1	1					1
Joshi [41] 2004 ****	8		2			1			1	1
Nanni [42] 2005	5	2		1	1		1	1	1	
Gauthier [43] 2005	5			1						

* : + 1 surrénale

** : + 1 canal urétral, et 1 primitif hépatique.

*** : + 1 prostate

**** : + 1 cholangiocarcinome, 1 carcinome endométrial et 1 carcinome thyroïdien.

Notons une grande prévalence des néoplasies pulmonaires. Delgado-Bolton et Coll. ont réalisé une méta-analyse des performances de la tomographie par émission de positons dans la recherche de primitifs. Sur 129 patients pour lesquels un primitif a été identifié dans les articles

analysés, on retrouvait cette forte prévalence de néoplasies pulmonaires, avec 54 lésions pulmonaires et 46 néoplasies ORL. [46]

Ceci peut s'expliquer en partie par le fait que dans certaines de ces études, notamment les plus anciennes, le bilan pré-TEP incluait uniquement une radiographie thoracique. Toutefois, dans la plupart des articles les plus récents, le bilan initial comportait un scanner thoracique, souvent interprété comme non conclusif ou avec une lésion non visualisée initialement. Ces résultats sont en faveur d'une meilleure sensibilité de l'examen TEP par rapport au scanner dans cette indication. [36 ; 37 ; 41 ; 43]

b) Sensibilité, spécificité.

Les lésions soupçonnées en TEP, mais non confirmées formellement par le suivi des patients, du fait d'un recul insuffisant (décès rapide ou patients perdus de vue) sont en général classées à part par les auteurs. Nous les avons assimilées aux faux positifs, tout en les mettant en relief, car il est difficile de les classer définitivement. Très peu d'examens post-mortem ont été réalisés dans les études présentées.

Tableau 16 : Nombre de vrais et faux positifs (résultats exprimés en nombre de patients).

Références	Effectif	Vrais positifs	Faux positifs	Primitifs découverts après un examen TEP négatif (site quand précisé)
Kole [32] 1998	29	7	0	3 (2 thyroïdes et 1 base de langue)
Lassen [33] 1999	20	9	4	1 (base de langue), et 1 lors autopsie (pancréas)
Bohuslavizki [34] 2000	9	5	0	0
Trampal [35] 2000	12	4	1 (+ 3 non confirmés)	0
Rades [36] 2001	42	18	8	0
Lonneux [37] 2001	24	13	5	NP
Scott [38] 2002	31	8	3 (+ 7 non confirmés)	2 (rectification de l'histologie)
Klee [39] 2002	16	8	1 (+ 7 non confirmés)	NP
Mantaka [40] 2003	25	12	5	0
Joshi [41] 2004	62	16	4 (+9 non confirmés)	3 (1 poumon, 1 sein, 1 rein découvert lors d'une TEP de contrôle)
Nanni [42] 2005	21	12	1	0
Gauthier [43] 2005	24	6	5	0

Les faux positifs correspondent parfois à des phénomènes inflammatoires ou à des lésions bénignes. Les auteurs décrivent notamment 1 papillome, 1 abcès mammaire, 1 granulomatose pulmonaire. [40 ; 41]

Joshi rapporte également une tumeur hépatique identifiée à tort comme étant d'origine gastrique par la TEP réalisée sans scanner de repérage morphologique. Ce type de problème n'est quasiment jamais rencontré quand l'imageur utilisé est un Morpho-TEP. De plus, dans cette étude, plusieurs lésions initialement considérées comme secondaires se sont finalement avérées être primitives après relecture des lames d'anatomopathologie : il s'agissait notamment de 4 lésions pulmonaires, une lésion cérébrale qui a été réévaluée comme étant un glioblastome, deux lésions pleurales étaient en fait des mésothéliomes, deux lésions étaient des cholangiocarcinomes et une lésion était un thymome. Ceci prouve l'importance d'un diagnostic anatomopathologique précis. [41]

Enfin, plusieurs faux positifs sont dus à des hypermétabolismes physiologiques du tube digestif ou de la sphère ORL, dont l'interprétation est rendue plus facile par l'utilisation du Morpho-TEP. Notamment, certaines hyperfixations ont été interprétées à tort comme étant thyroïdiennes, alors qu'il s'agissait d'un hypermétabolisme des muscles laryngés, ce que l'on identifie aisément sur un scanner de repérage morphologique. Parfois, il n'y a pas de raison évidente permettant d'expliquer les hypermétabolismes observés. [37 ; 43]

Le primitif suspecté en TEP n'a pas pu être confirmé chez un nombre important de patients, du fait d'un mauvais état général et d'un décès précoce, ou de la présence de multiples localisations métastatiques, rendant la confirmation du primitif de peu d'utilité pour le patient, la preuve histologique du primitif n'ayant pas été cherchée pour des raisons éthiques. [39] Notons que très peu de primitifs ont été identifiés après un TEP négatif (9 patients sur 315).

c) Implication dans le changement de thérapeutique.

Beaucoup des changements thérapeutiques consistent en la substitution d'un traitement palliatif au traitement curatif initialement prévu, en cas de découverte d'une dissémination (15 des 16 patients avec métastases multiples pour Rades et Coll.). [36]

Les autres situations les plus fréquentes sont une réduction du champ de radiothérapie, une chirurgie à but curatif, un changement de chimiothérapie pour une combinaison plus adaptée (7 patients sur 24 chez Lonneux et Coll.). [33 ; 37 ; 41]

Les patients ayant pu bénéficier d'une chirurgie à but curatif sont surtout ceux porteurs d'une néoplasie ORL, mais également quelques patients porteurs d'un cancer colique ou mammaire. [35 ; 37]

Pour Gauthier et Coll., il est incertain que la chimiothérapie ait été modifiée par la découverte du primitif pour 4 patients. Lassen rapporte également que la thérapeutique utilisée est souvent la même que si le primitif n'avait pas été révélé, mais la prise en charge serait plus rapide. [33 ; 43]

Mantaka et Coll. précisent qu'une TEP positive n'influence pas la prise en charge et le temps de survie en cas de maladie disséminée déjà connue. [40]

Rades et Coll. trouvent un taux de survie à un an plus élevé chez les patients pour qui le primitif a pu être identifié par rapport à ceux où le primitif est resté inconnu. Inversement, Kole et Coll. montrent que la survie n'a pas été modifiée par la découverte du primitif, hormis les cas de primitif de la sphère ORL. [32 ; 36]

Tableau 17 : Nombre de cas où il a été estimé que la TEP avait eu une implication thérapeutique (résultats exprimés en nombre de patients).

Références	Effectif	Changement de thérapeutique
Kole [32] 1998	29	4
Lassen [33] 1999	20	4
Bohuslavizki [34] 2000	9	NP
Trampal [35] 2000	12	4
Rades [36] 2001	42	29
Lonneux [37] 2001	24	10
Scott [38] 2002	31	12
Klee [39] 2002	16	NP
Mantaka [40] 2003	25	11
Joshi [41] 2004	62	17
Nanni [42] 2005	21	NP
Gauthier [43] 2005	24	2

d) Comparaison aux autres modalités diagnostiques.

Jeong et Coll. ont réalisé une étude portant sur 77 patients porteurs de métastases cérébrales de primitif inconnu. Pour 70 de ces patients, une comparaison entre la TEP au ^{18}F -FDG et un bilan morphologique était disponible. Le bilan conventionnel incluait une radiographie thoracique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien, une mammographie, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse et une IRM pelvienne. Cinquante six des tumeurs primitives ont été identifiées à la fois par la TEP et par le bilan conventionnel, dont 46 localisations pulmonaires. Six primitifs ont été découverts uniquement par l'examen TEP (1 mélanome, 1 sarcome abdominal, 2 lymphomes et 2 tumeurs du nasopharynx). Quatre tumeurs primitives ont été découvertes uniquement par le bilan conventionnel (1 tumeur rénale, 2 tumeurs hépatiques, 1 masse hilare). Enfin, quatre des primitifs n'ont été identifiés par aucun examen. La TEP a également mis en évidence des métastases inconnues chez 38 patients. [47]

Alberini et Coll. ont comparé les résultats de la TEP par rapport au bilan diagnostique conventionnel chez 41 patients. 26 primitifs ont été identifiés par la TEP, dont 11 uniquement par cette technique. Deux primitifs ont été détectés par le bilan conventionnel uniquement. Les résultats du Morpho-TEP ont entraîné une modification de la prise en charge chez 11 patients. [48]

Alors que dans la partie 3.1.3, il ne semblait pas y avoir de différence significative entre les sensibilités des examens réalisés par Morpho-TEP par rapport à ceux réalisés par TEP seule, l'étude de Nanni et Coll., réalisée par Morpho-TEP montre une sensibilité plus élevée (57%) que pour les autres études (de 24 à 40% en moyenne) [42]. Le Morpho-TEP permet en effet la localisation précise des hypermétabolismes. Gutzeit et Coll. ont réalisé une comparaison entre les résultats obtenus par Morpho-TEP, TEP seule et scanner injecté chez 45 patients porteurs de métastases de primitif inconnu. Le Morpho-TEP a permis de découvrir 15 des lésions primitives contre 11 pour la TEP seule et 8 pour le scanner. Avec le Morpho-TEP, les auteurs décrivaient 3 faux positifs contre 6 pour la TEP seule et 3 pour le scanner seul. [49] Cet article tend à montrer que le Morpho-TEP augmenterait la sensibilité de détection par rapport à la TEP seule, et devrait d'autre part permettre de réduire le nombre de faux positifs. Par ailleurs, dans les études décrites, au moins deux patients ont été classés faux positifs du fait d'une mauvaise localisation du primitif, ce qui aurait certainement été évité grâce à l'emploi du Morpho-TEP. [38 ; 41]

Deuxième partie : notre étude.

4. DESCRIPTION DE NOTRE ETUDE.

4.1 Introduction.

Notre étude avait deux objectifs principaux. Le premier but de ce travail était d'évaluer les performances diagnostiques du Morpho-TEP au ^{18}F -FDG dans la recherche de primitif inconnu, par l'évaluation de la sensibilité de détection de la technique après bilan conventionnel négatif.

Le deuxième objectif était de rechercher l'impact de l'examen sur la prise en charge thérapeutique, soit en permettant la détection du primitif, soit en mettant en évidence des métastases non connues. Enfin, nous avons essayé de déterminer si les résultats du Morpho-TEP avaient une influence sur la survie des patients.

4.2 Matériel et méthodes.

4.2.1 Patients.

c) Type d'étude.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les examens réalisés entre janvier 2003 et janvier 2006, et concernant les patients adressés dans notre service pour la recherche d'un primitif, dans le cadre du bilan de métastases prouvées histologiquement, et après un bilan conventionnel négatif. Afin d'optimiser la collecte des données, le suivi des dossiers et l'homogénéité de prise en charge, nous avons restreint notre analyse aux dossiers des patients adressés par les services du CHU de Nancy ou du centre anticancéreux Alexis Vautrin, et pour lesquels les dossiers de suivi étaient disponibles.

d) Critères d'inclusion.

Nous avons retenu les critères d'inclusion suivants :

- Age supérieur à 18 ans.
- Une ou plusieurs métastases prouvées histologiquement, sur biopsie ou par exérèse de la métastase.
- Aucun antécédent néoplasique.
- Bilan conventionnel négatif avant le Morpho-TEP.
- Aucun traitement anticancéreux ne devait avoir été débuté.
- Suivi disponible, permettant de juger de la réalité des résultats du Morpho-TEP.

Nous avons exclu les mélanomes et les tumeurs endocrines, de même que les syndromes paranéoplasiques. En effet, cette dernière situation ne rentre pas dans la définition de néoplasie de primitif inconnu. De plus, pour les mélanomes, il est connu que la lésion peut régresser spontanément, ou se développer d'emblée dans les ganglions ; il n'y a, dans ce cas, pas de primitif à mettre en évidence. Les tumeurs endocrines n'ont pas été retenues car elles n'avaient pas bénéficié d'un bilan par scintigraphie à l'octréotide marqué avant le Morpho-TEP (examen à proposer en première intention dans ce contexte). D'autre part, la prise en charge de ces lésions est relativement différente des autres néoplasies de primitif inconnu, et enfin, ces dossiers nous

ont souvent été adressés plus pour confirmer le caractère unique de la lésion connue (souvent pulmonaire), que pour réelle recherche de primitif. Enfin, dans ce type de lésion, la découverte du primitif ne modifie pas le traitement. De même, les patients perdus de vue immédiatement après l'examen ont été exclus, car on ne disposait pas d'élément suffisant pour juger de la véracité des résultats du Morpho-TEP.

4.2.2 Morpho-TEP.

a) Caractéristiques du Morpho-TEP utilisé.

L'imageur utilisé dans notre service est un imageur hybride Biograph® Siemens, comportant une caméra TEP couplée à un scanner de correction d'atténuation et de repérage morphologique.

b) Protocole d'examen.

Les patients doivent être à jeun depuis au moins 6 heures. L'activité de ^{18}F -FDG injectée est de 5.5 MBq/kg, jusqu'à un maximum de 550 MBq. L'injection, pratiquée après contrôle de la glycémie, est réalisée par voie intraveineuse directe 60 minutes avant l'acquisition. En cas d'hyperglycémie majeure, l'examen est souvent reporté, nous ne réalisons que très rarement d'injection d'insuline. Une hydratation est réalisée par voie orale ou intraveineuse, pour faciliter la vidange du traceur au niveau des voies urinaires. On demande une miction avant l'examen. L'examen commence par l'acquisition scanographique suivie de l'acquisition TEP, avec une région explorée s'étendant du sommet du crâne jusqu'à la racine des cuisses. L'acquisition dure environ 30 minutes.

4.3 Méthodologie de l'étude.

4.3.1. Feuille de recueil des données.

Pour chaque patient, nous avons recueilli les informations suivantes :

- Le (ou les) site métastatique initial.
- Le type anatomopathologique.
- Les examens diagnostiques réalisés avant le Morpho-TEP.
- La date de diagnostic initial et la date du Morpho-TEP.
- Les résultats du Morpho-TEP.
- La confirmation des données TEP.
- Les thérapeutiques initialement prévues avant le Morpho-TEP et le traitement réalisé au final après les résultats du Morpho-TEP.
- Le suivi à long terme.

Notre feuille de recueil de données est disponible en annexes. (Page 74)

4.3.2. Méthode d'analyse.

a) Pour le bilan conventionnel.

Pour l'analyse du bilan réalisé avant le Morpho-TEP, nous nous sommes servis des comptes rendus d'examen disponibles, sans relecture. Les lésions décrites comme « douteuses » au décours du bilan conventionnel n'ont pas été prises en compte, sauf si elles avaient été retenues

par l'équipe d'oncologie comme significatives et prises en compte dans le projet initial de traitement. En cas de forte suspicion de primitif sur les examens réalisés avant la TEP, les patients ont été exclus de l'étude (confirmation d'un diagnostic et non recherche de primitif).

b) Pour le Morpho-TEP.

Nous avons également utilisé le compte-rendu initial, sans relecture. L'analyse des foyers considérés comme pathologiques était principalement visuelle, sans utilisation des méthodes quantitatives (SUV).

4.4 Interprétation des résultats.

4.4.1 Performances diagnostiques du Morpho-TEP.

Nous nous sommes intéressés tout d'abord aux performances diagnostiques du Morpho-TEP pour la découverte du primitif. Chaque examen a été classé dans une des catégories suivantes pour la découverte du primitif :

- Vrai positif : identification du primitif, ultérieurement confirmée par l'anatomopathologie ou par le suivi du patient.
- Faux positif : lésion hypermétabolique considérée comme étant le primitif mais infirmée par l'anatomopathologie ou par le suivi.
- Faux négatif : pas de primitif identifié par le Morpho-TEP, mais découvert lors du complément de bilan du patient.

Nous n'avons pas envisagé de vrais négatifs, puisqu'il s'agit plutôt d'un échec de détection du primitif par le Morpho-TEP comme par les autres examens complémentaires.

Nous avons également recherché des métastases supplémentaires, méconnues lors du bilan conventionnel, en essayant de les dénombrer et de les localiser.

4.4.2 Impact sur la prise en charge des patients.

Dans un deuxième temps, nous avons essayé de déterminer si les résultats du Morpho-TEP avaient eu un impact sur la prise en charge thérapeutique, par analyse des dossiers cliniques des patients et des courriers des cliniciens. Nous avons identifié la prise en charge initialement prévue, lorsqu'elle était notifiée dans le dossier clinique (information inconstante), puis celle réalisée au final après le Morpho-TEP. Nous avons classé les résultats en :

- Impact important : en cas de traitement curatif du primitif, par chirurgie ou radiothérapie, ou en cas de thérapeutique à visée curative d'une métastase décrite uniquement en Morpho-TEP, par chirurgie ou modification du champ de radiothérapie, ou récusation d'une chirurgie initialement prévue du fait de la découverte de métastases supplémentaires.
- Influence : en cas de modification de la chimiothérapie initialement prévue.
- Pas d'impact : pas de modification manifeste de la prise en charge suite au Morpho-TEP. Parfois, il n'a pas été possible de déterminer si le Morpho-TEP avait entraîné un changement de thérapeutique, notamment quand le traitement initialement prévu n'avait pas été consigné dans le dossier. Nous avons associé ces patients à ceux pour lesquels le Morpho-TEP n'avait pas eu d'impact.

5. RESULTATS.

5.1 Population retenue pour l'étude.

Après analyse des dossiers, nous avons retenu les dossiers de 37 patients venus passer un Morpho-TEP dans cette indication.

Un grand nombre de dossiers ont été exclus car les patients avaient des antécédents néoplasiques, une forte suspicion diagnostique sur les examens précédemment réalisés ou étaient déjà en cours de traitement anticancéreux. Un dossier n'a pas été retenu, car le patient ne s'est pas présenté aux consultations du centre anti-cancéreux et a donc été considéré comme perdu de vue. Un cas de mélanome n'a pas été retenu. Enfin, trois dossiers ont été exclus, car on ne disposait pas de l'histologie de la tumeur au moment de l'examen. Notons que pour 8 patients qui nous avaient été envoyés pour recherche de primitif, la lésion initialement considérée comme métastatique a au final été réévaluée comme primitive après complément de diagnostic histologique. Il s'agissait notamment de 5 néoplasies pulmonaires, d'un plasmocytome, d'un hépatocarcinome et d'un mésothéliome.

La population étudiée était composée de 23 femmes et 14 hommes. L'âge des patients au moment du Morpho-TEP variait de 31 à 85 ans, avec une moyenne de 59,05 ans. La plupart des patients étaient adressés par le *Centre Alexis Vautrin* de Nancy, sauf 5 qui étaient adressés par le service d'ORL, et 6 par d'autres services du CHU (rhumatologie, ophtalmologie, hépato-gastro-entérologie, neurologie, pneumologie et endocrinologie).

Le type histologique le plus représenté était l'adénocarcinome (17 patients, dont 8 peu différenciés, 2 moyennement différenciés, 1 bien différencié mucosécrétant, 1 à cellules dissociées avec récepteurs aux oestrogènes positifs, 2 tumeurs papillaires et 1 tubulo-papillaire, 1 carcinome lieberkühnien, et 1 adénocarcinome sans plus de précision). Puis, il s'agissait de carcinomes épidermoïdes (14 patients dont 2 sans précision, 4 bien différenciés, 8 peu ou moyennement différenciés.) Enfin, on dénombrait cinq carcinomes indifférenciés, dont un avec un contingent de cellules claires.

Pour 18 patients, la localisation métastatique initiale était uniquement ganglionnaire, touchant une ou plusieurs aires ganglionnaires, dont 10 patients avec adénopathies cervicales et / ou médiastinales, 5 avec adénopathies inguinales ou rétropéritonéales et 6 avec adénopathies axillaires, dont 1 avec adénopathie sus-claviculaire associée. Cinq patients présentaient uniquement des métastases osseuses. Dans deux de ces cas, il s'agissait d'une dissémination osseuse. Quatorze patients étaient polymétastatiques.

Tableau 18 : **Caractéristiques des patients.**

G : gauche ; D : droit ; adp : adénopathie(s) ; ADK : adénocarcinome ; CE : carcinome épidermoïde ; diff. : différencié ; CI : carcinome indifférencié ; R : récepteurs ; + : positifs.

Patient	Age	sexe	Site(s) métastatique(s) connu(s)	histologie	Date du Morpho-TEP
1	69	F	pleurésie G, adp médiastinales et sous-diaphragmatiques	ADK peu diff.	16/02/2003
2	43	F	pleurésie D, carcinomatose péritonéale	ADK bien diff., mucosécrétant	21/02/2003
3	51	F	métastase osseuse orbitaire G	ADK à cellules dissociées ; R oestrogènes +	23/04/2003
4	49	H	adp cervicale G	CE bien diff.	28/04/2003
5	58	F	masse médiastinale antéro-supérieure	ADK peu diff.	29/04/2003
6	71	H	métastase cérébelleuse, surrénale G	CE bien diff., kératinisant	13/05/2003
7	64	H	adp rétro-cave	ADK peu diff.	05/06/2003
8	50	F	Vertèbre T2, adp médiastinales et sous diaphragmatiques	ADK partiellement papillaire	15/07/2003
9	57	H	Métastases temporales bilatérales, adp multiples (médiastinales, rétropéritonéales, mésentériques, inguinales D) et surrénale G	CI avec contingent de cellules claires	22/07/2003
10	71	F	masse musculaire latéro-vertébrale G	ADK moyennement diff.	04/09/2003
11	69	F	adp axillaire D	ADK peu diff.	21/10/2003
12	58	H	osseuse diffuses (côtes, rachis lombaire, bassin, trochanter G)	CI	17/03/2004
13	71	H	opacité lobe supérieure D pris pour un primitif et traité par lobectomie	ADK lieberkühnien	21/05/2004
14	52	F	adp axillaires D	ADK peu diff. à cellules dissociées	28/05/2004
15	68	F	volumineuse masse nécrotique cervicale et sus-claviculaire D	ADK papillaire	24/06/2004
16	44	F	pleurésie D	CI	07/07/2004
17	49	F	lyse du pédicule G de C7	carcinome mucineux moyennement diff.	15/07/2004
18	56	F	adp cervicale D	CE peu différencié	12/08/2004

Patient	Age	sexe	Site(s) métastatique(s) connu(s)	histologie	Date du Morpho- TEP
19	49	H	masse para-trachéale D et adp jugulo-carotidienne D	CE kératinisant	02/09/2004
20	71	F	adp lombo-aortiques	CI	07/09/2004
21	65	H	osseuse claviculaire G, rachis lombaire et aile iliaque G	ADK tubulo-papillaire	19/11/2004
22	60	H	adp jugulo-carotidienne D	CE bien diff.	21/12/2004
23	31	F	adp inguinale D	ADK moyennement diff.	28/12/2004
24	72	F	foie multi métastatique	CE peu diff.	03/01/2005
25	51	H	adp sous-maxillaire G	CE peu diff.	04/01/2005
26	72	F	adp cervicales G et médiastinales	CE peu diff.	04/01/2005
27	60	H	adp cervicales D et médiastinales	CE peu diff.	22/02/2005
28	45	F	adp axillaire G	ADK	02/03/2005
29	48	H	adp inguinale D	CE moyennement diff.	18/05/2005
30	52	H	adp inguinale D	CI	20/06/2005
31	67	F	adp axillaires G et sus claviculaires	ADK peu diff.	10/08/2005
32	49	F	adp axillaire G, doute sur métastase hépatique	ADK peu diff.	25/08/2005
33	49	F	pleurésie métastastique, carcinomatose péritonéale, adp sus-claviculaires G, axillaires G, rétropéritonéales, nodule cutané de l'ombilic	ADK peu diff.	31/08/2005
34	85	F	ostéolyse ischio-pubienne D	CE	16/09/2005
35	71	F	adp cervicale G	CE peu diff.	27/10/2005
36	73	H	adp cervicales G	CE	15/12/2005
37	65	F	deux métastases cérébrales, une adp de la loge de Baréty, une volumineuse adp iliaque G, 2 nodules pré hépatique et pré cardiaque	CE peu diff.	09/01/2006

Précisons que le Morpho-TEP a été réalisé en moyenne 2 mois et demie après la découverte initiale de la métastase.

5.2 Bilan diagnostique réalisé avant le Morpho-TEP.

Tous les patients sauf trois ont bénéficié d'un scanner cervico-thoracique ; les trois patients qui n'ont pas eu de scanner ont eu au moins une radiographie thoracique. Tous les patients ont bénéficié d'une tomodensitométrie et/ou d'une échographie abdomino-pelviennes, dont 23 scanners et 13 échographies ; 9 patients ont eu les deux examens. Treize femmes sur 23 ont été explorées par mammographie et échographie mammaire, cinq ont eu en plus une IRM mammaire. Vingt-cinq patients ont subi des explorations invasives, endoscopiques ou chirurgicales, dont 16 fibroscopies bronchiques, 10 fibroscopies ORL, 9 coloscopies et 18 gastroscopies. Dix patients ont eu une scintigraphie osseuse. En moyenne, les patients ont eu 5 examens avant le Morpho-TEP.

Tableau 19 : Examens réalisés avant le Morpho-TEP.

TDM : tomodensitométrie ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; C : cérébral ; CT : cervico-thoracique ; AP : abdomino-pelvien ; écho : échographie ; mammo : mammographie ; fibro : fibroscopie ; bronch. : bronchique ; ORL : oto-rhino-laryngologique ; SO : scintigraphie osseuse.

- a : coelioscopie et thoracoscopie.
- b : ponction biopsie osseuse.
- c : échographie cervicale ou thyroïdienne.
- d : IRM ou TDM rachidiennes.
- e : IRM pelvienne.
- f : échographie testiculaire.
- g : laparoscopie exploratrice.
- h : frottis.
- i : ponction lombaire.

Patient	TDM ou IRM C	TDM CT	TDM AP	écho AP	mammo et écho seins	IRM seins	fibro bronch.	fibro ORL	colo sco pie	gastro scopie	S O
1		X		X			X				
2 ^a	X	X	X		X		X		X	X	X
3				X	X						
4		X	X				X	X		X	
5 ^b		X	X		X		X				
6	X	X	X								
7 ^c		X	X								
8 ^d	X	X	X		X		X		X	X	
9 ^c	X	X	X	X					X		X
10 ^d				X							X
11		X	X	X	X	X					
12	X	X	X	X			X		X	X	
13	X	X	X				X				X
14		X	X	X	X	X				X	X
15 ^{c+e}		X	X		X	X	X				
16		X	X	X	X		X				
17		X		X					X	X	X
18 ^c		X		X				X		X	X
19	X	X	X	X			X	X		X	
20		X		X					X	X	X
21 ^c		X		X				X		X	X
22	X	X	X	X			X	X		X	
23		X								X	
24		X	X								
25		X	X								
26		X					X	X		X	
27		X			X		X	X			
28 ^c		X					X	X	X	X	
29				X	X	X					
30 ^{c+f}		X	X								
31		X	X						X	X	
32 ^{c+g}		X	X		X				X	X	
33		X	X	X	X	X					
34 ^{e+h}		X	X		X						X
35 ^c		X					X	X		X	
36		X					X	X			
37 ^{h+i}	X	X	X	X						X	

5.3 Les résultats du Morpho-TEP.

5.3.1 Détection du primitif.

Le Morpho-TEP a été retrouvé positif dans 19 cas sur 37, dont cinq hypermétabolismes considérés comme douteux. Le primitif identifié a été confirmé dans 10 cas sur 37, dans 7 cas par histologie, et dans 3 cas par l'évolution et les examens complémentaires (dont deux scanners abdomino-pelviens réalisés de façon presque concomitante au Morpho-TEP). Il a été retenu comme très probable dans 4 cas, dont une situation où le Morpho-TEP avait été considéré douteux.

Dans 4 autres cas, le primitif localisé en Morpho-TEP a été considéré comme peu probable. Dans ces cas de faux positifs, l'hypermétabolisme avait été considéré comme douteux pour trois patients. Pour un quatrième patient où le primitif était considéré comme douteux en Morpho-TEP, le primitif évoqué n'a pas pu être confirmé du fait d'un état général très précaire et d'un décès rapide, empêchant tout examen invasif.

Au total, le primitif a été confirmé ou retenu comme probable chez 13 patients sur 14, pour lesquels l'hypermétabolisme était considéré comme significatif, et retenu comme probable seulement chez un patient pour lequel nous avons émis un résultat douteux après le Morpho-TEP. Seul un patient pour lequel nous avons une forte suspicion diagnostique après l'examen, a été retenu comme faux positif lors du suivi.

Pour 18 patients, aucun hypermétabolisme évocateur d'un éventuel primitif n'a été mis en évidence. Parmi ces patients, le primitif n'a pas été identifié en Morpho-TEP dans un cas de carcinome lobulaire mammaire (faux négatif). Un primitif oesophagien, non visualisé en Morpho-TEP, a également été évoqué lors du décès d'un patient, mais considéré uniquement comme douteux (primitif ou uniquement extension par contiguïté de la volumineuse lésion néoplasique ?).

Tableau 20 : Nombre de vrais et faux positifs.

	Nombre de Morpho-TEP positifs pour la recherche du primitif	Vrais positifs confirmés par histologie ou suivi	Vrais positifs probables	Faux positifs	Non confirmés
Nombre de patients	19	10	4	4	1

Tableau 21 : **Primitifs suspectés en Morpho-TEP, confirmation, suivi.**

D : droit ; G : gauche ; AEG : altération de l'état général.

Patients	Primitif suspecté en Morpho-TEP	Suivi, confirmation du primitif	Découverte tardive du primitif
1	-	-	non
2	-	-	non
3	-	-	carcinome lobulaire du sein D
4	plancher de bouche (douteux)	non	non
5	-	-	non
6	hile pulmonaire G	oui (endoscopie, évolution)	-
7	-	-	non
8	paroi gastrique (douteux)	non	-
9	base pulmonaire D (douteux)	non obtenue (AEG)	non
10	angle colique G	oui par TDM réalisé de façon concomitante au Morpho-TEP	-
11	-	-	tumeur mammaire probable
12	-	-	non
13	sigmoïde	oui (coloscopie, coloscanner)	-
14	utérus (douteux)	non	non
15	loge thyroïdienne D (douteux)	considéré comme probable	-
16	poumon D	oui (évolution)	-
17	-	-	non
18	-	-	non
19	-	-	oesophage
20	pôle inférieur du rein D	peu probable	non
21	pôle inférieur du rein G	oui, par TDM réalisé de façon concomitante au Morpho-TEP	-
22	vallécule D	oui (biopsie)	-
23	-	-	non
24	hile pulmonaire G	considéré comme probable	-
25	-	-	non
26	-	-	non
27	-	-	non
28	sein G	oui (chirurgie)	-
29	-	-	non
30	-	-	non
31	quadrant supéro-externe du sein G	oui (IRM, chirurgie)	-
32	région rétromamelonnaire du sein G	considéré comme probable	-
33	ovaire D	considéré comme probable	-
34	masse rétrovésicale (col de l'utérus ou vagin)	oui (biopsie du col utérin)	-
35	-	-	non
36	amygdale G	oui (panendoscopie et chirurgie)	-
37	-	-	non

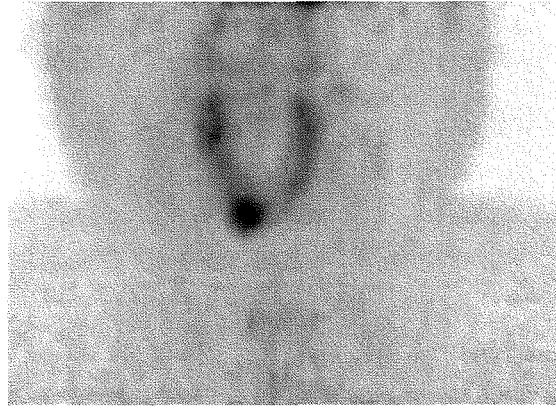
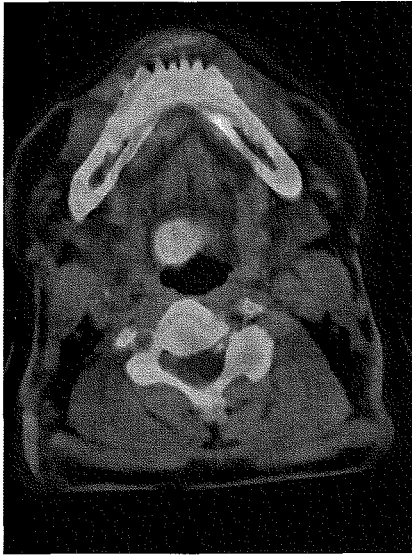


Figure 9 : Patient numéro 22 : mise en évidence d'un hypermétabolisme de la vallécule droite, correspondant au primitif.

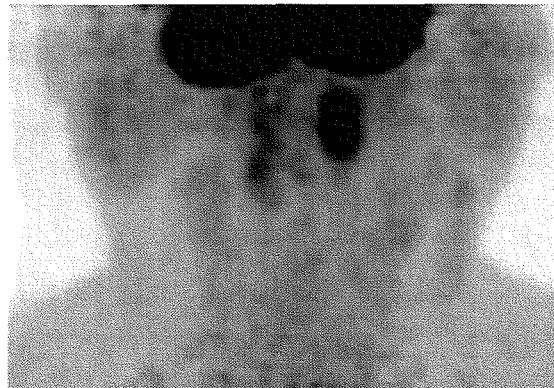


Figure 10 : Patient numéro 36 : mise en évidence d'un hypermétabolisme de l'amygdale gauche, correspondant au primitif.

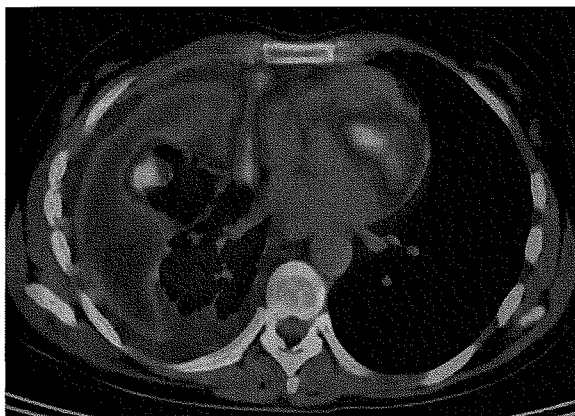


Figure 11 : Patiente numéro 16 : Pleurésie droite connue, mise en évidence d'une lésion hypermétabolique du poumon droit, correspondant au primitif et de plusieurs adénopathies métastatiques (loge de Baréty et creux sus-claviculaire gauche).

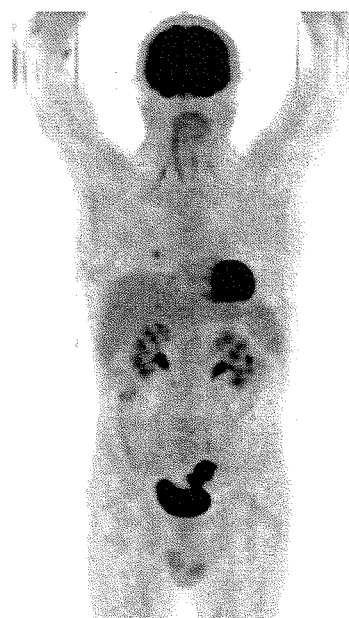
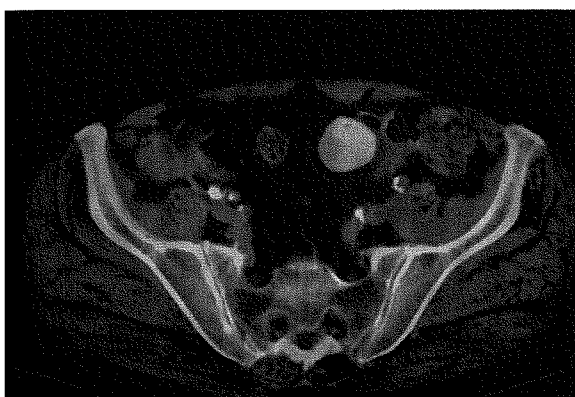


Figure 12 : Patient numéro 13 : mise en évidence d'un hypermétabolisme du sigmoïde correspondant au primitif, et d'une lésion hypermétabolique de la bronche lobaire suspecte d'être métastatique.

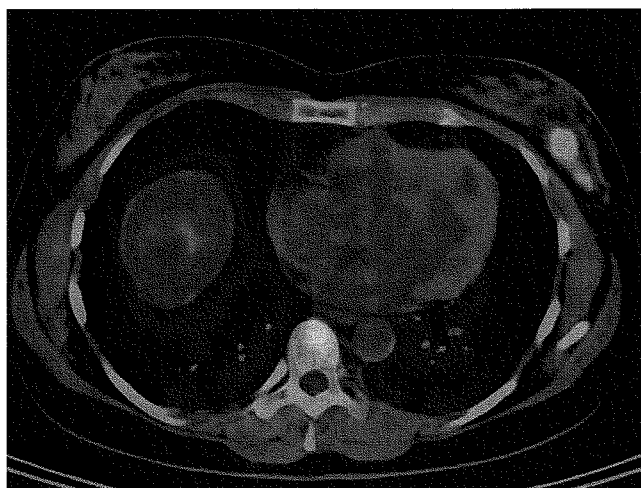


Figure 13 : Patiente numéro 28 : mise en évidence de plusieurs zones hypermétaboliques mammaires gauches, correspondant au primitif (plusieurs localisations néoplasiques).

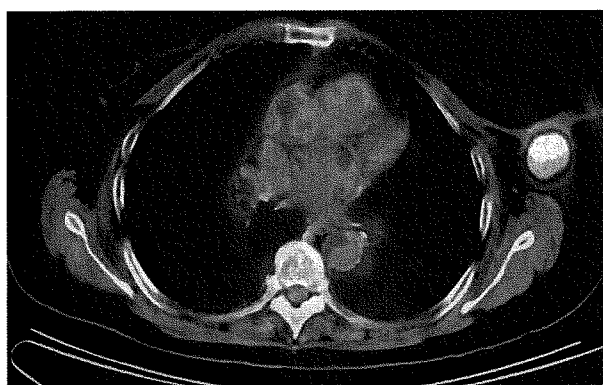


Figure 14 : Patiente numéro 31 : mise en évidence d'un hypermétabolisme du quadrant supéro-externe du sein gauche, correspondant au primitif ; hypermétabolisme de l'adénopathie axillaire et des adénopathies sus-claviculaires gauches connues et découverte de multiples adénopathies cervicales métastatiques.

5.3.2 Identification des métastases.

a) Métastases connues.

Les métastases connues ont toutes été identifiées (sauf exérèse préalable pour 7 patients), hormis pour la patiente numéro 3, qui correspond par ailleurs à un cas de faux négatif. Le type histologique finalement retenu pour cette patiente est un carcinome lobulaire (initialement il avait été évoqué un adénocarcinome bien différencié, muco-sécrétant). Or, il est connu que ce type histologique ne capte pas ou peu le FDG.

b) Métastases supplémentaires.

Le Morpho-TEP a permis de découvrir des métastases insoupçonnées chez 10 patients. De plus, chez la première patiente, il existait de multiples hypermétabolismes osseux dont l'origine métastatique ou liée à un myélome diagnostiqué de façon concomitante n'a jamais été confirmée. Pour le patient 13, il existait un doute sur un foyer hypermétabolique lobaire moyen, à priori non confirmé par le suivi.

c) Infirimation de métastases.

Pour le patient numéro 27, les adénopathies cervicales présentaient un hypermétabolisme significatif, ce qui n'était pas le cas pour les adénopathies médiastinales considérées comme suspectes après le scanner initial. Le suivi a confirmé le caractère bénin des ganglions médiastinaux, ce qui a permis un traitement chirurgical des adénopathies cervicales. Pour la patiente 32, la lésion hépatique douteuse en scanner ne présentait pas d'hypermétabolisme significatif et n'a pas été retenu comme métastatique.

Tableau 22 : Principaux sites métastatiques découverts par le Morpho-TEP, chez dix patients au total.

localisation	Nombre de patients
ganglionnaire	9
osseuse	5
hépatique	2
pulmonaire	1
surrénalienne	1
splénique	1



Figure 15 : Patient 27 : hypermétabolisme des adénopathies cervicales, mais pas des ganglions médiastinaux, qui ont été au final considérés comme bénins. Le patient a pu bénéficier d'un curage cervical et d'une radiothérapie.

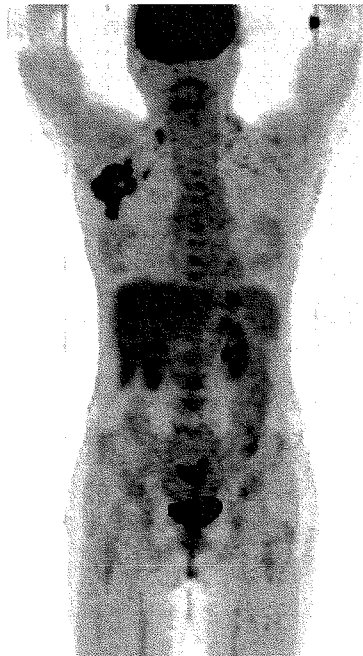


Figure 16 : Patiente numéro 11 : hypermétabolisme des adénopathies axillaires droites ; découverte d'une adénopathie sus-claviculaire droite, qui a pu être intégrée dans le champ de radiothérapie.

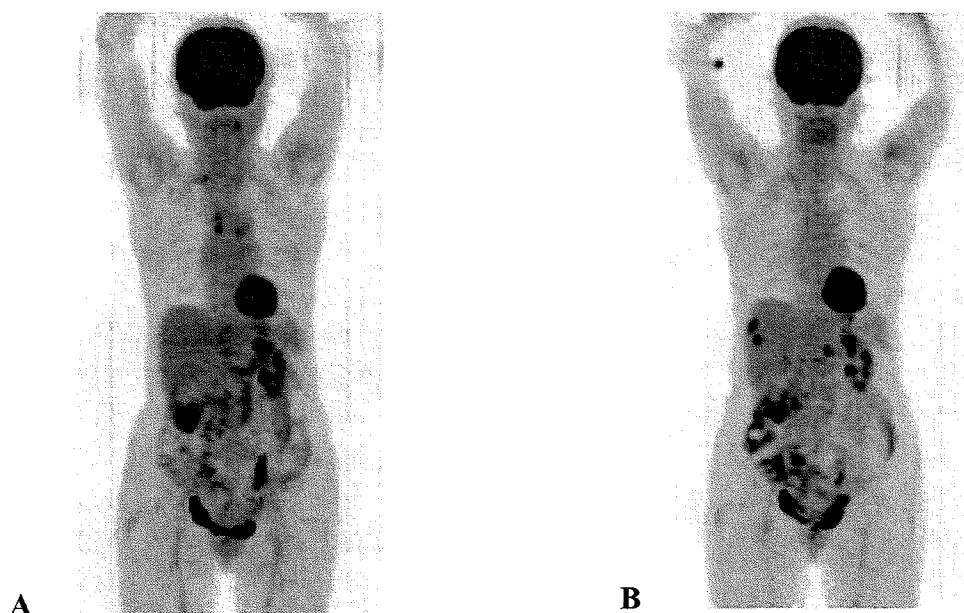


Figure 17 : Patiente numéro 20 : A : premier Morpho-TEP réalisé le 08/09/2004 : mise en évidence d'adénopathies médiastinales ; réfutation de la chirurgie des adénopathies lombo-aortiques connues.

B : suivi après traitement. Morpho-TEP réalisé le 12/04/2005 : disparition des adénopathies médiastinales ; mise en évidence de métastases hépatiques et osseuses.

5.3.3 Impact du Morpho-TEP.

Nous étudions ici l'impact des résultats du Morpho-TEP auprès des cliniciens, c'est-à-dire en quoi ils ont pu modifier les décisions initialement prévues. Le tableau 23 ci-dessous regroupe les modifications observées pour chaque patient.

Les résultats du Morpho-TEP ont eu un impact important sur la prise en charge chez 13 patients sur 37 et une influence (modification de chimiothérapie) chez un patient. Pour la patiente 32, l'hypermétabolisme mammaire n'a pas été confirmé par les examens réalisés après le Morpho-TEP, mais la patiente a tout de même bénéficié d'une chimiothérapie adaptée à une origine mammaire et d'une radiothérapie du sein gauche (influence des résultats du Morpho-TEP difficile à évaluer).

Pour 22 patients, le Morpho-TEP n'a pas eu d'impact thérapeutique. Pour la patiente 33, la découverte du primitif et de métastases supplémentaires n'a pas eu d'impact thérapeutique direct, du fait du caractère polymétastatique d'emblée et de l'impossibilité de traitement local ; il n'est pas précisé dans le dossier de cette patiente si la chimiothérapie employée avait été modifiée par la découverte du primitif. Pour les patients 1, 2, 7, 8, 17 et 37, il n'a pas été indiqué dans les dossiers si la découverte de métastases supplémentaires avait entraîné une modification de chimiothérapie ; toutefois, la majorité de ces patients étaient polymétastatiques d'emblée au moment du diagnostic, hormis la patiente 17. Pour la patiente 7, il était précisé que la patiente était inopérable dès le diagnostic du fait de la taille de la métastase rétrocave. Pour le patient 12, le traitement envisagé était palliatif d'emblée du fait de l'état général du patient.

Tableau 23 : Modifications de la prise en charge liées aux résultats du Morpho-TEP.

patients	Modification de la prise en charge
1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 7 ; 8 ; 9 ; 11 ; 12 ; 15 ; 17 ; 18 ; 19 ; 23 ; 25 ; 26 ; 29 ; 30 ; 33 ; 35 ; 37	aucune modification
6	adaptation de chimiothérapie ; pas de traitement chirurgical possible (patient polymétastatique)
10	chirurgie du primitif digestif
13	chirurgie du primitif digestif
14	champ d'irradiation incluant le creux sus claviculaire droit (adénopathies hypermétaboliques)
16	adaptation de chimiothérapie ; pas de traitement chirurgical possible (patient polymétastatique)
20	pas de curage lombo-aortique du fait de la présence d'adénopathies sus claviculaires ; chimiothérapie et radiothérapie
21	néphrectomie gauche élargie
22	exérèse laser de la tumeur primitive, curage ganglionnaire, chimiothérapie et radiothérapie
24	adaptation de chimiothérapie
27	curage cervical possible du fait de l'absence d'adénopathies médiastinales suspectes ; chimiothérapie et radiothérapie
28	mammectomie totale ; radiothérapie ; chimiothérapie
31	mammectomie partielle ; radiothérapie sur C4 ; chimiothérapie adaptée
34	radiothérapie utérine
36	amygdalectomie gauche ; curage et radiothérapie homolatéraux

5.5 Suivi des patients, impact de la découverte du primitif sur la survie.

Treize des patients de notre série sont décédés ; pour la plupart, le primitif n'avait jamais été identifié, hormis deux cas de cancers pulmonaires (dont un n'ayant jamais eu de traitement à visée curative, du fait de son état général très altéré), un cancer colique gauche et une probable néoplasie thyroïdienne. La survie médiane pour ces patients a été de 8 mois. Neuf de ces patients étaient polymétastatiques au diagnostic, ou présentaient plusieurs localisations ganglionnaires.

Les patients avec la plus longue survie sans récurrence sont ceux qui se présentaient initialement avec des adénopathies cervicales ou médiastinales isolées (que le primitif ait été découvert ou non) et les patientes chez qui une néoplasie mammaire a été découverte. Ils ne représentent qu'un effectif de 8 patients sur les 37. En dehors de ces situations, les patients ayant bénéficié le plus précocement de l'examen sont en réévaluation tumorale actuelle, que le primitif ait été découvert ou non, hormis ceux inclus en 2005, dont beaucoup sont encore en cours de traitement.

Tableau 24 : Evolution clinique, suivi des patients.

Patient	Découverte du primitif lors du Morpho-TEP	Découverte du primitif lors du suivi	Evolution (délai de survenue de l'événement en nombre de mois après l'examen TEP)
1	non	non	décès (10 mois)
2	non	non	décès (8 mois)
3	non	carcinome lobulaire du sein D	reprise évolutive, traitement en cours (30 mois)
4	non	non	va bien (28 mois)
5	non	non	va bien (28 mois)
6	poumon G	-	décès (4 mois)
7	non	non	décès (12 mois)
8	non	non	décès (5 mois)
9	non	non	décès (4 mois)
10	angle colique G	-	décès (12 mois)
11	non	tumeur mammaire probable	évolution cérébrale, traitement en cours (18 mois)
12	non	non	décès (2 mois)
13	sigmoïde	-	métastases pulmonaires, en cours de traitement (19 mois)
14	non	non	méningite carcinomateuse (18 mois)
15	thyroïde	thyroïde probable	décès (14 mois)
16	poumon D	-	lymphangite carcinomateuse, métastases osseuses (13 mois)
17	non	non	décès (13 mois)
18	non	non	en cours de radiothérapie (12 mois)
19	non	oesophage	décès (12 mois)
20	non	non	en cours de chimiothérapie (17 mois)
21	rein G	-	stabilité des lésions (14 mois)
22	vallécule D	-	va bien (12 mois)
23	non	non	récidive controlatérale (8 mois)
24	poumon G	tumeur pulmonaire probable	décès (6 mois)
25	non	non	va bien (12 mois)
26	non	non	va bien (12 mois)
27	non	non	va bien (11 mois)
28	sein G	-	va bien, sous hormonothérapie
29	non	non	va bien (8 mois)
30	non	non	décès (5 mois)
31	sein G	-	traitement en cours
32	sein G	tumeur mammaire probable	traitement en cours
33	ovaire D	tumeur ovarienne probable	traitement en cours (5 mois)
34	col utérin	-	va bien (5 mois)
35	non	non	traitement en cours
36	amygdale G	-	traitement en cours
37	non	non	traitement en cours

Troisième partie : discussion.

6. DISCUSSION.

6.1 Spécificité méthodologique de notre étude.

Avec 37 patients, notre étude représente une des cohortes les plus importantes, les articles publiés portant en général sur un nombre plus limité de patients. De plus, nos patients ont pour la plupart été pris en charge au centre anti-cancéreux Alexis Vautrin, et ont donc pu bénéficier rapidement d'une prise en charge spécialisée et d'un suivi optimal. Beaucoup des études publiées sont rétrospectives, ce qui est également le cas de notre travail.

L'activité injectée pour réaliser l'examen est très différente dans chaque étude, souvent constante, non adaptée au poids du patient et souvent relativement faible par rapport aux doses utilisées dans notre service, ce qui peut éventuellement diminuer la sensibilité de détection chez les patients obèses. Nous adaptons l'activité injectée au poids du patient, ce qui évite ce biais. [37 ; 38 ; 39 ; 41]

D'autre part, les critères de sélection des patients varient beaucoup d'une étude à l'autre. La plupart des articles regroupent des situations très différentes, tant sur le plan du type histologique des lésions (principalement carcinomes épidermoïdes et adénocarcinomes), que sur le plan des localisations métastatiques initiales (métastase unique ou maladie disséminée, cancers de primitif inconnu révélés par des adénopathies cervicales ou métastases solides), ce qui augmente l'hétérogénéité des résultats. En effet, les primitifs recherchés sont souvent différents en fonction du type histologique et de la localisation initiale de la métastase ; par exemple, une métastase ganglionnaire cervicale de carcinome épidermoïde incite à chercher un primitif au niveau des voies aéro-digestives supérieures, alors qu'une métastase ganglionnaire axillaire d'adénocarcinome chez une femme oriente vers une origine mammaire, de même que le pronostic est très dépendant de la présentation initiale. Nous avons également choisi de présenter notre travail en regroupant ces types histologiques et ces situations anatomocliniques différentes, afin d'une part d'obtenir une population plus importante, et d'avoir des résultats plus significatifs, et d'autre part parce que dans toutes ces présentations, il s'agit d'une réelle recherche de primitif, et cela nous permet d'avoir une impression générale de l'utilité du Morpho-TEP dans cette indication. Toutefois, ce travail ne nous permet pas de juger de l'intérêt de l'examen dans ces situations anatomocliniques particulières, et une étude prospective serait bien évidemment intéressante, notamment pour analyser au mieux les résultats en terme de prise en charge et de survie, mais nécessiterait plusieurs années du fait du faible nombre de patients concernés.

6.2 Détection du primitif.

La sensibilité de la TEP pour découvrir le primitif est très variable dans la littérature en fonction de la définition retenue pour considérer que l'on est dans une situation de métastase(s) de primitif inconnu, et notamment des examens complémentaires réalisés auparavant. Cette sensibilité est de 25% en moyenne, elle atteint 42% chez Lonnet et Coll., après un bilan conventionnel pourtant complet. Elle est plus élevée si le bilan initial ne comportait pas de scanner, atteignant plus de 55% chez Bohuslavizki et Trampal. [34 ; 35 ; 37]. En particulier, l'absence de scanner thoraco-abdominal systématique dans un grand nombre des articles, surtout les plus anciens, a comme conséquence d'entraîner la découverte d'un nombre important de carcinomes pulmonaires, dont une partie aurait certainement été

découverts en tomодensitométrie. Dans notre travail, le bilan réalisé avant le Morpho-TEP comportait en moyenne 5 examens paracliniques, notamment un examen abdomino-pelvien dans tous les cas (scanner ou échographie), une tomодensitométrie cervico-thoracique pour 34 patients sur 37 et un grand nombre d'examens endoscopiques.

Notre étude montre une sensibilité de 37%, avec 10 primitifs identifiés par le Morpho-TEP et confirmés par le suivi, et 4 patients pour lesquels le primitif suspecté en Morpho-TEP a été considéré comme « probable » pendant l'évolution. Cette valeur de sensibilité est comparable à celles retrouvées dans les différentes études, tout en sachant que le bilan réalisé avant le Morpho-TEP était souvent plus complet que dans la plupart des articles publiés. Précisons toutefois que pour les 3 carcinomes mammaires mis en évidence, les patientes n'avaient pas bénéficié d'une IRM mammaire avant le Morpho-TEP, alors que cet examen fait à l'heure actuelle partie presque systématiquement du bilan de recherche de primitif chez les femmes présentant des adénopathies axillaires isolées, avec une sensibilité meilleure que l'association échographie/mammographie. Au final, le Morpho-TEP a permis d'identifier des primitifs inconnus dans plus d'un tiers des cas, même après un bilan exhaustif.

6.3 Bilan d'extension.

6.3.1. Confirmation des métastases connues.

Comme dans la plupart des articles publiés, les métastases connues, qui avaient fait l'objet d'une biopsie préalable, ont toutes été identifiées, sauf chez la patiente 3, qui présentait en fait un carcinome lobulaire, ce type histologique fixant de façon inconstante le FDG.

Si la métastase connue n'est pas hypermétabolique, le primitif n'est en général pas identifié par le Morpho-TEP, sauf si cette absence de captation du FDG est liée à une nécrose préalable de la métastase, ou à une taille infracentimétrique et donc inférieure au seuil de détection de la technique TEP.

Pour 2 patients au contraire, le Morpho-TEP a permis de montrer que l'extension métastatique était moins importante que celle supposée suite au scanner. Pour l'un d'entre eux, les adénopathies médiastinales initialement considérées comme suspectes ne captaient pas le FDG, alors que les adénopathies métastatiques cervicales étaient fortement hypermétaboliques. Pour la deuxième patiente, le Morpho-TEP n'a pas confirmé la présence des métastases hépatiques suspectées.

6.3.2. Mise en évidence de métastases supplémentaires.

Dans les articles traitant de ce sujet, le nombre de métastases identifiées en plus du bilan complémentaire par la TEP est souvent précisé, mais rarement le nombre de patients concernés. Dans le cadre des métastases cervicales de carcinome épidermoïde, Rusthoven et Coll. précisent que des métastases supplémentaires ont été identifiées chez environ 27% des patients. [17]

Dans notre travail, nous avons mis en évidence des métastases supplémentaires chez 10 des 37 patients ; il s'agissait principalement d'adénopathies, puis de métastases osseuses. Les patients pour qui le Morpho-TEP a mis en évidence des métastases supplémentaires étaient souvent polymétastatiques au diagnostic (7 cas). A l'inverse, pour 3 des 10 patients chez qui le bilan d'extension initial ne révélait qu'un seul site métastatique, on a mis en évidence d'autres localisations métastatiques.

6.4 Impact du Morpho-TEP sur la prise en charge et la survie.

6.4.1. Modification de prise en charge.

La prise en charge a été modifiée suite au Morpho-TEP chez 14 des 37 patients, soit 37% de notre population, ce qui est globalement comparable aux données de la littérature (modification chez environ un tiers des patients). Il est rarement précisé dans les articles pour quelle raison la prise en charge avait été changée, ni le type de modifications entraînées.

Dans notre travail, les changements thérapeutiques sont liés à la découverte du primitif chez onze patients. Pour huit d'entre eux, un traitement à visée curative du primitif a pu être réalisé, par chirurgie, radiothérapie ou exérèse laser. Pour trois de ces onze patients, la découverte de métastases supplémentaires a également eu un impact. Pour ces trois patients, la chimiothérapie a été modifiée et adaptée au primitif et pour deux d'entre eux, aucun traitement chirurgical n'a été réalisé du fait de la découverte d'autres localisations métastatiques, non connues avant l'examen.

Pour trois patients, les changements thérapeutiques sont liés à la modification du stade d'extension, même si le primitif n'a pas été identifié. Pour deux de ces patients, il s'agissait d'une augmentation du nombre de métastases : un de ces patients a été traité par chimiothérapie plutôt que par curage lombo-aortique initialement prévu ; pour la deuxième patiente, le champ de radiothérapie a été adapté à la découverte de métastases sus-claviculaires. Dans un cas, l'extension a été au contraire considérée comme moins importante qu'initialement considérée, permettant un traitement loco-régional chirurgical et radiothérapeutique des métastases.

Précisons que la découverte de métastases supplémentaires ne semble pas avoir eu d'impact thérapeutique chez sept patients qui étaient déjà polymétastatiques au moment du diagnostic initial, dont un qui relevait déjà d'une prise en charge à visée uniquement palliative avant l'examen. Se pose la question de la pertinence de la réalisation du Morpho-TEP chez les patients pour lesquels aucun traitement curatif n'est envisagé.

6.4.2. Impact en terme de survie.

Alors que dans la plupart des articles, les auteurs ont essayé d'évaluer l'impact des résultats du Morpho-TEP sur la prise en charge, il n'est en général pas précisé si ces résultats ont eu une influence en terme de survie.

Dans notre étude, le primitif a été identifié chez 14 patients par le Morpho-TEP, pour 10 patients de façon certaine et pour 4 patients de façon probable. Quatre de ces patients sont décédés (28%), avec une médiane de survie de 9 mois. Les dix autres patients sont encore en vie. Deux patients sont en réévaluation tumorale actuelle, respectivement 13 et 19 mois après le Morpho-TEP. Pour un patient, les métastases sont stables, plus d'un an après le début du traitement, et 3 patients sont en rémission, à un an, 8 mois et 5 mois respectivement du Morpho-TEP. Quatre des patients sont en cours de traitement.

Parmi les 23 patients pour lesquels le primitif n'a pas été identifié en Morpho-TEP, 9 sont décédés (39%), avec une médiane de survie de 8 mois. Quatre sont en cours de traitement et 4 sont en réévaluation tumorale actuelle. Enfin, 6 sont actuellement en surveillance, sans signe d'évolutivité, avec un suivi de 8 à 28 mois.

Si les effectifs sont bien sûr trop faibles pour conclure de façon significative, l'évolution de la maladie semble peu différente entre les deux groupes, même si le pourcentage de décès est moins important en cas de découverte du primitif par le Morpho-TEP (4 décès sur 14 patients) que si la lésion primitive n'avait pas été mise en évidence (9 décès sur 23 patients). Toutefois, le bénéfice attendu en terme d'augmentation d'espérance de vie était peu important. En effet, la littérature montre de nombreuses situations où la découverte du primitif n'a pas eu d'impact majeur sur la survie, chez ces patients au pronostic de toute façon très sombre. Les patients pour lesquels on observe le plus faible taux de décès sont ceux qui présentaient initialement des métastases uniquement ganglionnaires ou les femmes chez qui un primitif mammaire a été mis en évidence. Toutefois, leur pronostic est globalement connu pour être meilleur que dans les autres situations. Pour analyser l'impact de la découverte du primitif par le Morpho-TEP en terme de survie chez ces patients, il faudrait réaliser des études avec un suivi de plusieurs années.

6.5 Bénéfices potentiels du Morpho-TEP dans la pratique.

6.5.1. Situations dans lesquelles il existe un bénéfice potentiel du Morpho-TEP.

Tous les auteurs s'accordent à penser que la TEP a surtout un intérêt dans les formes considérées initialement comme localisées, pour d'une part identifier le primitif, avec un but curatif, et pour faire dans le même temps le bilan d'extension. Il s'agit notamment des cas où la métastase initiale était purement ganglionnaire, notamment cervicale. Comme précisé ci-dessus, l'impact des résultats du Morpho-TEP serait surtout important sur les modifications de prise en charge, l'impact définitif sur la survie étant plus difficile à préciser chez ces patients, qui ont un pronostic meilleur que les autres. Pour la plupart des auteurs, le Morpho-TEP devrait être réalisé pour ces patients le plus précocement possible dans l'évolution. D'autre part, le Morpho-TEP au ^{18}F -FDG semble, de par ses caractéristiques techniques, être un outil performant dans la plupart des situations pour réaliser le bilan d'extension, et juger de l'agressivité de la maladie. En effet, de par sa faible spécificité, le ^{18}F -fluorodésoxyglucose est capté par un grand nombre de types histologiques, et notamment ceux les plus fréquemment rencontrés dans le contexte de métastase(s) de primitif inconnu, et ceci avec une sensibilité élevée. Dans l'avenir, la connaissance de l'anatomopathologie des lésions permettra d'utiliser des traceurs potentiellement plus spécifiques du type histologique en cause.

6.5.2. Situations où le Morpho-TEP présente un intérêt plus limité.

Il s'agit en pratique principalement des patients pour qui la découverte du primitif présente peu d'impact thérapeutique et pronostique.

a) Patients polymétastatiques

En cas de maladie disséminée, le Morpho-TEP semble avoir moins d'intérêt thérapeutique, de même que la plupart des autres examens complémentaires. [36] En effet, la littérature montre un pronostic de seulement quelques mois pour ces patients polymétastatiques, que le

primitif ait été identifié ou non. Notre étude est concordante, les cas de décès concernant principalement les patients polymétastatiques au moment du diagnostic. La plupart de ces patients sont décédés à un an du Morpho-TEP, que le primitif ait été découvert ou non, sauf une patiente pour qui on note une stabilité des lésions à 14 mois de l'examen et un patient présentant initialement des adénopathies cervicales et médiastinales, qui est actuellement en rémission clinique à un an de l'examen.

Dans ces situations, c'est à l'Oncologue de juger au cas par cas de la nécessité de chercher le primitif. Si il est décidé de pratiquer des investigations complémentaires, le Morpho-TEP de par sa sensibilité élevée et son caractère non invasif et facile à supporter chez des patients souvent en mauvais état général (pas de risque de troubles métaboliques suite à l'injection de FDG) mérite de faire partie du bilan de première intention.

b) Autres situations.

Dans le cas particulier des mélanomes, la TEP semble avoir peu d'intérêt dans la recherche du primitif. Ceci peut s'expliquer par le fait que les mélanomes sont en général cutanés, et de ce fait facilement accessibles à l'examen clinique. De plus, il est connu que le primitif peut parfois spontanément régresser dans cette situation, ou que le mélanome peut se développer de novo dans les ganglions contenant des cellules de naevus. Il n'y a dans ce cas pas de primitif à identifier. Toutefois, la TEP peut servir dans le bilan d'extension de ces lésions. [32]

Dans le cas précis des métastases d'origine prostatique, la mise en évidence de la lésion primitive n'a pas d'implication thérapeutique et le Morpho-TEP n'est donc pas indiqué.

La sensibilité de la TEP est médiocre pour les types tumoraux dont on sait qu'ils ne captent que peu ou pas le glucose, notamment certaines tumeurs rénales et urothéliales ou les tumeurs endocrines bien différenciées. Pour ces lésions, le Morpho-TEP a probablement un intérêt plus limité. Signalons de plus un cas de faux négatif dans notre travail, correspondant à un carcinome lobulaire mammaire, tumeur fixant habituellement peu ou pas le FDG. Cette lésion n'avait été révélée ni par la mammographie ni par l'échographie mammaire. Toutefois, l'anatomopathologie de la lésion métastatique orbitaire de cette patiente était fortement en faveur d'une origine mammaire, et la patiente a bénéficié d'une mastectomie, alors même qu'aucun examen complémentaire ne prouvait le primitif mammaire. Le Morpho-TEP ne doit probablement pas être prescrit en première intention en cas d'histologie en faveur d'une origine mammaire quasi certaine, notamment en cas de récepteurs hormonaux positifs, mais garde sa place si les examens morphologiques (mammographie, échographie, voire IRM) ne mettent pas en évidence la localisation précise de la lésion (2 primitifs mammaires mis en évidence et confirmés par chirurgie dans notre étude).

Enfin, la sensibilité est mauvaise pour les primitifs où le rapport signal/bruit est faible (vessie, reins). [41] Dans notre travail, nous avons toutefois identifié une néoplasie rénale, deux cas ayant été également rapportés dans la littérature. La TEP permet donc parfois de découvrir ces types de primitif, même si le risque de faux négatif est plus important dans ces localisations.

6.6 Intérêt du scanner de repérage morphologique.

Comparativement aux études publiées jusqu'à présent, notre taux de faux positifs est relativement faible, concernant 4 patients sur 37, dont trois cas que nous avons initialement considérés comme douteux. Ce faible taux de faux positifs est certainement en partie lié à la réalisation des examens sur un imageur hybride, permettant une fusion des images TEP et des données scanographiques, alors que dans la grande majorité des études publiées, il s'agissait d'imageurs TEP sans couplage au scanner. En l'absence de couplage, l'étude de certaines régions anatomiques est plus difficile, particulièrement au niveau des voies aéro-digestives supérieures ou de la région pelvienne. Les images de fusion permettent notamment de distinguer aisément une image ganglionnaire d'un hypermétabolisme physiologique, surtout au niveau ORL, où nous réalisons des coupes scanographiques de 2 mm d'épaisseur, offrant une bonne résolution. Enfin, on remarque que les faux positifs ont surtout été rapportés lors de la première année d'exploitation du Morpho-TEP dans notre centre, les quelques cas rapportés étant peut-être en partie liés à une expérience insuffisante, un temps d'apprentissage étant nécessaire pour toute nouvelle technique d'imagerie.

Précisons que l'utilisation d'un imageur hybride dans notre service permet d'autre part d'obtenir une correction d'atténuation de façon rapide par emploi de la carte des coefficients d'atténuation μ obtenue par analyse des données scanographiques. Beaucoup d'études publiées jusqu'à présent ont été réalisées sans aucun couplage à un examen de transmission pour correction d'atténuation, ce qui est connu pour réduire de façon relativement importante la sensibilité dans certaines localisations et pour les petites lésions profondes. [32 ; 33 ; 41]

Enfin, il faudrait étudier l'intérêt de l'injection de produit de contraste iodé dans cette indication, et notamment l'influence sur l'augmentation de sensibilité.

CONCLUSION.

La recherche de primitif est un problème particulièrement complexe pour le médecin Oncologue, impliquant en général pour les patients la réalisation de nombreux examens complémentaires, parfois invasifs, sans certitude de réussite. En effet, le primitif reste inconnu au décours du bilan dans la majorité des cas. La sensibilité de détection du primitif par l'examen TEP est de l'ordre de 25% dans la littérature ; elle est de 37% dans notre étude. Ces résultats non négligeables sont liés aux caractéristiques techniques de l'examen, qui permettent d'obtenir une sensibilité élevée dans un grand nombre de cancers.

Il faut souligner que les examens TEP réalisés dans ce contexte le sont en général après de multiples investigations. Beaucoup des auteurs proposent la réalisation de la TEP en première ligne, après un bilan diagnostique minimal scanographique, mais avant tous les autres examens plus complexes. La TEP permettrait alors de gagner du temps et d'adapter au mieux le traitement à un stade encore limité de la maladie. L'examen Morpho-TEP permettrait en effet à la fois d'identifier le primitif, de faire le bilan des métastases régionales et à distance, de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement adapté. De même, il pourrait permettre d'éviter un nombre important d'explorations diagnostiques non nécessaires et inconfortables chez les patients polymétastatiques, si la nécessité de découvrir le primitif s'impose. L'examen est effectivement non invasif et nécessite uniquement deux heures de présence du patient dans le service.

Un des facteurs limitant de l'utilisation du Morpho-TEP en première intention est le problème de la disponibilité des imageurs. La multiplication actuelle des installations devrait limiter cet inconvénient. La Lorraine disposera notamment bientôt de 4 Morpho-TEP. Enfin, les imageurs actuellement sur le marché sont tous couplés à un scanner, ce qui devrait diminuer le taux de faux positifs.

Un autre aspect important est l'impact de la découverte du primitif ou de métastases supplémentaires par le Morpho-TEP en terme de prise en charge et de survie pour le patient. En effet, dans notre étude, les résultats du Morpho-TEP ont modifié la prise en charge chez 14 malades sur 37, soit plus d'un tiers des patients. Toutefois, notre travail ne semble pas mettre en évidence de différence significative en terme de survie et d'évolution entre les patients, que la lésion primitive ait été identifiée ou non, chez ces patients qui ont spontanément une espérance de vie très courte, de l'ordre de quelques mois. Il serait intéressant lors de prochaines études, de parvenir à identifier les patients bénéficiant potentiellement de l'examen, ce qui est probablement le cas des patients ne présentant qu'un seul site métastatique connu.

Dans notre étude, comme dans celles publiées jusqu'à présent, la réalisation d'un Morpho-TEP ne paraît judicieuse que si l'on dispose de données anatomopathologiques précises pour orienter au mieux la recherche du primitif. De plus, en présence des quelques types histologiques fixant habituellement peu ou pas le FDG, ce qui ne représente qu'une faible quantité des cas de métastases de primitif inconnu, la TEP ne devrait probablement pas faire partie du bilan initial, en attendant l'arrivée de nouveaux radiopharmaceutiques plus spécifiques de ces lésions.

Enfin, c'est au spécialiste Oncologue de juger de la pertinence de l'examen, notamment en cas d'altération très importante de l'état général et de pronostic vital engagé à court terme. Chaque situation est donc à envisager au cas par cas, en fonction du type histologique et du bénéfice attendu pour chaque patient, dans une approche multi-disciplinaire. En cas de bénéfice escompté important, l'examen devrait certainement être réalisé plus précocement dans l'évolution de la maladie.

Notre étude rétrospective, nous a permis d'y voir plus claire dans cette situation complexe, et de réfléchir sur la place éventuelle place de l'imagerie par Morpho-TEP dans cette indication. Toutefois, ce travail mené sur un faible nombre de patients, ne permet pas de juger du rapport coût / efficacité du Morpho-TEP utilisé en première ligne par rapport à un bilan conventionnel souvent complexe, comportant de multiples examens radiologiques, mais également endoscopiques. Elle mériterait d'être complétée par une étude prospective et par des essais randomisés réalisés sur plusieurs années, portant sur un plus grand nombre de patients et utilisant le Morpho-TEP dans le bilan de première ligne. Il serait également intéressant d'évaluer l'impact des résultats du Morpho-TEP réalisé précocement sur la prise en charge et la survie, et ce en considérant séparément les différentes situations anatomo-cliniques.

ANNEXES.

A. Liste des abréviations.

ACE : antigène carcinoembryonnaire.
ADK : adénocarcinome.
ADP : adénopathie (**ax** : axillaire, **cerv** : cervicale, **ing** : inguinale).
AEG : altération de l'état général.
 α -FP : alpha-foetoprotéine.
am : amygdale.
AMM : autorisation de mise sur le marché.
AP : abdomino-pelvien.
 β -HCG : hormone chorionique gonadotrophique.
 β^+ : positon.
Bq : Becquerel.
C : cérébral.
 ^{11}C : carbone 11.
CA : cancer antigen.
CE : carcinome épidermoïde.
CI : carcinome indifférencié ;
CHU : centre hospitalo-universitaire.
Coll : collègues.
CT : cervico-thoracique.
D : droit.
écho : échographie.
F : foie.
fibro : fibroscopie.
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.
 ^{18}F : fluor 18.
 ^{18}F -FDG : [^{18}F]-2-désoxyglucose, [^{18}F]-Fluorodésoxyglucose.
 γ : photon gamma.
G : gauche.
GLUT : récepteurs membranaires du glucose.
HP : hypopharynx.
interro : interrogatoire.
IRM : imagerie par résonance magnétique.
keV : kiloélectronVolt.
kg : kilogramme.
L : larynx.
LDH : lactate déshydrogénase.
LSO : orthosilicate de lutétium.
mammo : mammographie.
mBq : mégabecquerel.
mL : millilitre.
mm : millimètre.
Morpho TEP : imageur associant un tomographe à émission de positons et un scanner.
mSv : millisievert.
n : neutron.

nasop : nasopharynx.
NP : non précisé.
¹³N : azote 13.
nsec : nanoseconde.
OP : oropharynx.
¹⁵O : oxygène 15.
ORL : otorhinolaryngologique.
OSEM : ordered subset expected minimization.
panc : pancreas.
paro : parotide.
poum : poumons.
PB : plancher de bouche.
PSA : Antigène Spécifique Prostatique.
SOR : Standard Option et Recommandations.
SUV : Standard Uptake Value.
TDM : tomodensitométrie.
TEP : tomographie par émission de positons.
TDM : tomodensitométrie.
 ν : neutrino.

B. Feuilles de recueil de données.

Nom :

Médecin :

Prénom :

Date de naissance : ../../....

Principaux antécédents (et dates) :

- médicaux :
- chirurgicaux :
- infectieux :
- carcinologiques :
- tabac :
- familiaux carcinologiques :
- autres :

Date de découverte de la néoplasie :

Mode de découverte de la néoplasie :

- métastase solide : oui / non ; localisation précise :
 - os :
 - cerveau :
 - foie :
 - poumon :
 - autre :
- adénopathie : oui / non
si oui, localisation :
- pleurésie métastatique :
- carcinomatose péritonéale :
- autre :

Anatomo-pathologie : biopsie : oui / non ; ponction-cytologie : oui/non

- carcinome épidermoïde : oui / non bien moyennement peu différencié
- adénocarcinome : oui / non bien moyennement peu différencié
- carcinome indifférencié ou peu différencié : oui / non

Etat général : OMS : 1 2 3 4 non précisé

Bilan réalisé (et dates) :

- clinique :
 - gynéco : normal suspect non effectué
 - ORL : normal suspect non effectué
 - prostate : normal suspect non effectué
 - TR : normal suspect non effectué
- biologie :
 - PSA : élevé normal non effectué
 - marqueurs embryonnaires : élevé normal non effectué

- marqueurs carcinologiques : élevé normal non effectué ; type :
- LDH : élevé normal non effectué
- radiographie thoracique :
- scanner cérébral :
- scanner cervico-thoracique :
- scanner abdomino-pelvien :
- échographie abdomino-pelvienne :
- mammographie :
- échographie mammaire :
- IRM mammaire :
- fibroscopie pulmonaire :
- fibroscopie ORL :
- coloscopie :
- gastroscopie :
- scintigraphie osseuse :
- échographie testiculaire :
- échographie thyroïde :
- autre :

Traitement envisagé à ce stade :

- curatif / palliatif
- chirurgie : oui / non
- chimiothérapie : oui / non
- radiothérapie : oui / non
- hormonothérapie : oui / non

Données TEP : date : .././....

- hypermétabolisme de la (ou des) lésion(s) métastatique(s) connue(s) : oui / non
(si exérèse avant le TEP préciser la date : .././.....)
- orientation vers le primitif : oui / non
si oui, localisation :
- autres sites à priori métastatiques :

Bilan réalisé après TEP :

- clinique :
- endoscopie : oui / non
- biopsies des sites hypermétaboliques suspects : oui / non
résultats :
- nouveau bilan d'imagerie :
 - scanner :
 - IRM :
 - échographie :
 - autre :

Diagnostic retenu au terme du bilan initial :

Prise en charge :

- modifiée par morpho-TEP : oui / non
- chirurgie :
- chimiothérapie : (protocole)
- radiothérapie :
- palliatif :
- hormonothérapie :
- autre :

Bilan d'imagerie réalisé après le traitement :

- scanner :
- IRM :
- échographie :
- autre :
- nouveau Morpho-TEP :

Découverte tardive du primitif : oui / non ; localisation :
si oui par quelle modalité ?

Impact définitif du TEP :

- découverte du primitif : oui / non confirmé par bilan : oui / non
 - découverte de sites métastatiques non connus : oui / non
 - modification thérapeutique : oui / non
- si oui, type :
1. passage palliatif à curatif : oui / non
 2. passage curatif à palliatif : oui / non
 3. chirurgie : oui / non
 4. changement chimiothérapie : oui / non
 5. changement champ irradiation : oui / non

Apport du morpho-TEP dans le diagnostique :

- nul :
- majeur :
- au même niveau que les autres examens :

Suivi long terme :

- durée du suivi : mois
 - date du décès : .. / .. /
 - évolution favorable : oui / non
 - réévolution tumorale : oui / non
- type :

BIBLIOGRAPHIE.

1 : *Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA.*

Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary.

Eur J Cancer. 2003 Sep;39(14):1990-2005.

2 : *Ghosh L, Dahut W, Kakar S, Posadas EM, Torres CG, Cancel-Santiago R, Ghosh BC.*

Management of patients with metastatic cancer of unknown primary.

Curr Probl Surg. 2005 Jan;42(1):12-66.

3 : *Pavlidis N.*

Cancer of unknown primary: biological and clinical characteristics.

Ann Oncol. 2003;14 Suppl 3:iii11-8.

4 : *Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K.*

The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin-20-year retrospective data from a tertiary care center.

Ann Diagn Pathol. 2005 Apr;9(2):77-80.

5 : *Levi F, Te VC, Erler G, Randimbison L, La Vecchia C.*

Epidemiology of unknown primary tumours.

Eur J Cancer. 2002 Sep;38(14) : 1810-1812.

6 : *Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S, Guerin O, Mege M, Rauglaudre GD, Gamelin E.*

Cancers d'origine indéterminée : à propos de 311 cas.

Bull Cancer. 2001 Jun;88(6):619-27.

7 : *Culine S, Kramar A, Saghatchian M, Bugat R, Lesimple T, Lortholary A, Merrouche Y, Laplanche A, Fizazi K; French Study Group on Carcinomas of Unknown Primary.*

Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary site.

J Clin Oncol. 2002 Dec 15;20(24):4679-83.

8 : *Hess KR, Abbruzzese MC, Lenzi R, Raber MN, Abbruzzese JL.*

Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma.

Clin Cancer Res. 1999 Nov;5(11):3403-10.

9 : *Lesimple T, Voigt JJ, Bataillard A, Coindre JM, Culine S, Lortholary A, Merrouche Y, Ganem G, Kaminsky MC, Negrier S, Perol M, Bedossa P, Bertrand G, Bugat R, Fizazi K; FNCLCC.*

Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et recommandations pour les carcinomes de site primitif inconnu.

Bull Cancer. 2003 Dec;90(12):1071-96.

10 : *de Dreuille O, Maszelin P, Foehenbach H, Bonardel G, Gaillard JF.*

Principe et technique de la tomographie par émission de positons (TEP).

Encycl Méd Chir, Radiodiagnostic - Principes et techniques d'imagerie, 35-310-A-10, 2002, 22p.

- 11 : *Kapoor V, McCook BM, Torok FS.*
An introduction to PET-CT imaging.
Radiographics. 2004 Mar-Apr;24(2):523-43.
- 12 : *Vuillez JP.*
Biologie du FDG et des autres traceurs émetteurs de positons utilisés en cancérologie.
Revue de l'ACOMEN 1998, 4(1) : 1-23.
- 13 : *Sureshababu W, Mawlawi O.*
PET/CT imaging artifacts.
J Nucl Med Technol. 2005 Sep;33(3):156-61; quiz 163-4.
- 14 : *Demir H, Berk F, Raderer M, Plowman PN, Lassen U, Daugaard G, Clausen M, Bohuslavizki KH, Peters M, Harmer C, Malamitsi J, Aktolun C.*
The role of nuclear medicine in the diagnosis of cancer of unknown origin.
Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Jun;48(2):164-73.
- 15 : *Bourguet P; Groupe de Travail SOR.*
Standards, Options et Recommandations 2002 pour l'usage de la Tomographie à émission de posions au [18F]-FDG en cancérologie. Résultats dans les cancers de site primitif inconnu.
Bull Cancer. 2003 Feb;90 Spec No:S5-17.
- 16 : *Jerezek-Fossa BA, Jassem J, Orecchia R.*
Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary.
Cancer Treat Rev. 2004 Apr;30(2):153-64.
- 17 : *Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC.*
The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor.
Cancer. 2004 Dec 1;101(11):2641-9.
- 18 : *Braams JW, Pruim J, Kole AC, Nikkels PG, Vaalburg W, Vermey A, Roodenburg JL.*
Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography.
Int J Oral Maxillofac Surg. 1997 Apr;26(2):112-5.
- 19 : *Safa AA, Tran LM, Rege S, Brown CV, Mandelkern MA, Wang MB, Sadeghi A, Juillard G.*
The role of positron emission tomography in occult primary head and neck cancers.
Cancer J Sci Am. 1999 Jul-Aug;5(4):214-8.
- 20 : *Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, McGuirt WF, Joyce WT 3rd.*
Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose.
Cancer. 1999 Jul 1;86(1):114-8.

21 : *Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP.*

The detection of unknown primary tumors in patients with cervical metastases by dual-head positron emission tomography.

Oral Oncol. 1999 Jul;35(4):390-4.

22 : *AAssar OS, Fischbein NJ, Caputo GR, Kaplan MJ, Price DC, Singer MI, Dillon WP, Hawkins RA.*

Metastatic head and neck cancer: role and usefulness of FDG PET in locating occult primary tumors.

Radiology. 1999 Jan;210(1):177-81.

23 : *Jungehulsing M, Scheidhauer K, Damm M, Pietrzyk U, Eckel H, Schicha H, Stennert E.*

²[F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a sensitive tool for the detection of occult primary cancer (carcinoma of unknown primary syndrome) with head and neck lymph node manifestation.

Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Sep;123(3):294-301.

24 : *Perie S, Talbot JN, Monceaux G, Grahek D, Kerrou K, Montravers F, St Guily JL.*

Use of a coincidence gamma camera to detect primary tumor with ¹⁸fluoro-2-deoxy-glucose in cervical lymph node metastases from an unknown origin.

Ann Otol Rhinol Laryngol. 2000 Aug;109(8 Pt 1):755-60.

25 : *Bohuslavizki KH, Klutmann S, Sonnemann U, Thoms J, Kroger S, Werner JA, Mester J, Clausen M.*

[F-18 FDG PET for detection of occult primary tumor in patients with lymphatic metastases of the neck region]

Laryngorhinootologie. 1999 Aug;78(8):445-9.

26 : *Fogarty GB, Peters LJ, Stewart J, Scott C, Rischin D, Hicks RJ.*

The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor.

Head Neck. 2003 Feb;25(2):138-45.

27 : *Regelink G, Brouwer J, de Bree R, Pruim J, van der Laan BF, Vaalburg W, Hoekstra OS, Comans EF, Vissink A, Leemans CR, Roodenburg JL.*

Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002 Aug;29(8):1024-30.

28 : *Johansen J, Eigtvad A, Buchwald C, Theilgaard SA, Hansen HS.*

Implication of ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography on management of carcinoma of unknown primary in the head and neck: a Danish cohort study.

Laryngoscope. 2002 Nov;112(11):2009-14.

29 : *Stoeckli SJ, Mosna-Firlejczyk K, Goerres GW.*

Lymph node metastasis of squamous cell carcinoma from an unknown primary: impact of positron emission tomography.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Mar;30(3):411-6. Epub 2002 Dec 17.

30 : *Wong WL, Saunders M.*

The impact of FDG PET on the management of occult primary head and neck tumours.
Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003 Dec;15(8):461-6.

31 : *Freudenberg LS, Fischer M, Antoch G, Jentzen W, Gutzeit A, Rosenbaum SJ, Bockisch A, Egelhof T.*

Dual modality of 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in patients with cervical carcinoma of unknown primary.
Med Princ Pract. 2005 May-Jun;14(3):155-60.

32 : *Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, Hoekstra HJ, Koops HS, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A.*

Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography.
Cancer. 1998 Mar 15;82(6):1160-6.

33 : *Lassen U, Daugaard G, Eigved A, Damgaard K, Friberg L.*

18F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT).
Eur J Cancer. 1999 Jul;35(7):1076-82.

34 : *Bohuslavizki KH, Klutmann S, Kroger S, Sonnemann U, Buchert R, Werner JA, Mester J, Clausen M.*

FDG PET detection of unknown primary tumors.
J Nucl Med. 2000 May;41(5):816-22.

35 : *Trampal C, Sorensen J, Engler H, Langstrom B.*

6. 18F-FDG Whole Body Positron Emission Tomography (PET) in the Detection of Unknown Primary Tumors.
Clin Positron Imaging. 2000 Jul;3(4):160.

36 : *Rades D, Kuhnel G, Wildfang I, Borner AR, Schmoll HJ, Knapp W.*

Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management.
Ann Oncol. 2001 Nov;12(11):1605-9.

37 : *Lonneux M, Reffad A.*

Metastases from Unknown Primary Tumor. PET-FDG as Initial Diagnostic Procedure?
Clin Positron Imaging. 2000 Jul;3(4):137-141.

38 : *Scott CL, Kudaba I, Stewart JM, Hicks RJ, Rischin D.*

The utility of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in the investigation of patients with disseminated carcinoma of unknown primary origin.
Mol Imaging Biol. 2005 May-Jun;7(3):236-43.

39 : *Klee B, Law I, Hojgaard L, Kosteljanetz M.*

Detection of unknown primary tumours in patients with cerebral metastases using whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.
Eur J Neurol. 2002 Nov;9(6):657-62.

- 40 : Mantaka P, Baum RP, Hertel A, Adams S, Niessen A, Sengupta S, Hor G.
PET with 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) in patients with cancer of unknown primary (CUP): influence on patients' diagnostic and therapeutic management.
 Cancer Biother Radiopharm. 2003 Feb;18(1):47-58.
- 41 : Joshi U, van der Hoeven JJ, Comans EF, Herder GJ, Teule GJ, Hoekstra OS.
In search of an unknown primary tumour presenting with extracervical metastases: the diagnostic performance of FDG-PET.
 Br J Radiol. 2004 Dec;77(924):1000-6.
- 42 : Nanni C, Rubello D, Castellucci P, Farsad M, Franchi R, Toso S, Barile C, Rampin L, Nibale O, Fanti S.
Role of 18F-FDG PET-CT imaging for the detection of an unknown primary tumour: preliminary results in 21 patients.
 Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005 May;32(5):589-92. Epub 2005 Feb 22.
- 43 : Kolesnikov-Gauthier H, Levy E, Merlet P, Kirova J, Syrota A, Carpentier P, Meignan M, Piedbois P.
FDG PET in patients with cancer of an unknown primary.
 Nucl Med Commun. 2005 Dec;26(12):1059-66.
- 44 : Dede F, Ajoedi ND, Ansari SM, Jana S, Heiba SI, Abdel-Dayem HM.
Metastatic thyroid cancer occurring as an unknown primary lesion: the role of F-18 FDG positron emission tomography.
 Clin Nucl Med. 2001 May;26(5):396-9.
- 45 : Ruiz-Ruiz FJ, Saenz-Abad D, Hualde-Enguita AM, Morales-Rull JL.
Positron emission tomography: useful in detecting metastatic cancer of unknown primary site.
 Singapore Med J. 2005 Jun;46(6):302-3.
- 46 : Delgado-Bolton RC, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Mate A, Carreras JL.
Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors.
 J Nucl Med. 2003 Aug;44(8):1301-14.
- 47 : Jeong HJ, Chung JK, Kim YK, Kim CY, Kim DG, Jeong JM, Lee DS, Jung HW, Lee MC.
Usefulness of whole-body (18)F-FDG PET in patients with suspected metastatic brain tumors.
 J Nucl Med. 2002 Nov;43(11):1432-7.
- 48 : Alberini JL, Belhocine T, Hustinx R, Daenen F, Rigo P.
Whole-body positron emission tomography using fluorodeoxyglucose in patients with metastases of unknown primary tumours (CUP syndrome).
 Nucl Med Commun. 2003 Oct;24(10):1081-6.
- 49 : Gutzeit A, Antoch G, Kuhl H, Egelhof T, Fischer M, Hauth E, Goehde S, Bockisch A, Debatin J, Freudenberg L.
Unknown primary tumors: detection with dual-modality PET/CT—initial experience.
 Radiology. 2005 Jan;234(1):227-34. Epub 2004 Nov 24.



VU

NANCY, le 20 mars 2006

Le Président de Thèse

Professeur G. KARCHER

NANCY, le 20 mars 2006

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 20 mars 2006

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE THESE :

OBJECTIF ET METHODE : Cette étude rétrospective, portant sur 37 patients, avait pour objectif d'étudier l'impact du Morpho-TEP au ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG) dans le cadre des métastases de primitif inconnu. Nous souhaitions d'une part étudier la sensibilité de l'examen pour détecter le primitif, après un bilan conventionnel négatif, d'autre part étudier son intérêt pour le bilan d'extension, et enfin juger de l'impact des résultats sur la prise en charge et la survie de ces patients.

RESULTAT : Le Morpho-TEP a permis d'identifier le primitif chez 14 des 37 patients, après un bilan diagnostique négatif comportant en moyenne 5 examens, 34 patients ayant bénéficié d'au moins un examen scanographique et 26 patients d'au moins un examen endoscopique. D'autre part, le Morpho-TEP a permis d'identifier des métastases supplémentaires chez 10 patients et a permis d'infirmer des métastases supposées chez 2 patients. La prise en charge a été modifiée suite aux résultats de l'examen chez 14 patients, pour 11 d'entre eux suite à la découverte du primitif et pour 3 autres suite à la réévaluation du stade d'extension de la maladie. Toutefois, les résultats du Morpho-TEP ne semblent pas avoir eu un impact majeur en terme de survie, chez des patients au pronostic habituellement sombre.

CONCLUSION : Le Morpho-TEP au ^{18}F -FDG est un outil intéressant pour la recherche de primitif, impliquant des modifications de prise en charge chez un tiers des patients. Ceci devra être confirmé de façon prospective avec des populations plus importantes, notamment pour juger de l'impact des résultats de l'examen sur la survie de ces patients.

TITRE EN ANGLAIS

Impact of ^{18}F -FDG PET-CT on the management of carcinoma of unknown primary.

Objectif and method : This retrospective study, performed on 37 patients, gave us the opportunity to evaluate the impact of ^{18}F -FDG PET/CT for cancer of unknown primary. The first aim of our study was to study the sensitivity of the exam to detect the primary, after a negative work-up. We also evaluated the ability of the procedure to assess for the staging of the disease, and we judged the impact of the results on management and survival of those patients. **Result :** The FDG PET/CT led to the detection of the primary in 14 patients out of 37, after a negative work-up including on average 5 examinations. For 10 patients, the FDG PET/CT allowed the detection of additional metastases. The patient's management was altered in more than one third of the patients, however without obvious impact on the overall survival of these patients, the prognostic of which is usually bad

Conclusion : The ^{18}F -FDG PET/CT appears to be a valuable tool for detection of unknown primary, with frequent impact on the patient's management. These results should be confirmed in a prospective way, in particular for judging the impact of the results of the exam on the survival.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE - 2006

MOTS-CLES : Morpho-TEP, TEP-FDG, cancer de primitif inconnu, CUP

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR :

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex