



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

**UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2**  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

*Année : 2012*

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

***Rôle de la Tomographie d'Emission de Positons en Cancérologie***  
***Oto-rhino-laryngologique***

**Présentée et soutenue publiquement le 11.10.2012**

au Pôle Formation de la Faculté

***Par Géraldine Béra***

**Jury**

**Président :** Monsieur le Professeur Damien Huglo

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Dominique Chevalier  
Monsieur le Professeur Franck Semah  
Madame le Docteur Frédérique Dubrulle

**Directeur de Thèse :** Monsieur le Professeur Damien Huglo

**Travail du Département de Biophysique et de Médecine Nucléaire,  
Hôpital Claude Huriez CHU de Lille**

# SOMMAIRE

Page de couverture.....	3	
Remerciements.....	4	
Sommaire.....	12	
<b>A. Première partie</b>		
<b>Rôle de la Tomographie d’Emission de Positons en cancérologie Oto-rhino-laryngologique (ORL)</b>		
<b>A. I. Les cancers ORL</b>		
<b>A. I. 1. Epidémiologie et histoire naturelle des cancers ORL</b>		
A. I. 1. a. épidémiologie.....	16	
A. I. 1. b. histoire naturelle.....	16	
<b>A. I. 2. Formes histologiques des cancers ORL.....</b>		<b>17</b>
<b>A. I. 3. Les cancers épidermoïdes simultanés de la cavité orale et du pharyngo-larynx.....</b>		<b>19</b>
<b>A. I. 4. Traitements des cancers ORL</b>		
<b>A. I. 4. 1. Chimiothérapie et médicaments.....</b>		<b>22</b>
<i>A. I. 4. 1. a. Chimiothérapie des carcinomes épidermoïdes localement évolués.....</i>		<i>23</i>
<i>A. I. 4. 1. b. Chimiothérapie des récurrences locorégionales et des formes métastatiques.....</i>		<i>25</i>
<i>A. I. 4. 1. c. Place des thérapeutiques moléculaires ciblées.....</i>		<i>25</i>
<b>A. I. 4. 2. Place des traitements chirurgicaux conservateurs.....</b>		<b>25</b>
<b>A. I. 5. Aspects post-thérapeutiques.....</b>		<b>27</b>
<i>A. I. 5. a. à l’étage glottique.....</i>		<i>27</i>
<i>A. I. 5. b. à l’étage sus-glottique.....</i>		<i>30</i>
<i>A. I. 5. c. l’hémi-pharyngo-laryngectomie.....</i>		<i>31</i>
<i>A. I. 5. d. la laryngectomie totale.....</i>		<i>32</i>

A. I. 5. e. la pharyngo-laryngectomie.....	33
A. I. 5. f. les curages cervicaux.....	33
A. I. 5. g. après radiothérapie.....	33
<b>A. II. Indications de la TEP en oncologie ORL.....</b>	<b>34</b>
<b>A. II. 1. Bilan d'extension initial</b>	
A. II. 1. a. intérêt de la TEP au 18FDG.....	35
A. II. 1. b. impact de la TEP au 18FDG dans le bilan initial.....	37
A. II. 1. c. bilan d'une adénopathie cervicale dans primitif connu.....	37
<b>A. II. 2. Surveillance post-thérapeutique et recherche de récurrence.</b>	<b>39</b>
A. II. 2. a. évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique.....	40
A. II. 2. b. évaluation de fin de traitement.....	40
A. II. 2. c. diagnostic de récurrence infra- clinique.....	42
A. II. 2. d. performances de la TEP au 18-FDG dans ces indications.....	44
<b>A. II. 3. Evaluation et indicateur     pronostiques.....</b>	<b>47</b>
<b>A. II. 4. Définition du volume tumoral macroscopique en     radiothérapie.....</b>	<b>48</b>
<b>A. III. Traceurs autres que le 18-FDG : les traceurs de l'hypoxie.....</b>	<b>51</b>
<b>A. IV. La quantification en TEP au 18-FDG</b>	
A. IV. 1. Pré-requis.....	52
<b>A. IV. 2. Le SUV</b>	
A. IV. 2. a. définition.....	53
A. IV. 2. b. avantages et limites.....	53

<b>A. IV. 3. Autres méthodes discutés : l'analyse cinétique simplifiée.....</b>	<b>55</b>
<b>A. IV. 4. Implications cliniques et pratiques</b>	
<i>A. IV. 4. a. rôle du SUV.....</i>	<i>55</i>
<i>A. IV. 4. b. recommandations de l'EORTC 1999.....</i>	<i>57</i>
<i>A. IV. 4. c. recommandations PERCIST 2009.....</i>	<i>59</i>
<b>B. Seconde partie</b>	
<b>Etude : impact de la <i>TEP au 18-FDG</i> dans la prise en charge des cancers ORL au CHU de Lille</b>	
<b>B. I. Introduction.....</b>	<b>61</b>
<b>B. II. Matériels et méthodes</b>	
<b>B. II. 1. Patients.....</b>	<b>62</b>
<b>B. II. 2. Tomographie par émission positon.....</b>	<b>62</b>
<b>B. III. Résultats.....</b>	<b>63</b>
<b>B. III. 1. Groupe bilan d'extension initial.....</b>	<b>63</b>
<b>B. III. 2. Groupe adénopathie cervicale prévalente.....</b>	<b>68</b>
<b>B. III. 3. Groupe suivi post-thérapeutique.....</b>	<b>72</b>
<b>B. III. 4. Groupe mélanome.....</b>	<b>77</b>
<b>B. III. 5. Groupe UCNT.....</b>	<b>78</b>
<b>B. IV. Discussion.....</b>	<b>78</b>
<b>B. IV. 1. Apport de la <i>TEP</i> dans le groupe bilan d'extension initial.....</b>	<b>79</b>
<b>B. IV. 2. Apport de la <i>TEP</i> dans le groupe adénopathie cervicale isolée.....</b>	<b>80</b>
<b>B. IV. 3. Apport de la <i>TEP</i> dans le groupe suivi post-thérapeutique.....</b>	<b>81</b>

<b>B. IV. 4. Apport de la <i>TEP</i> dans le groupe mélanome.....</b>	<b>83</b>
<b>B. IV. 5. Apport de la <i>TEP</i> dans le groupe UCNT.....</b>	<b>83</b>
<b>B. V. Conclusion.....</b>	<b>84</b>
<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>84</b>
<b>Annexe.....</b>	<b>85</b>
<b>Références.....</b>	<b>90</b>
<b>Résumé.....</b>	<b>105</b>

## **A. Première partie**

### **Rôle de la Tomographie d'Emission de Positons en cancérologie Oto-rhino-laryngologique (ORL)**

#### **A. I. Les cancers ORL**

##### **A. I. 1. Epidémiologie et histoire naturelle des cancers ORL**

###### *A. I. 1. a. épidémiologie :*

Les carcinomes des voies aérodigestives supérieures (VADS) ou de la sphère ORL sont grevés d'un pronostic sombre avec une évolution compliquée de récurrence locorégionale à plus de 40% (1), de métastase à distance voire de survenue d'un second cancer. Ils se trouvent au 8<sup>ème</sup> rang mondial en terme de prévalence des cancers et au cinquième rang pour la mortalité par cancer en France (2). Dans deux tiers des cas les récurrences locales et ganglionnaires surviennent au cours des deux premières années après traitement (3). Quand elles sont détectées précocement et qu'elles peuvent être traitées par chirurgie de rattrapage la probabilité de survie sans rechute est de 70% à deux ans, alors qu'elle est de 22% quand la reprise évolutive est révélée à un stade tardif (4). Ainsi avec 20 000 nouveaux cas par an, responsables de 7000 décès chaque année, les cancers de la sphère ORL représentent 8% des cancers survenant en France (127). Leur incidence est en diminution dans le Nord-Pas-de-Calais avec 1500 nouveaux cas par an actuellement. L'histologie prédominante dans 95% des cas est celle des carcinomes épidermoïdes (128).

###### *A. I. 1. b. histoire naturelle :*

Les principaux facteurs de risque des carcinomes d'origine épithéliale sont le tabac et l'alcool dont les effets sont multiplicatifs. Le rôle carcinogène du tabac relève des agents carcinogènes complets (par le benzopyrène), les agents irritatifs (goudron et particules), l'effet thermique direct et l'effet chimique (par le pH de la fumée). Une

consommation tabagique isolée induit des cancers du larynx (et de la cavité buccale chez les fumeurs de pipe). Pour les autres localisations, l'association alcool-tabac est carcinogène, l'alcool agissant comme un solvant du tabac permettant ainsi sa pénétration dans la muqueuse pharyngée. Cette association est aussi un facteur de risque multiplicatif pour les cancers endo-laryngés stricts.

Le tabagisme induit une laryngite chronique touchant tous les étages du larynx (margelle, épiglotte, sus-glote, glotte, sous-glote). Puis de nombreuses étapes précancéreuses sont observées : les laryngites rouges, œdémateuses, myxœdémateuses, les papillomatoses, les leucoplasies planes ou exophytiques. L'extension du cancer du larynx est variable selon son niveau de localisation : tardive pour les localisations glottiques pures, plus précoces pour une atteinte de la margelle laryngée. Le carcinome épidermoïde est une tumeur lymphophile qui métastase aux ganglions cervicaux, au foie, à l'os et aux poumons (129).

D'autres facteurs de risque sont également incriminés : certains facteurs environnementaux comme l'amiante, génétiques tels que la mutation p53 et viraux comme l'HPV sont dans les localisations de la cavité buccale et de l'oropharynx surtout. Ces carcinomes épidermoïdes sont souvent invasifs avec un degré de différenciation variable. L'invasion tumorale peut être végétante, infiltrante ou les deux. Les formes végétantes sont de meilleur pronostic que les formes infiltrantes plus ou moins ulcérées. Ce caractère macroscopique est appréciable en imagerie et guide la thérapeutique. Le pronostic dépend principalement de l'extension ganglionnaire au moment de la prise en charge thérapeutique (130, 131). Ces patients ont des altérations muqueuses diffuses. De ce fait on recherchera des secondes localisations synchrones des VADS. Les lésions métachrones restent le problème de la surveillance après traitement avec un risque de survenue d'une seconde lésion des VADS évalué à 7% par an.

## **A. I. 2. Formes histologiques des cancers ORL**

- Le carcinome épidermoïde représente la forme histologique la plus fréquente. Son développement dans les cavités aériques rend son diagnostic souvent tardif. L'imagerie s'attachera à rechercher les lyses osseuses redoutables dans ces

localisations et également l'extension péri-neurale rétrograde, insidieuse et toutefois essentielle dans la détermination du traitement et pronostic ultérieur (132, 133, 135).

- L'adénocarcinome plus rare, de localisation naso-éthmoïdale prédomine chez les menuisiers. L'imagerie évalue son extension aux régions orbitaires et à la base du crâne par le biais de la lame criblée ; l'extension péri-neurale rétrograde reste possible dans ce type histologique même pour ceux de faible malignité (132, 135).

- Le carcinome adénoïde kystique issu des glandes salivaires accessoires se caractérise surtout par la fréquence de son extension péri-neurale rétrograde (132, 133, 135).

- Le carcinome muco-épidermoïde prédomine au niveau naso-sinusien. Souvent volumineux et agressif, il peut s'accompagner d'une extension péri-neurale rétrograde (135).

- Le mélanome malin beaucoup plus rare se développe surtout dans les fosses nasales et érode l'os avoisinant. Le bilan cherchera à identifier une localisation à distance de ces tumeurs au pronostic redoutable (135).

- Les sarcomes conjonctivo-musculaires tel que le rhabdomyo-sarcome restent exceptionnels et touchent surtout la région orbitaire et les sinus. Il s'agit d'une masse souvent volumineuse et mal limitée (132, 134, 135).

- Les tumeurs neuroendocrines telles que l'esthésioneuroblastome d'évolution lentement progressive sont de rares lésions développées à partir du neuro-épithélium olfactif nasal supérieur. Les carcinomes neuroendocrines peu différenciés ou indifférenciés sont quant à eux des tumeurs agressives exceptionnelles dont le diagnostic reste histologique (132, 135).

- Les lésions tumorales du naso-pharynx sont majoritairement d'origine malignes ce qui rend leur bilan d'extension capital (138). L'histologie prédominante est le carcinome indifférencié du naso-pharynx (UCNT) qui représente 98% des tumeurs du cavum dans les populations d'Asie du Sud-Est, de Chine du Sud, de la région de Hong-Kong et du pourtour méditerranéen, associant des facteurs génétiques, environnementaux et la présence du virus Epstein-Barr (EBV). Les patients présentant un UCNT ont un taux élevé d'anti-EBV (136, 137).



### **A. I. 3. Les cancers épidermoïdes simultanés de la cavité orale et du pharyngo-larynx (COPL)**

Le taux de multiplicité tumorale remet en cause les concepts traditionnels de la prise en charge des carcinomes des VADS dans la mesure où on ne considère plus un carcinome de la cavité orale et du pharyngo-larynx comme une entité localisée mais comme la première manifestation apparente d'une « maladie cancéreuse » plus générale dont d'autres localisations peuvent se développer simultanément ou successivement sur l'ensemble de la muqueuse soumise aux mêmes facteurs de cancérisation. Il en découle la révision du profil d'investigation oncologique pré-thérapeutique, thérapeutique et de la surveillance post-thérapeutique des patients porteurs de cancer ORL (139).

Les tumeurs simultanées font partie du groupe des cancers multiples et ont comme critères :

- Chaque différente tumeur doit être confirmée par une preuve anatomopathologique.
- La possibilité qu'une des deux tumeurs soit la métastase de l'autre doit être exclue.
- Chaque tumeur doit être séparée d'au moins 1,5 cm de muqueuse saine (et sans communication sous-muqueuse).

Les cancers multiples sont classés en trois groupes :

- Les cancers simultanés sont ceux diagnostiqués au même moment que la première tumeur.
- Les cancers synchrones sont ceux diagnostiqués dans les six mois suivant le diagnostic de la première tumeur.
- Les cancers métachrones sont ceux diagnostiqués plus de six mois après la première tumeur.

La fréquence des tumeurs simultanées toutes localisations confondues pour un carcinome épidermoïde de la COPL est de 1 à 16% (5, 6) ; en considérant les tumeurs simultanées localisées à la COPL elle est de 1 à 7,4% (7, 8). Pour les triples localisations la fréquence est de 0,25% à 1,8% (9, 10, 11, 12). Les doubles localisations ont ainsi une fréquence notable et les triples localisations restent exceptionnelles.

Le profil des patients est celui des personnes à risque de carcinome épidermoïde des VADS, c'est à dire un homme après 50 ans alcoolo-tabagique. Le jeune âge du patient serait de plus mauvais pronostic et inciterait à adopter une attitude plus agressive (169). Le sexe féminin serait également un facteur pronostic péjoratif.

Il existe une prédisposition aux cancers simultanés dans toutes les VADS (œsophage et poumon inclus) (170) pour les cancers du voile du palais (incidence de 50%), de la cavité orale (21%) et l'hypo-pharynx (26%).

Il s'agit de découvrir des lésions précoces lors du bilan de la localisation symptomatique pour apporter éventuellement au patient un traitement curatif moins mutilant et un meilleur pronostic vital. La pratique du bilan endoscopique systématique indispensable pour le bilan local et la réalisation de biopsies, permettrait de multiplier par deux la fréquence des doubles localisations (5, 13, 8, 14, 15, 7, 10). La détection de cancers simultanés pourrait ainsi influencer le traitement de la première tumeur et éviter un traitement mutilant et inutile en laissant une deuxième tumeur en place (16).

Le plan thérapeutique dépend de la situation anatomique, du degré d'évolution et de l'état général du patient. La radio-chimiothérapie seule aurait une place majeure dans la prise en charge de cancers simultanés avec l'avantage de ne réaliser qu'une séquence de traitement et de ne pas retarder la prise en charge d'une deuxième ou troisième localisation. La résection extensive de deux tumeurs séparées peut laisser des conséquences fonctionnelle et esthétiques inacceptables. La radiothérapie de deux tumeurs simultanées augmente néanmoins de façon importante le volume de traitement et donc le risque de complications secondaires. Le traitement chirurgical exclusif serait réservé aux petites tumeurs T1 et principalement de la cavité orale qui a l'avantage de préserver le patient d'une radiothérapie, en la réservant à une éventuelle autre localisation tumorale.

Le taux de survie à 5 ans après diagnostic de cancer du larynx est de 60%, il est de 30% pour les cancers de la cavité orale et du pharyngo-larynx (171, 172). Le taux de survie globale est donc d'environ 35% pour les cancers ORL en général. Les cancers simultanés auraient un pronostic un peu plus péjoratif (28% de survie globale à 5ans) en étant toutefois proche du pronostic global des carcinomes épidermoïdes ORL.

Le pronostic des tumeurs simultanées de la COPL semblerait se rapprocher des cancers uniques, notamment pour les tumeurs synchrones lorsqu'elles restent au sein de la COPL (17). Le statut lympho-nodal, *UICC (Union Internationale Contre le*

*Cancer*) et la différenciation histologique resteraient des facteurs pronostiques majeurs comme pour la population avec cancer unique (169). Le body mass index (BMI), de recueil facile au moment du diagnostic, est également un facteur pronostic intéressant montrant une meilleure survie globale des patients en surpoids malgré les possibles comorbidités.

L'apparition de multiples lésions simultanées à différents sites des VADS éloignés l'une de l'autre mais génétiquement liées (18), ainsi que l'exposition chronique de ces zones à des substances cancérigènes et leur effet durable (19, 20) a conduit à la théorie du « champ de cancérisation », défini par quatre aspects :

- Les cancers surviennent dans les régions où il existe de multiples zones de lésions précancéreuses.
- La tumeur est entourée de tissus histologiquement anormaux.
- Ces cancers consistent souvent en de nombreuses lésions indépendantes qui vont parfois fusionner.
- La persistance de tissu anormal après traitement chirurgical peut expliquer les récurrences ou seconde localisation.

Le concept de « champ de cancérisation » distingue 3 situations dont la connaissance pourrait déboucher sur de nouveaux schémas thérapeutiques et d'éventuelles thérapies géniques (139):

- Les tumeurs peuvent avoir la même origine génétique.
- Les tumeurs peuvent partager un spectre d'altérations génétiques dont les éléments les plus anciens sont communs car ces tumeurs se sont développées sur le même champ de muqueuse génétiquement modifié.
- Les tumeurs peuvent avoir une origine complètement indépendante.

Les cancers simultanés de la COPL relativement rares représentent un cancer sur 22 et on constate que (139):

- 4,6% des cancers ORL sont associés à une tumeur simultanée de la COPL.
- Les cancers du sinus piriforme et de la tonsille palatine sont liés à une incidence élevée de multi-focalité tumorale (42% et 30% respectivement des patients atteints).
- La recherche d'une seconde localisation tumorale au sein de la COPL est un temps essentiel dans le bilan initial de la maladie.

- Ce groupe de patients nécessite une évaluation thérapeutique en raison de ses difficultés spécifiques d'autant plus que leur taux de survie est relativement comparable à ceux des cancers uniques (survie spécifique à 5 ans de 34% et survie globale à 5 ans de 28%).
- L'attitude théorique consistant à considérer chaque tumeur isolément serait remise en cause au profit d'une stratégie thérapeutique commune. L'utilisation majoritaire de la radio-chimiothérapie nécessite d'être évaluée et comparée aux autres stratégies thérapeutiques classiques. Est-ce que d'autres modalités thérapeutiques telles que la chimiothérapie d'induction, notamment pour les tumeurs localement évoluées pourrait sélectionner des patients radio-chimiosensibles ? La concertation pluridisciplinaire est ici primordiale.

De plus, si les formes localisées peuvent être contrôlées à long terme dans deux tiers des cas par la chirurgie et/ou radiothérapie, les formes localement évoluées ne sont accessible à une guérison que dans un tiers des cas après l'association d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie. Ainsi l'optimisation des protocoles de chimiothérapie existants et le développement de thérapeutiques nouvelles comme les thérapies ciblées, restent un objectif important dans l'espoir d'améliorer les résultats des traitements des cancers de la cavité buccale localement évolués et métastatiques.

## **A. I. 4. Traitements des cancers ORL**

### **A. I. 4. 1. Chimiothérapies et médicaments**

La prise en charge repose sur le type histologique et le stade d'extension de la tumeur. En dehors des carcinomes épidermoïdes il s'agit plus rarement d'adénocarcinomes, lymphomes, mélanomes et sarcomes des tissus mous ou osseux. Si la chirurgie et la radiothérapie sont les traitements de référence des formes localisées (T1 et T2), les tumeurs localement évoluées (T3 et T4), récidivantes et métastatiques relèvent le plus souvent d'une chimiothérapie associée à la radiothérapie. Les décisions thérapeutiques sont prises en réunion de concertation pluridisciplinaire où sont prises en comptes l'état général du patient et ses comorbidités notamment cardio-respiratoires fréquentes afin d'évaluer les

risques de toxicités potentiellement fatales. Ainsi la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie est le traitement de référence des lésions étendues inopérables ainsi que des tumeurs opérables compliquées d'envahissement ganglionnaire (21).

*A. I. 4. 1. a. chimiothérapie des carcinomes épidermoïdes localement évolués :*

Les récurrences locales représentent pour ces cancers la principale cause d'échec thérapeutique (60%), devant l'évolution métastatique (30%) et la survenue de nouveaux cancers primitifs (22). Ainsi deux stratégies thérapeutiques ont été développées :

- l'association concomitante de la chimiothérapie à la radiothérapie qui a prouvé un bénéfice en survie,
- le traitement néo-adjuvant qui peine à s'imposer en dehors des stratégies de préservation d'organe.

Le concept de coopération spatiale de la chimio-radiothérapie où la radiothérapie agit sur la maladie locorégionale, la chimiothérapie sur la maladie métastatique et locale en interaction avec la radiothérapie s'intègre dans une coopération temporelle permettant d'augmenter l'intensité de dose, d'accélérer le traitement et ainsi de lutter contre les phénomènes de repopulation cellulaire (140). Leur utilisation concomitante permettrait la prévention de l'émergence de clones résistants. La chimiothérapie en réduisant la masse tumorale, améliore la perfusion tumorale et donc l'oxygénation des cellules néoplasiques, et majore ainsi leur radiosensibilité. La combinaison la plus utilisée est celle du cisplatine avec le 5-fluoro-uracile en perfusion continue de  $j_1$  à  $j_5$  (23). La majoration de la toxicité muqueuse aiguë et de la fibrose cervicale nécessite des soins de support et une nutrition entérale associés. La méta-analyse de *Pignon et al.* (24) rapporte un gain de survie avec la chimio-radiothérapie concomitante pour les tumeurs inopérables de 8% globalement à cinq ans différente selon l'âge du patient avec une amélioration de 12% à cinq ans pour les moins de cinquante ans, 9% entre 51 et 60 ans et un bénéfice non significatif après 60 ans en raison de la radio-chimio-toxicité. En cas de tumeur de stade III et IV opérable le risque de récurrence locale, régionale ou à distance est fonction de la qualité de la résection, du nombre de ganglions lymphatiques atteints et de l'existence d'une rupture capsulaire. Dans l'essai de *l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)* (25), après chirurgie première à visée curative, la chimiothérapie concomitante a permis une augmentation significative du taux de

survie sans récurrence locorégionale (31% contre 18% à cinq ans) et de survie globale (53% contre 40% à cinq ans). La chimiothérapie concomitante améliore significativement la probabilité de survie sans récurrence et de survie globale, au prix d'une majoration de la toxicité. Elle doit donc être administrée sous réserve de l'état général du patient et de son âge, dans les formes tumorales localement évoluées inopérables. En situation post-opératoire, elle peut-être recommandée pour les lésions classées pT3-pT4 ou avec envahissement ganglionnaire et/ou rupture capsulaire. Les données de la littérature suggèrent d'utiliser le cisplatine seul ou en association au 5-fluoro-uracile. Pour ce qui est de la chimiothérapie d'induction les protocoles à venir comprennent une association de cisplatine, 5-fluoro-uracile et d'une taxane (26) (classification TNM en annexe).

Les cancers laryngés diagnostiqués à un stade précoce (T1 ou T2, sans atteinte ganglionnaire ni métastatique) et accessibles à des techniques chirurgicales modernes de laryngectomies partielles ou de radiothérapie ont des résultats fonctionnels souvent satisfaisants. Pour les cancers laryngés localement évolués avec extension aux structures supra-glottiques, la laryngectomie totale longtemps considérée comme un standard a, de par sa morbidité péri-opératoire et son retentissement fonctionnel et social, incitée à évaluer la stratégie de préservation d'organe et de survie. En dehors des cas d'infiltration cartilagineuse majeure ou d'atteinte de la base de langue, la chimio-radiothérapie concomitante s'avère être le traitement standard de préservation laryngée pour les patients atteints de carcinomes de stade III ou IV (T2, T3 et T4 de volume tumoral modéré) pour lesquels la seule option chirurgicale était une laryngectomie totale. Ainsi les protocoles de préservation laryngée sont une alternative à la laryngectomie totale en cas de cancer laryngé ou hypo-pharyngé de stade III ou IV sans atteinte cartilagineuse majeure. La chimio-radiothérapie a montré une supériorité sur l'irradiation exclusive ou sur le schéma séquentiel. En pratique, le recours à une chimiothérapie d'induction permet une meilleure sélection des patients dont la tumeur a répondu et qui sont candidats à une chimio-radiothérapie concomitante. Mais en cas de réponse clinique inférieure à 50%, l'indication de laryngectomie totale de rattrapage doit faire partie intégrante de cette stratégie de préservation laryngée.

Aussi pour une meilleure sélection des candidats à une chimiothérapie d'induction, les facteurs prédictifs pour la toxicité de la chimiothérapie doivent être pris en compte et comprennent : l'importance de la dénutrition, la présence d'un syndrome

inflammatoire et une immunodépression. Les comorbidités fréquentes chez ces patients vulnérables exposés au tabac doivent être analysés notamment au niveau cardio-vasculaire et respiratoire telles que : les coronaropathies silencieuses, les sténoses carotidiennes asymptomatiques, les anévrismes de l'aorte abdominale méconnus, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives négligées ...

D'un point de vue génotypique l'oncogène *p53* constituerait un facteur prédictif efficace pour la réponse tumorale à la chimiothérapie néo-adjuvante et à l'évolution. Il y aurait en effet un lien entre la mutation de *p53* et la résistance à une chimiothérapie d'induction (27).

#### *A. I. 4. 1. b. chimiothérapie des récidives locorégionales et des formes métastatiques :*

Pour les récidives locorégionales et les formes métastatiques, la chimiothérapie est le traitement de référence avec comme standard l'association du cisplatine avec le 5-fluoro-uracile. Ayant un impact modeste sur la survie, l'objectif principal de ces traitements palliatifs est le contrôle local des symptômes tels que la douleur, la dyspnée et les troubles de la déglutition afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

#### *A. I. 4. 1. c. place des thérapeutiques moléculaires ciblées :*

Les thérapeutiques moléculaires ciblées sont des traitements dirigés contre des cibles moléculaires jouant un rôle dans la prolifération tumorale. La cible majeure en oncologie ORL est le récepteur membranaire de l'EGF et son domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase. Les molécules capables de l'inhiber sont le cetuximab, anticorps monoclonal dirigé contre son domaine extracellulaire, particulièrement indiqué en cas de contre indication au cisplatine ; et les inhibiteurs du domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase tels que le géfitinib et l'erlotinib. Leurs effets indésirables sont représentés par des rashes cutanés acnéiformes réversibles et des troubles digestifs modérés.

#### **A. I. 4. 2. Place des traitements chirurgicaux conservateurs**

L'ablation totale du larynx n'est pas toujours nécessaire, c'est ainsi que des techniques chirurgicales permettant une préservation des fonctions phonatoires, respiratoires et de déglutition ont été développées (28).

Il s'agit de la crico-hyoïdoépiglottopexie (CHEP) (29) et de la crico-hyoïdopexie (CHP) (30) (31) principalement. L'ablation concerne le cartilage thyroïde, les vestibules, les cordes vocales, l'espace para-glottique, l'épiglotte et la loge pré-épiglottique pour la crico-hyoïdopexie ; et pour la crico-hyoïdo-épiglottopexie la partie inférieure de l'épiglotte et de la loge pré-épiglottique. Dans les deux cas un cartilage aryénoïde doit être préservé et l'extension tumorale sous-glottique en est une contre-indication.

Ainsi la crico-hyoïdopexie est une bonne indication des tumeurs de la face laryngée de l'épiglotte, qu'il y ait ou non une extension à la commissure antérieure. Le taux de contrôle local pour cette intervention est de 90 à 95% et le taux de survie à cinq ans de 70 à 85% (141). La crico-hyoïdoépiglottopexie est indiquée pour les tumeurs naissant de la commissure antérieure, s'étendant au cartilage thyroïde, aux cordes vocales et à un cartilage aryénoïde. Son taux de contrôle local est de 90 à 95% avec un taux de survie à 5 ans de 75-90% (32).

Les résultats fonctionnels de ces chirurgies subtotaux conservant une partie du larynx sont très satisfaisants notamment chez le sujet jeune, sans radiothérapie post-opératoire.

Les suites opératoires des crico-hyoïdopexies particulièrement sont plus longues qu'après chirurgie radicale. La décanulation doit être la plus précoce possible et l'alimentation par sonde naso-gastrique est régulièrement gardée 4 à 6 semaines. La non-reprise de la déglutition peut conduire dans 5 à 15% des cas à une totalisation ou à une gastrostomie définitive. Les pneumopathies de déglutition favorisées par les reflux gastro-oesophagiens ont une fréquence de 15% et nécessitent parfois une totalisation de la laryngectomie. La qualité de la voix est en général acceptable.

Pour les cancers localement évolués de l'hypo-pharynx, une chirurgie fonctionnelle conservatrice est plus délicate, il s'agit de l'hémi-laryngo-pharyngectomie ou la pharyngectomie partielle (33). Le contrôle local est bon avec un taux de survie à cinq ans de 45%. La laryngectomie « presque totale » (34), utilisant un shunt phonatoire est quant à elle une option moins souvent utilisée.

Ainsi les chirurgies conservatrices permettent une fonction satisfaisante avec des séquelles esthétiques modérées. Elles s'adressent toutefois à des patients sélectionnés par l'extension tumorale, l'état physique et psychologique.



## A. I. 5. Aspects post-thérapeutiques

La laryngectomie partielle a pour but d'obtenir une résection tumorale complète tout en préservant les fonctions de respiration, protection de la voie respiratoire lors de la déglutition et de phonation du larynx. La préservation du cartilage cricoïde et d'au moins un des cartilages aryénoïde sont nécessaires à une chirurgie partielle du larynx pour garder la fonction de phonation. Les cornes inférieures du cartilage thyroïde sont fréquemment épargnées afin de ne pas léser le nerf laryngé inférieur qui assure l'innervation motrice du muscle crico-aryénoïdien (143, 144). Ainsi les plans de coupes à étudier pour objectiver les remaniements anatomiques après laryngectomie partielle sont les coupes transversales passant par l'os hyoïde, le bord supérieur du cartilage cricoïde et le plan des cartilages aryénoïdes puis la coupe sagittale médiane (142).

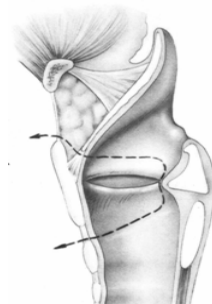
### *A. I. 5. a. à l'étage glottique :*

- La cordectomie au laser avec un taux de contrôle local de 95% est indiquée pour les cancers T1a du pli vocal limité au tiers moyen sans extension à la commissure antérieure ni au cartilage aryénoïde. En cas de cordectomie trans-musculaire il existe une asymétrie du plan vocal sur la TDM, et une condensation du cartilage thyroïde en regard de la zone traitée peut être observée.
- La laryngectomie fronto-latérale est indiquée pour les tumeurs des deux tiers antérieurs du pli vocal sans envahissement de la commissure antérieure, du ventricule et pli vocal (143). L'exérèse comprend la partie médiane et antérieure du cartilage thyroïde, le pli vocal atteint dans sa totalité, le tiers antérieurs du pli vocal controlatéral, la commissure antérieure et l'apophyse vocale du cartilage aryénoïde du côté atteint. A noter qu'il se constitue souvent une synéchie en regard de la commissure antérieure ou de la sous-glotté qu'il peut être difficile à discerner d'une récurrence tumorale et nécessite une confrontation aux données cliniques avec éventuellement une biopsie.
- La laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie (ou intervention de Tucker) concerne les cancers glottiques unilatéraux mobiles atteignant la commissure antérieure ainsi que les cancers glottiques bilatéraux superficiels. Elle consiste à réséquer l'angle antérieur du cartilage thyroïde, le pli vocal du côté atteint,

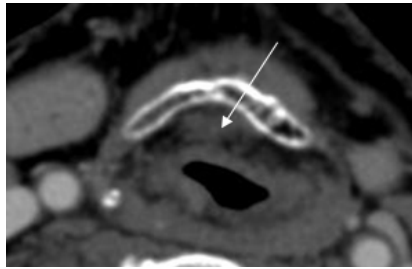
les deux tiers antérieur du pli vocal controlatéral, le pli vestibulaire et une partie ou la totalité du cartilage aryténoïde du côté atteint. Cette technique se différencie par l'importance de la résection du pli vocal controlatéral et du cartilage thyroïde. Sur la coupe transverse tomодensitométrique (TDM) la résection du cartilage thyroïde est plus étendue qu'en cas de laryngectomie fronto-latérale intéressant l'angle antérieur et les parties antérolatérales. Dans cette intervention le pied de l'épiglotte est abaissé pour être suturé en bas au bord supérieur du cricoïde et latéralement aux ailes thyroïdiennes restantes.

- La laryngectomie horizontale avec crico-hyoïdo-épiglottopexie (CHEP) est indiquée pour les cancers glottiques étendus à tout le pli vocal, avec diminution de sa mobilité, sans fixation du cartilage aryténoïde et avec une sous-glottite libre sans extension au bord supérieur du cricoïde. L'exérèse comprend le cartilage thyroïde en partie, la partie infra-hyoïdienne de l'épiglotte, l'espace para-glottique, les deux plis vocaux, les deux plis vestibulaires et le cartilage aryténoïde du côté atteint. La loge pré-épiglottique est laissée en place ainsi que les cornes inférieures du cartilage thyroïde pour ne pas léser le nerf laryngé inférieur (144, 145, 146). Sur la TDM on constate l'absence de plis vocaux et l'importance de la résection du cartilage thyroïde où seule la partie postérieure est laissée en place. Sur la coupe passant par l'os hyoïde, on constate que la loge pré-épiglottique et la portion sus-hyoïdienne de l'épiglotte sont laissées en place en cas de CHEP alors qu'elles sont réséquées en cas de crico-hyoïdopexie (CHP), aussi on constate une partie de l'épiglotte laissée en place en cas de CHEP. Sur les coupes TDM passant par le bord supérieur du cricoïde, il faut toujours s'assurer de l'absence d'épaississement muqueux en regard du cartilage cricoïde.

CHEP (142)



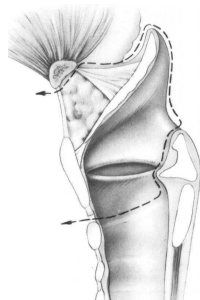
### Coupe transversale inférieure normale (142)



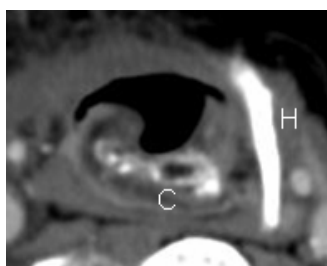
#### A. I. 5. b. à l'étage sus-glottique :

- La laryngectomie horizontale avec CHP est indiquée pour les tumeurs sus-glottiques avec atteinte de la glotte, du ventricule, de la commissure antérieure ou de la loge pré-épiglottique uniquement dans sa moitié inférieure. L'exérèse comprend en monobloc le cartilage thyroïde, l'épiglotte, la loge pré-épiglottique, les deux plis vocaux, les deux plis vestibulaires et un cartilage aryénoïde. Sont donc laissés en place le cricoïde, un ou deux cartilages aryénoïdes, l'os hyoïde et les cornes inférieures du cartilage thyroïde. La coupe TDM passant par l'os hyoïde montre l'absence de visualisation de la loge pré-épiglottique et de l'épiglotte contrairement à la CHEP ; on visualise en arrière de l'os hyoïde à la place de l'épiglotte et de la vallécule un tissu correspondant à la base de langue et du fait de la pexie on visualise aussi les cartilages aryénoïdes, le cartilage cricoïde et l'os hyoïde (142).

#### CHP (142)



Os hyoïde et cricoïde visualisés sur une même coupe (142)

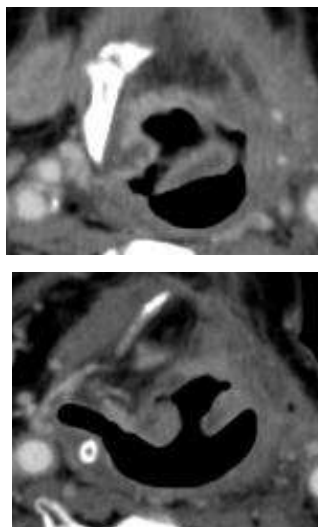


- La laryngectomie horizontale sus-glottique est indiquée pour les tumeurs de la face laryngée de l'épiglotte ou du complexe pied de l'épiglotte - pli vestibulaire ou complexe pied – bande. Elle consiste à réséquer le tiers supérieur du cartilage thyroïde, la loge pré-épiglottique, l'épiglotte, les replis ary-épiglottiques et le pli vestibulaire. La coupe passant par l'os hyoïde montre l'absence d'épiglotte et de la loge pré-épiglottique, ainsi que de l'os hyoïde. Selon le degré d'extension, l'exérèse est élargie à la base de langue ou au sinus piriforme (142).

*A. I. 5. c. l'hémi-pharyngo-laryngectomie :*

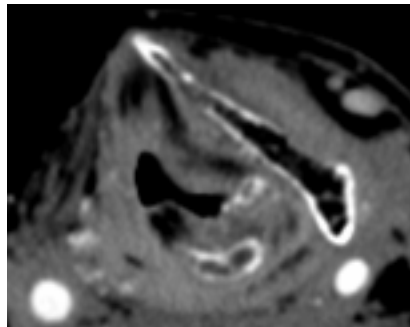
- L'hémi-pharyngo-laryngectomie sus-glottique est une intervention fréquente indiquée pour les tumeurs situées sur l'angle antérieur du sinus piriforme, le carrefour des trois replis et la margelle laryngée latérale et antérieure. Elle réalise l'exérèse d'un hémi-pharynx et d'un hémi-larynx avec le pli vestibulaire, la moitié de l'épiglotte, le carrefour des trois replis, la moitié postérieure du cartilage thyroïde et la moitié de l'os hyoïde. Le plan glottique est conservé à la différence de l'hémi-pharyngo-laryngectomie sus-cricoïdienne. Sur la coupe TDM axiale passant par l'os hyoïde la moitié latérale de la lésion de l'épiglotte, de la loge pré-épiglottique et de l'os hyoïde sont absents ; sur la coupe passant par le carrefour des trois replis, la région des trois replis homolatérale à la lésion est absente. Cette intervention conserve le plan glottique à la différence de l'hémi-pharyngo-laryngectomie sus-cricoïdienne (142).

Exérèse d'un hémi-pharynx et d'un hémi-larynx (142).

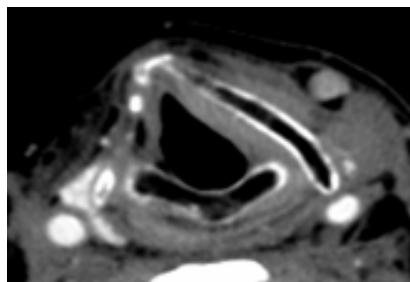


- L'hémi-pharyngo-laryngectomie sus-cricoïdienne de réalisation moins fréquente s'adresse aux tumeurs de la margelle latérale ou postérieure, les parois médiales ou latérales et l'angle antérieur du sinus piriforme membraneux. Les limites de section sont en haut la vallécule homolatérale, en bas le bord supérieur du cartilage cricoïde et le fond du sinus piriforme, en dehors la paroi pharyngée latérale et en dedans le cartilage thyroïde, l'épiglotte, la loge pré-épiglottique et la commissure postérieure. L'exérèse comporte donc la totalité du sinus piriforme, de la margelle laryngée homolatérale, l'hémi-glotte et l'hémilarynx sus-cricoïdien homolatéral à la lésion. Une néo-glotte est reconstruite entre la paroi hypopharyngée et le pli vocal restant. Le plan de coupe TDM passant par les plis vocaux met en évidence une asymétrie de l'étage glottique. Il est possible d'observer une hypertrophie compensatrice du pli vocal controlatéral restant qu'il faut alors confronter aux données de l'examen clinique avec éventuelle biopsie. Le plan passant par l'os hyoïde montre la résection de la moitié de l'os hyoïde et de l'épiglotte du côté lésionnel (142).

Asymétrie du plan glottique (142).



Hypertrophie compensatrice du pli vocal controlatéral (142).



#### *A. I. 5. d. la laryngectomie totale :*

Cette intervention est indiquée pour les carcinomes laryngés à extension cartilagineuse et/ou sous-glottique avec atteinte du cricoïde. Elle est largement indiquée en cas d'échec de la radiothérapie ou de récurrence après laryngectomie partielle. L'exérèse comprend l'épiglotte, les replis aryépiglottiques, les plis vocaux, les plis vestibulaires, l'étage sous-glottique ainsi que l'os hyoïde, le cartilage thyroïde, les cartilages aryénoïdes et le cricoïde. Le néopharynx reconstruit est constitué de muqueuse hypo-pharyngée et de la musculature constrictrice pharyngée inférieure et s'étend de la base de langue jusqu'à l'œsophage cervical. Cette intervention implique une trachéostomie définitive dont l'aspect fin et régulier des parois est à surveiller (142).

#### *A. I. 5. e. la pharyngo-laryngectomie :*

Correspond à des chirurgies mutilantes nécessitant la mise en place d'une trachéostomie définitive, l'os hyoïde est reséqué systématiquement.

- La pharyngo-laryngectomie totale associant une laryngectomie totale à une pharyngectomie partielle est indiquée dans les lésions du sinus piriforme n'atteignant pas la bouche de l'œsophage ainsi que dans les lésions laryngées infiltrant le mur pharyngo-laryngé et l'angle antérieur du sinus piriforme (142).

- La pharyngo-laryngectomie totale circulaire rare, réalise l'ablation totale du larynx et de l'hypopharynx. Elle est indiquée dans les lésions de l'hypopharynx atteignant largement la paroi postérieure ainsi que dans les lésions rétro-cricoïdiennes étendues aux deux sinus piriformes. Le rétablissement de la continuité digestive fait appel soit aux lambeaux libres micro-anastomosés (jéjunum, anté-brachial ou musculo-cutané de grand pectoral) ou aux ascensions digestives (estomac tubulisé) (142).

#### *A. I. 5. f. les curages cervicaux :*

Ils sont classés en deux catégories (142) :

- Le curage radical est indiqué lorsque les ganglions cervicaux sont envahis lors du bilan initial et correspond à l'exérèse des ganglions de niveau I à V (IA : sous-mental, IB : sub-mandibulaire, II : jugulaire interne supérieur, III : jugulaire interne moyen, IV : jugulaire interne inférieur, V : spinal accessoire ou triangle postérieur du cou) avec sacrifice du nerf XI, du muscle sterno-cléido-mastoïdien, de la veine jugulaire interne

et de la glande sous-mandibulaire homolatérale à la lésion. Le curage radical modifié ou fonctionnel préserve le nerf XI et/ou le muscle sterno-cléido-mastoïdien et/ou la veine jugulaire interne.

- Le curage cervical sélectif correspond à une résection sélective ; pour les tumeurs du larynx et de l'hypo-pharynx les groupes II, III et IV sont réséqués.

#### *A. I. 6. g. après radiothérapie :*

Les modifications cartilagineuses doivent être confrontées à l'imagerie initiale, l'apparition ou majoration d'une sclérose cartilagineuse est de mauvais pronostic et doit faire suspecter une récurrence tumorale même en l'absence de masse associée. Les complications induites par la radiothérapie sont de trois types : la nécrose, la chondro-nécrose et l'athérome notamment carotidien (142).

- La nécrose intéresse la muqueuse puis les tissus profonds et s'accompagne souvent d'une surinfection ;

- La chondro-nécrose intéresse le plus souvent le cartilage thyroïde, plus rarement les cartilages aryénoïdes et le cricoïde (147, 148), l'imagerie donne un aspect fragmentaire, ou une infiltration des structures péri-cartilagineuses voire une collection. Toute nécrose tissulaire ou cartilagineuse doit faire suspecter une récurrence tumorale.

Pour ce qui est de la masse tumorale il existe trois catégories :

- Les patients avec réduction de moins de 50% ou l'absence de réduction de la masse tumorale correspondant à un échec du traitement.

- Les patients présentant une réduction quasi complète du volume tumoral faisant présager une bonne réponse thérapeutique.

- Les patients avec une réduction partielle du volume tumoral faisant suspecter la persistance d'une lésion tumorale.

La différenciation entre récurrence tumorale et nécrose post-radique peut être difficile en TDM, dans ce cas la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* réalisée en dehors de la phase inflammatoire a une valeur prédictive négative très élevée quant à la récurrence tumorale en cas de négativité de l'examen (149).

## A. II. Indications de la TEP en oncologie ORL

La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG fait partie du bilan initial des cancers de stade III et IV et devrait être réalisée chaque fois qu'une dissémination à distance ou que la présence d'un second cancer est suspectée pouvant faire contre indiquer un geste chirurgical lourd, ainsi qu'en cas de négativité du bilan conventionnel devant une adénopathie métastatique isolée. Dans le suivi thérapeutique un délai de 3 à 4 mois après la fin du traitement doit être respecté afin de limiter les faux positifs liés à l'inflammation et d'optimiser ainsi sa valeur pronostique. Enfin elle semble très prometteuse dans la détermination des volumes cibles en radiothérapie (35).

### A. II. 1. Bilan d'extension initial

#### A. II. 1. a. intérêt de la TEP au $^{18}\text{F}$ -FDG :

Dans le bilan initial l'intérêt de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG est limité par sa sensibilité quasi-équivalente à celle de l'imagerie anatomique (36, 37, 38) et sa spécificité altérée par la fixation des lésions inflammatoires ou des tumeurs bénignes. Elle ne permet pas de s'affranchir de la biopsie et de l'imagerie conventionnelle et précise cependant les rapports anatomiques de la tumeur avec les structures avoisinantes ainsi que l'infiltration tumorale.

Son intérêt est indéniable dans la détermination des atteintes ganglionnaires locorégionales (38, 39). Dans le dépistage des adénopathies rétro-pharyngées, premier relais de la chaîne ganglionnaire dans 5 % des cas (40) elle doit être confrontée aux résultats de l'imagerie morphologique (IM), notamment IRM, (41) car elle en améliore les performances (42, 43).

Les faux positifs sont liés aux phénomènes inflammatoires et/ou infectieux et les faux négatifs sont moins corrélés à la taille de l'adénopathie qu'à celle de l'envahissement métastatique où les micro-métastases ganglionnaires ne peuvent être décelées (38, 44). De larges zones de nécrose acellulaire ou la proximité de la tumeur primitive sont également source de faux négatifs. Il faut alors tenir compte du contexte clinique et de la probabilité d'extension ganglionnaire ; celle-ci est présente dans 60 à 80 % des cas de cancers naso-pharyngés, et sa probabilité croît avec la taille de la

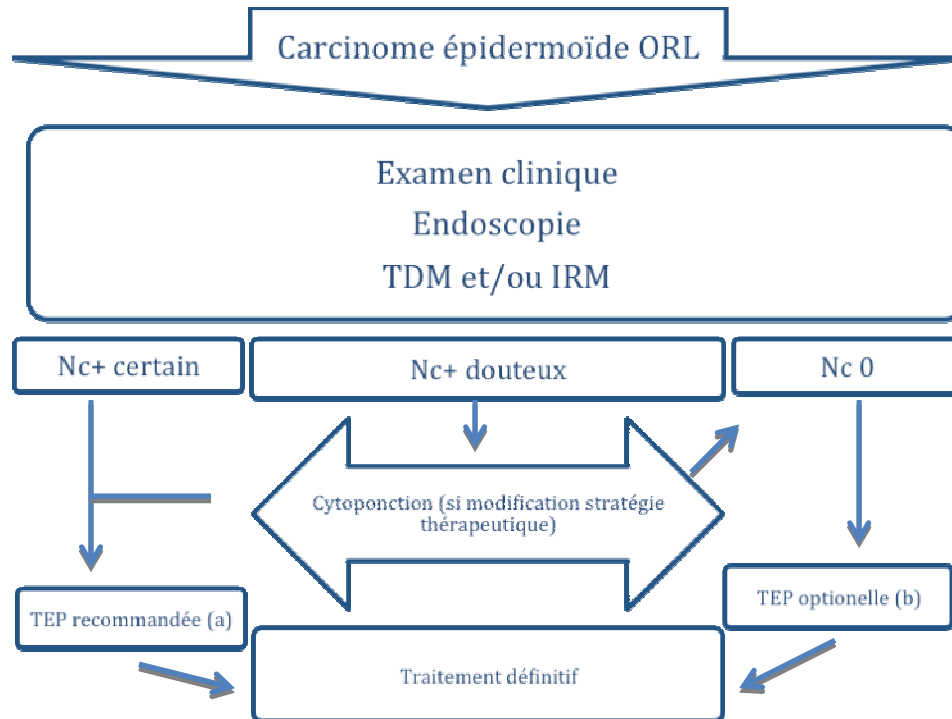


tumeur. Elle est moindre dans les tumeurs du plan glottique (peu lymphophiles) et les tumeurs de petite taille où l'atteinte est de type micro-métastatique.

La place de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est majeure dans le dépistage de localisations à distance (notamment pour les tumeurs N3-N4 et les cancers du rhinopharynx) ou d'un second cancer (lésions pulmonaires centimétriques (38) pouvant contre-indiquer une chirurgie lourde. Ses performances sont améliorées par sa confrontation avec l'IM (41).

Ainsi la détermination de l'extension locale (T) lors du bilan d'extension initiale revient à l'imagerie morphologique alors que pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est supérieure (45, 46). En effet par des critères de malignité différents, la *TEP* et l'imagerie morphologique présentent des performances différentes.

Ci-dessous un arbre décisionnel présentant la place de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans le bilan d'extension initial des carcinomes épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) proposé par G. Bonardel et al (150).



*TEP recommandée (a)* : dans les stades avancés avant décision thérapeutique essentiellement pour amélioration de la détermination du statut et de l'extension ganglionnaire et découverte de métastases ou second cancer méconnus par le bilan conventionnel. *TEP optionnelle (b)* : en cas de traitement non chirurgical pour évaluation de la réponse au traitement (151).

Cependant, malgré les bonnes performances de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans le bilan d'extension ganglionnaire, même en cas de N0, l'évidemment sélectif ne peut-être évité à l'heure actuelle. C'est ici que la technique du ganglion sentinelle prend toute sa valeur, où un consensus pourrait être obtenu pour l'appliquer chez les patients ayant une *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* négative.

Les métastases à distances sont découvertes par la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* chez 10% des patients présentant un stade avancé (36, 45, 47, 39, 48, 49) et son intérêt est certain pour la recherche dans le même temps d'une lésion maligne synchrone, présente dans 15 à 20% des cas, partageant les mêmes facteurs de risques (50, 51).

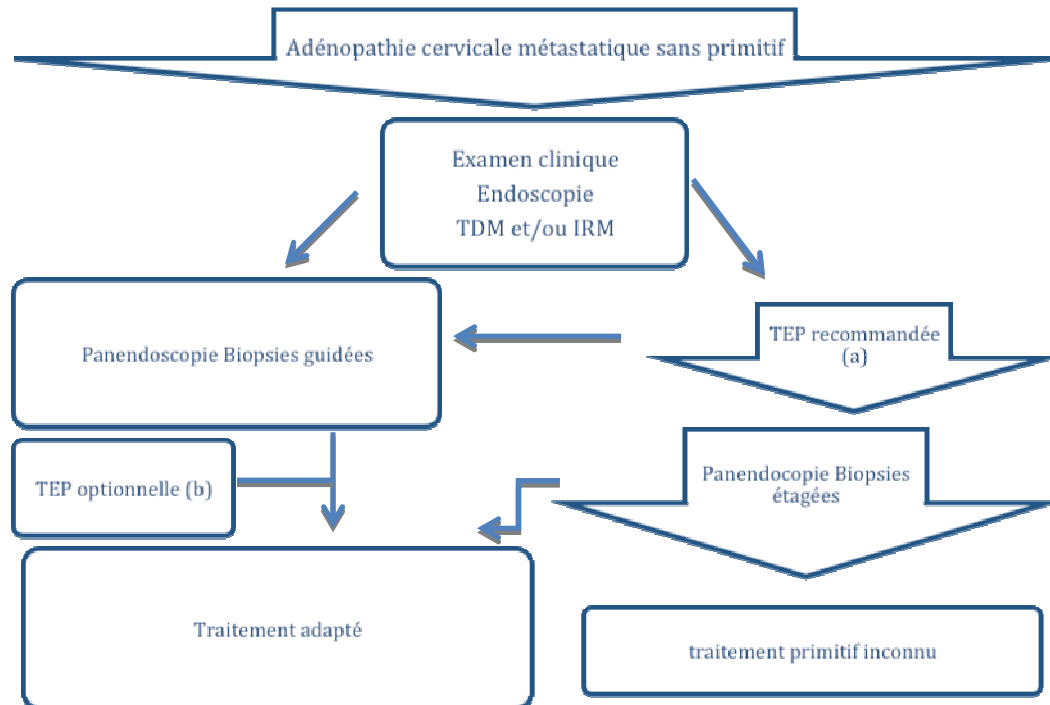
*A. II. 1. b. impact de la TEP au <sup>18</sup>F-FDG dans le bilan initial :*

L'impact de la TEP au <sup>18</sup>F-FDG lors du bilan d'extension initial est évalué à 31% dans la recherche de primitif d'une adénopathie prévalente, 8% des tumeurs synchrones et 15% de métastases à distance (52). Ou encore un impact de 56% en considérant les biopsies guidées, les biopsies annulées pour l'absence de fixation et les changements thérapeutiques (53). Cet impact thérapeutique est également observé dans le bilan des tumeurs malignes des glandes salivaires, bien que les types histologiques y soient plus variés (carcinomes épidermoïdes, adénocarcinomes, carcinomes muco-épidermoïdes, carcinomes adénoïdes kystiques, lymphomes de Malt) (54, 55).

*A. II. 1. c. bilan d'une adénopathie cervicale sans primitif connu :*

Les adénopathies prévalentes sans primitif connu représentent 2 à 9% des cancers ORL. Il s'agit d'une affection d'emblée métastatique pour laquelle les possibilités thérapeutiques et le pronostic vital dépendent directement de l'identification de la lésion primitive. Pratiquée après les autres techniques d'imagerie conventionnelle la TEP au <sup>18</sup>F-FDG permet d'identifier la lésion primitive dans 31% des cas (56, 55).

Ci-dessous un arbre décisionnel montrant la place de la *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  dans le bilan des carcinomes épidermoïdes de primitif inconnu révélés par une adénopathie prévalente proposé par G. Bonardel et al. (150).



*TEP recommandée (a)* : pour dépistage de la lésion primitive. *TEP optionnelle (b)* : dans le cadre du bilan d'extension initial (151).

Avec un pourcentage de tumeurs primitives méconnues après exploration traditionnelle allant de 3 à 7% (57), la sensibilité de la *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  est ici meilleure que l'IM. En effet les modifications métaboliques induites par la prolifération tumorale sont plus précoces que les remaniements anatomiques, la *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  peut ainsi détecter des lésions dont la taille est inférieure à la résolution spatiale de l'IM si elles sont hyper-métaboliques (58). Il en découle de savoir repérer les faux positifs qui comprennent :

- les sites de fixation physiologique tels que le tissu lymphoïde de la sphère ORL ou anneau de Waldeyer.
- les fixations musculaires induites par les patients qui mâchent, parlent ou déglutissent avant et après l'injection de  $^{18}\text{F-FDG}$ .
- les gestes biopsiques entraînant des réactions inflammatoires gênantes aussi bien en *TEP* qu'en IM.

Enfin la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est utile en cas de négativité des autres examens. Si elle est positive elle impose des biopsies en raison du fort taux de faux positifs. Les tumeurs concomitantes situées en dehors de la sphère ORL sont de l'ordre de 10% (poumon, œsophage ...).

## **A. II. 2. Surveillance post-thérapeutique et recherche de récurrence**

En oncologie ORL, les lésions épidermoïdes présentent un hyper-métabolisme intense à la différence de certaines lésions des glandes salivaires ou des lymphomes de bas grade. Alors que près de 80% des stades précoces sont curables, la moitié des patients sont malheureusement découverts à un stade avancé au moment du diagnostic. La TDM et l'IRM sont devenues très performantes pour la description de la structure anatomique des lésions cancéreuses primitives et de leurs rapports avec les structures avoisinantes. Ces données sont fondamentales pour une approche chirurgicale carcinologiquement satisfaisante car elles renseignent sur les conditions d'exérèse optimale de la lésion. Elles le sont également en vue d'un traitement par radiothérapie car elles permettent de définir le volume cible et d'effectuer les calculs dosimétriques afin de prévoir et de minimiser les effets sur les structures normales adjacentes. Les limites de ces techniques morphologiques sont dans la caractérisation de la nature des lésions décrites. Les lésions malignes n'ont pas de densité particulière en scanner ou de signal spécifique en IRM même avec injection intraveineuse de produit de contraste. La malignité d'une lésion ne peut donc être affirmée que par son augmentation de volume au cours du temps. Il en est de même pour les ganglions. La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* représente ainsi une technique d'imagerie alternative fondée sur les caractéristiques biochimiques et moléculaires des cellules tumorales. La *TEP* n'est pas indiquée pour le diagnostic positif des cancers ORL. Cependant, en cas de lésion suspecte cliniquement ou radiologiquement et dont les biopsies sont négatives, la *TEP* permet outre le diagnostic de malignité d'orienter un geste de biopsie. Dans la prise en charge thérapeutique, l'apport de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est à étudier dans les tumeurs traitées par radio-chimiothérapie (tumeur avec extension locorégionale inopérable ou option de préservation d'organe).

*A. II. 2. a. évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique :*

L'évaluation de l'efficacité thérapeutique considérée dès les premières cures de chimiothérapie permet, par la détection des répondeurs et non répondeurs, d'éviter un traitement lourd et d'orienter vers une thérapie plus ciblée. De plus l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique aurait une valeur pronostique (59) : la diminution du degré de captation du *FDG* serait corrélée au pourcentage de rémissions précoces, avec toutefois des variations de réponse entre les différentes tumeurs chez un même patient, soulignant la notion d'hétérogénéité tumorale. Toutefois, pour une meilleure précision diagnostique, le contrôle nécessite d'être réalisé au moins deux semaines après la fin du cycle de chimiothérapie (60).

Dans les cas où un traitement non chirurgical est choisi en première intention, associant la triade 5-fluorouracile (5FU)-cisplatine-docétaxel et la radiothérapie avec modulation d'intensité la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est particulièrement utile pour évaluer l'efficacité de la réponse au traitement (61, 62). L'information métabolique est encore une fois plus précoce que celle retrouvée en IM sans oublier que l'effet d'une chimiothérapie sur les lésions malignes entraîne un phénomène de sidération cellulaire transitoire qui impose de respecter le délai de 2 à 3 semaines après la fin d'une cure avant la réalisation de l'examen pour ne pas sous-estimer la fixation réelle des cellules tumorales (61).

*A. II. 2. b. évaluation de fin de traitement :*

La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est utile après la fin du traitement par chimio-radiothérapie pour détecter la viabilité des masses résiduelles et discuter ainsi une intensification thérapeutique dans les formes tumorales avancées, récusées chirurgicalement, lorsque la captation de *<sup>18</sup>F-FDG* reste élevée et que l'état du patient le permet (63).

L'évaluation à la fin du traitement trouve sa place d'autant plus que l'IM est gênée par les remaniements fibrotiques post-chirurgicaux ou radio-thérapeutiques ne permettant pas un diagnostic différentiel entre masse résiduelle et récurrence locale. Il est ainsi nécessaire de respecter un délai de 3 à 4 mois entre la fin de la chimio-radiothérapie afin de s'affranchir des phénomènes inflammatoires (liés notamment à la radionécrose) (63) ; ces faux positifs imposent alors une corrélation précise aux données cliniques et des autres techniques d'imagerie. Il convient également de ne pas trop attendre car un délai trop long empêcherait une prise en charge adéquate telle qu'une chirurgie secondaire compte tenu de l'installation d'une fibrose et de

tissu cicatriciel. Par contre la détermination trop précoce peut entraîner des faux négatifs par la petite taille de la récurrence et le comportement des cellules irradiées qui peuvent rester quiescentes avec une captation du traceur diminuée.

Dans le premier bilan d'évaluation post-thérapeutique, d'après les recommandations de 2006, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est une option et non un standard. L'indication peut-être discutée en cas de discordance entre le bilan clinique, le scanner et/ou l'IRM surtout si l'imagerie est non contributive (64, 65, 66). En effet, en cas de suspicion de récurrence tumorale avec biopsie négative, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* permet de guider les biopsies vers les zones les plus informatives. Et au delà du bilan d'évaluation post-thérapeutique précoce l'imagerie peut-être orienté par la clinique.

Le scanner injecté est l'examen de référence pour les tumeurs sous l'os hyoïde alors que l'IRM est recommandée pour les tumeurs au dessus de l'os hyoïde sauf si l'os doit être examiné (64). L'IM peut-être limitée par les remaniements morphologiques post-thérapeutiques qui coïncident avec la période de plus haut risque de récurrence (67, 68, 69). L'apparition d'un épaississement muqueux symétrique en territoire irradié ne permet pas, le plus souvent, de différencier une inflammation post-radique d'une reprise évolutive associée. L'augmentation de taille après un délai de trois mois signe la récurrence alors qu'une régression ou stabilisation plaide pour des remaniements cicatriciels non spécifiques ; ceci implique une perte de temps préjudiciable pour le pronostic et la survie du patient. L'endoscopie des VADS dans le suivi doit être réservée aux patients symptomatiques dont l'examen clinique est négatif, douteux ou incomplet (64). L'histologie obtenue par biopsie souvent considérée comme gold standard a des limites en tissu irradié car elle est pourvoyeuse de complications comme la radionécrose ou la surinfection (67, 68, 70, 71), les lésions manquent parfois aussi d'accessibilité et il y a un risque de faux négatifs en cas de prélèvement nécrotique ou non contributif. L'imagerie morphologique (TDM et IRM) ainsi que la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* (par le tissu viable captant le <sup>18</sup>F-FDG) permettent d'orienter les biopsies (152).

La fixation des amygdales palatines et linguales, du palais mou, des glandes salivaires redevient semblable à son état de base 6 semaines après irradiation (72). En chirurgie, après 6 semaines il n'existe plus de traces de l'intervention. La très bonne valeur prédictive négative de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* en fait un précieux indicateur de réponse thérapeutique. L'examen est réalisable dès le premier mois à la fin de l'irradiation.

Dans une méta-analyse évaluant la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans la détection de la maladie résiduelle ou récidivante des carcinomes épidermoïdes, la sensibilité et spécificité globale de la *TEP* étaient de 94% et 82% respectivement ; elles étaient plus faibles pour la TDM (67 et 78%) et l'IRM (81 et 46 %) (73). On note une supériorité possible de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans la détection de récidives infra-cliniques chez les patients asymptomatiques (74).

#### *A. II. 2. c. diagnostic de récurrence infra-clinique :*

Les enjeux de la surveillance post-thérapeutique sont de dépister une reprise évolutive ainsi qu'un second cancer primitif métachrone. Les récurrences locorégionales sont précoces et plus souvent locales que ganglionnaires. Leur pronostic est grave avec une survie à 5 ans entre 16 et 39% (4). Le risque de récurrence prédomine en cas de cancer localement avancé traité par radio-chimiothérapie concomitante dont seul un diagnostic précoce permet un traitement encore potentiellement curatif, telle une chirurgie de rattrapage (75, 67, 76).

Dans le diagnostic de récurrence infra-clinique de carcinome épidermoïde la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* aurait une meilleure précision diagnostique que le simple suivi conventionnel des patients traités, avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 85%, une valeur prédictive positive de 77%, une valeur prédictive négative de 100% et une précision globale de 90%. Un retard dans la détection de la récurrence est de mauvais pronostic pour la suite de la prise en charge, or la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* semble être efficace dans la détection des récurrences locorégionales et métastatiques à distance chez les patients en rémission clinique à 12 mois du traitement. La *TEP* pourrait alors être proposée systématiquement dans le suivi à 12 mois du traitement sous réserve d'un rapport coût-efficacité et d'un impact sur la survie des patients favorables (153).

Le *National Comprehensive Cancer Network Group (NCCN)* suggère les recommandations suivantes pour le calendrier de surveillance :

- un examen clinique tous les un à trois mois pendant un an,
- tous les deux à quatre mois la deuxième année,
- tous les quatre à six mois pendant les trois années suivantes,
- et tous les six à douze mois par la suite (77, 154).

Or l'examen clinique peut-être mis à défaut par les séquelles thérapeutiques telles que le tissu de granulation, la fibrose, l'œdème et la nécrose. La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG*



capable d'identifier du tissu tumoral viable par rapport à de la nécrose ou des séquelles tissulaires en raison du métabolisme glucidique tumoral plus important (78), a la capacité de détecter une rechute tumorale locorégionale et apporte un complément d'information sur l'évolution à distance.

Une surveillance attentive et un suivi rapproché pourraient être utiles (79) même si aucune recommandation n'est pour le moment établie chez ces patients à haut risque de récurrence, sans toutefois sous-estimer les éventuelles causes de faux négatifs telles que :

- les lésions cancéreuses évoluant dans une structure ayant un métabolisme glucidique physiologiquement élevé (carcinome de langue),
- si la tumeur est inférieure à la taille de la résolution actuelle des *TEP* (5 mm) et qui fixe faiblement le traceur,
- si la tumeur n'est pas avide de  $^{18}\text{F-FDG}$ .

Le diagnostic histologique de récurrence pose le problème de sa morbidité en tissu irradié et du biais d'échantillonnage. Avec des sensibilités et valeurs prédictives négatives excellentes la *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  permet d'éviter les explorations multiples et invasives si l'examen est négatif. Ses spécificité et valeur prédictive positive relativement limités nécessitent de poursuivre les examens en cas d'examen positif. La *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  constitue ainsi de par son impact majeur sur la prise en charge un standard dans le diagnostic de récurrence (156).

Le risque de récurrence à distance est d'autant plus élevé qu'il existe déjà une récurrence locale ou régionale (75) et prédomine pendant les trois premières années. Elles sont par ordre de fréquence : pulmonaires, osseuses (costales et ostéolytiques) et hépatiques. Les localisations osseuses et hépatiques sont dans 97% des cas associées à des lésions pulmonaires qu'il faut alors rechercher (80). Les lésions pulmonaires sont sous la forme d'infiltrats nodulaires et périphériques. En cas de lésion infra-centimétrique pulmonaire isolée il est recommandé de réaliser un scanner de contrôle à 3 mois pour juger de l'évolutivité en raison du risque de faux négatifs de la *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$* . La valeur prédictive négative de la *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  dans la récurrence métastatique à distance est excellente et sa valeur prédictive positive meilleure que pour l'évaluation locorégionale (81). Cependant les faux positifs à distance comme par exemple induits par des troubles de la déglutition peuvent-être responsables de surcoût par la réalisation d'examens complémentaires.

Les seconds cancers primitifs métachrones sont fréquents en oncologie ORL. L'incidence d'un nouveau cancer est toute localisation confondue de 3 à 7% (82, 83). Le plus souvent ce sont des localisations ORL de meilleures pronostiques que les localisations pulmonaires ou œsophagiennes. La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est ici très contributive mais ne permet pas de faire la différence entre récurrence métastatique à distance et second cancer primitif (152). Cependant, après 3 ans de la fin du traitement les récurrences sont exceptionnelles et dans ce cas il faut penser à un second cancer en cas de nouveau foyer suspect (155).

Dans le dépistage des récurrences locales, régionales et des localisations métachrones des VADS l'imagerie est d'autant plus intéressante que les patients sont difficiles à surveiller et chez qui il reste une possibilité thérapeutique à visée curative. La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est ici recommandée dans les cas difficiles surtout si le scanner ou l'IRM ne sont pas contributifs (niveau de preuve B) (155). La réalisation systématique de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* n'est pas encore validée, en effet des questions se posent concernant le moment optimal de sa réalisation, le bénéfice obtenu pour le patient ainsi que les problèmes de coûts et d'accessibilité (155).

Des algorithmes de surveillance ont été proposés (68) avec par exemple la réalisation d'une *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* de référence à 4 mois de la fin de la radiothérapie, si celle-ci est positive des biopsies sont réalisées, si les biopsies sont négatives une nouvelle *TEP* de contrôle trois mois plus tard est réalisée, si les fixations restent stables ou diminuent la surveillance est poursuivie par examen clinique et IM, si elles augmentent de nouvelles biopsies sont réalisées. En cas de *TEP* de référence négative à 4 mois de la fin des traitements étant donné sa bonne VPN, la surveillance est poursuivie par examen clinique et IM, sans réaliser de pan-endoscopie systématique en l'absence de point d'appel.

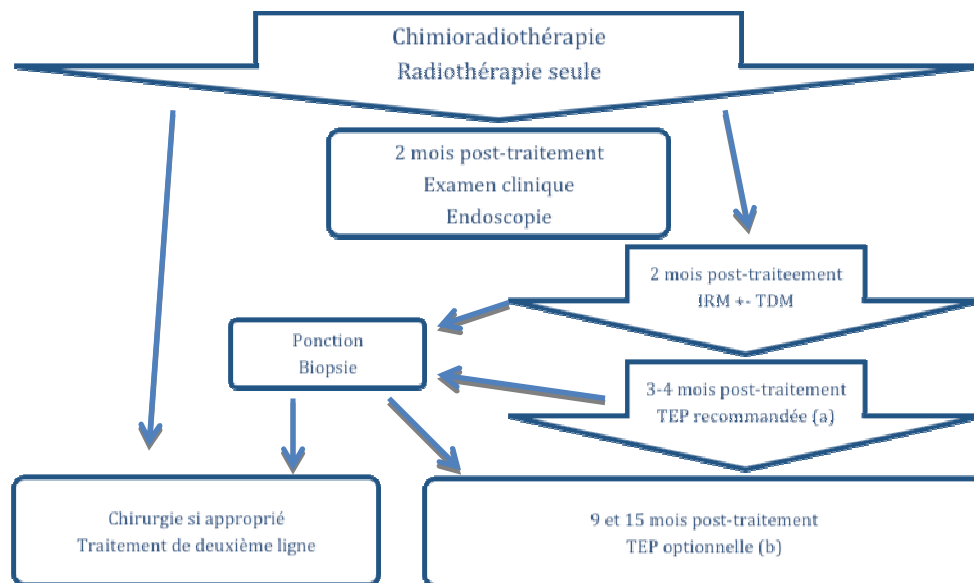
#### *A. II. 2. d. performances de la TEP au <sup>18</sup>F-FDG dans ces indications :*

Les performances de l'examen sont très élevées (81, 84) avec des sensibilités de détection des récurrences tête et cou de 94% et d'excellentes valeurs prédictives négatives pour les récurrences locales (97%) et à distance (98%) semblant supérieures à celles de l'IM (85) ; ces performances sont identiques pour les *HNSCC (Head and Neck Squamous Cell Carcinomas)* et les *UCNT (Undifferentiated Carcinoma of Nasopharyngeal Type)*. La réaction inflammatoire post-radique est une source importante de faux-positifs et se traduit par une spécificité de 63-94%.

Comme vu plus haut, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est plus sensible que l'IM dans le diagnostic de récurrence avec des altérations métaboliques précédant les modifications morphologiques (39) ; et également plus spécifique car moins influencée par les remaniements post-thérapeutiques. L'exactitude de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* (vrais positifs + vrais négatifs / nombre total de résultats) est de 81 à 100%, celle de l'IM est de 38 à 88% (59). Les performances de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* sont aussi peu dégradées entre le bilan d'évaluation initial et la détection de la récurrence (39, 59) avec une faible diminution de la spécificité et un gain en sensibilité. De plus par un examen corps entier elle permet le diagnostic de localisations métastatiques à distance ou de second cancer (36, 45), conduisant à un changement de prise en charge dans 8 (45) à 15% (36) des cas. L'absence d'acquisition de coupe millimétrique et d'injection de produit de contraste iodé sur le scanner couplé à la *TEP*, rend toutefois l'examen moins performant en terme de résolution spatiale et de contraste (86). Compte tenu de sa résolution spatiale élevée, l'IM reste ainsi indispensable pour l'évaluation précise de l'extension locale et de la vascularisation tumorale avant une éventuelle chirurgie de rattrapage (87). Avec un niveau de preuve B2, standard des *SOR*, la récurrence est l'indication la plus contributive de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* en oncologie ORL en terme d'impact sur la prise en charge des patients (88). Ses performances dans la récurrence locale sont supérieures à celles de l'examen clinique et de l'imagerie morphologique (68, 89). Sa spécificité n'est toutefois pas excellente car elle peut générer des faux positifs coûteux par les examens complémentaires et les gestes invasifs auxquels s'ajoutent une morbidité potentielle (45).

Un ligand plus spécifique que le *<sup>18</sup>F-FDG* pour discriminer les lésions malignes des lésions inflammatoires est la *FET (fluoro-éthyl-tyrosine)*. Le gain en spécificité de ce traceur s'accompagne d'une baisse de sensibilité et d'une augmentation des faux négatifs en raison d'une intensité de fixation globalement plus faible (90).

Ci-dessous un arbre décisionnel montrant la place de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans la surveillance et le dépistage des récurrences précoces des carcinomes épidermoïdes de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) proposé par *G. Bonardel et al* (150).



*TEP* recommandée (a) : dans les stades avancés présentant un fort risque de récurrence. *TEP* optionnelle (b) : en fonction des données de la clinique, de l'imagerie morphologique et du risque évalué de récurrence (151).

Indications et avantages de la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (*TEP au <sup>18</sup>F-FDG*) en cancérologie oto-rhino-laryngologique (ORL) (157).

<b>Indications</b>	<b>Avantages</b>
Bilan d'extension initial	Meilleur bilan d'extension ganglionnaire locorégional (avec impact sur les champs de radiothérapie et le curage chirurgical), meilleur détection des métastases à distance, détection des cancers synchrones, identification de la lésion primitive en cas d'adénopathie prévalente de carcinome épidermoïde de primitif inconnu.
Evaluation thérapeutique	Meilleure évaluation de la réponse au traitement en différenciant plus précocement répondeurs et non-répondeurs.
Surveillance	Meilleure différenciation entre remaniements post-thérapeutiques et récurrence maligne, meilleure détection des métastases à distance, détection d'un second cancer.

### **A. II. 3. Evaluation et indicateur pronostiques**

La mesure du *SUV (Standardized Uptake Value)* avant et après traitement permet de prédire la survie à long terme et ainsi d'identifier les patients nécessitant un traitement plus agressif (91). Sans donner d'indication sur la nature histologique, l'intensité de fixation est corrélée à l'activité proliférative des cellules malignes ce qui explique son rôle pronostique au bilan initial de façon indépendante (92, 93). Selon les *SOR 2003* la quantification de la fixation d'une tumeur maligne des VADS a une valeur pronostique soit sur la survie, soit sur la récurrence après traitement (151). Par ailleurs, une *SUV mean* croissante de la tumeur primitive est associée à une survie sans maladie moindre. Bien qu'elle ne soit pas systématiquement signalée, la valeur de *SUV mean* pré-thérapeutique serait un paramètre pronostique de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* et mériterait d'être évalué plus prospectivement (94).

## **A. II. 4. Définition du volume tumoral macroscopique en radiothérapie**

La *TEP* pourrait devenir un outil complémentaire déterminant et d'un intérêt majeur dans la dosimétrie tridimensionnelle en radiothérapie par la notion de *Biological Target Volume* (*BTV* pour volume cible biologique). Cette approche fonctionnelle a été intégrée aux normes de l'*International Commission on Radiation Units and Measurements* (*ICRU*) et définit les différents volumes cibles à prendre en compte lors de la balistique de traitement (95, 158) :

- le *GTV* volume tumoral macroscopique objectivé par la clinique et les différentes investigations,
- le *CTV* volume tumoral cible anatomo-clinique calculé sur les connaissances habituelles de l'anatomie pathologique en prenant en compte un possible micro-envahissement local,
- l'*ITV* pour *Internal Target Volume*, volume cible interne qui tient compte des variations physiologiques telles que la respiration, les difficultés à reproduire le positionnement du patient et les mouvements incluant des tissus sains voisins,
- le *PTV* volume cible prévisionnel étant le volume local planifié, tenant compte des phénomènes de variation et une marge d'erreur complémentaire.

La réalisation d'un *PTV* contribue à réduire la variabilité inter-observateur du *BTV*, diminue la taille du *GTV* et identifie des formations tumorales et surtout lymphonodulaires non visualisées sur le TDM ou l'IRM (158). Elle peut détecter les zones particulièrement actives qui pourraient bénéficier d'un complément de dose et tendre à l'obtention d'un planning radiothérapique individualisé.

La délimitation des volumes cibles sur les acquisitions tomodensitométriques ou l'IRM obtenues avant le début du traitement souffre d'une faible résolution de contraste pour les tissus mous. La distinction entre les extensions tumorales et les tissus sains avoisinants peut s'avérer difficile expliquant la grande variabilité inter et intra-observateur dans la délimitation du volume tumoral. La *TEP* utilisée avec des traceurs adéquats fournit des informations biologiques sur les voies métaboliques impliquées dans les phénomènes de radiorésistance telles que le métabolisme glucidique, la prolifération tumorale et l'hypoxie tumorale. L'utilisation conjointe de la *TEP* avec la tomodensitométrie semble être un concept prometteur pour la

délimitation du volume tumoral avec néanmoins la nécessité de définir la place exacte de la *TEP* dans la planification radiothérapique.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RMCI) est une technique d'irradiation de haute précision améliorant l'indice thérapeutique des traitements avec une distribution de dose particulièrement bien adaptée aux volumes tumoraux cervico-faciaux. Elle se caractérise par la génération de gradients de dose importants entre les volumes cibles et les organes à risques, ce qui offre de nouvelles perspectives thérapeutiques par des stratégies d'escalade de dose. Il est ainsi possible de prescrire a priori un niveau de dose à atteindre : minimal pour les zones tumorales et maximal à délivrer sans danger pour les organes à risque apportant un avantage thérapeutique conséquent en terme de protection salivaire. Une extrême rigueur est toutefois requise dans la sélection et délimitation des volumes cibles afin d'éviter tout sous-dosage de la tumeur ou surdosage des tissus sains avoisinants.

Ainsi, les informations biologiques de la *TEP* au  $^{18}\text{F}$ -FDG pourraient permettre de raffiner la délimitation du volume tumoral macroscopique (*GTV*), ce qui requière néanmoins le développement et la validation de méthodes de segmentation précises et reproductibles.

Les écueils de la *TEP* relèvent du fait qu'au niveau de la tumeur primitive le *GTV* métabolique est souvent plus petit que le *GTV* anatomique (96, 97). Et l'incorporation des données *TEP* dans la détermination du *GTV* change notablement sa valeur, son contourage et donc la dose prévisionnelle (97, 98). Aussi de nombreuses méthodes de seuillage ont été proposées et il n'est pas encore d'actualité de s'affranchir des données morphologiques pour déterminer le volume cible.

Les caractéristiques physiques et biologiques affectant les propriétés de la *TEP* sont:

- La résolution spatiale et l'effet volume partiel pour les objets de petite taille
- Le bruit statistique résultant du faible nombre d'évènements collectés, du temps mort du système et des phénomènes de diffusion et de coïncidence fortuite.
- La sensibilité et la spécificité des traceurs pour la détection des extensions microscopiques de la tumeur et la consommation de glucose par certains tissus sains (cellules inflammatoires, cerveau ...).
- Les mouvements de la tumeur liés à la respiration et responsable d'un flou additionnel en rapport avec l'acquisition prolongée.

Le haut niveau de bruit et l'effet flou restent des caractéristiques typiques des *TEP* qui rendent l'identification précise du volume et de la forme des tumeurs délicate.

De nombreuses méthodes de segmentation des hyper-métabolismes en *TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG* ont été proposées dans la littérature. Les méthodes de seuillage sont largement utilisées en raison de leur rapidité d'exécution et facilité d'utilisation. Une valeur de seuil fixe voisine de 40% est souvent proposée. Elle est cependant à prendre avec beaucoup de précautions pour les tumeurs de volume inférieur à 4-5 mL ou ayant un faible contraste ( $SUV < 2$ ), ainsi que pour les localisations pulmonaires en cas de mouvement respiratoire important de la tumeur. De ce fait, des méthodes d'ajustement mathématique du seuil optimal ont été proposées. Celles basées sur des approches itératives de la détermination du seuil optimal sont à privilégier, car elles tiennent compte des caractéristiques des données patient. Leur inconvénient majeur est l'obligation d'une phase de calibration propre à chaque machine et méthode de reconstruction des données *TEP*. Afin de faire abstraction de ces contraintes, les méthodes beaucoup plus sophistiquées ont été proposées, telles celles basées sur la dérivée, la ligne de partage des eaux et de reconnaissance de formes. L'inconvénient de ces méthodes repose sur leur plus grande complexité algorithmique.

Pour l'optimisation des champs de radiothérapie, les changements de plan sont d'environ 20% par : augmentation du *GTV* ou *BTV* due à l'intégration dans le volume cible d'adénopathies méconnues par reconnaissance de la tumeur en cas de carcinome de primitif inconnu ; les modifications de contourage sont moins validées lié à des problèmes encore non résolus.

Enfin, la prise en compte du caractère hypoxique de la tumeur par les traceurs de l'hypoxie (*FMISO*) apporte une valeur pronostique et suggère de proposer aux patients ayant une captation maximale de ce traceur une association avec des radiosensibilisateurs et/ou une intensification thérapeutique (99).



### A. III. Traceurs autres que le $^{18}\text{F}$ -FDG : les traceurs de l'hypoxie

Les tissus hypoxiques sont une des caractéristiques des tumeurs solides avancées et peuvent constituer jusqu'à 60 % de la masse tumorale. La répartition des tissus hypoxiques dans la tumeur est hétérogène et variable dans le temps (100). L'hypoxie permet une sélection de clones tumoraux plus agressifs et l'entrée en dormance d'autres cellules (101, 102). Ce phénomène entraîne une diminution de la réponse à la radiothérapie et à la chimiothérapie, une augmentation du risque de métastases et au total un mauvais pronostic pour le patient. L'oxygène est un puissant radio-sensibilisant avec un effet d'amplification de l'effet des rayonnements ionisants de l'ordre de 3 (en condition in vitro). Cet effet amplificateur est supérieur à celui obtenu par les différentes chimiothérapies radio-sensibilisantes (159). La méthode de référence pour évaluer l'hypoxie tumorale est la mesure de la pression partielle en oxygène dans les tissus, peu applicable en routine clinique compte tenu de son caractère invasif, elle ne permet pas en plus de distinguer tissus nécrotiques et tissus anoxiques viables. Des méthodes d'imagerie non invasives se sont développées en médecine nucléaire et en radiologie. L'IRM fonctionnelle par l'effet *blood oxygen level dependent* (BOLD) montre l'augmentation de la concentration en hémoglobine oxygénée ou encore par résonance paramagnétique électronique (RPE) méthode encore expérimentale. En médecine nucléaire, les traceurs de l'hypoxie sont classés en imidazolés ( $^{18}\text{F}$ /FMISO,  $^{18}\text{F}$ -FAZA,  $^{18}\text{F}$ -Feta,  $^{18}\text{F}$ -FETNIM,  $^{18}\text{F}$ -EF,  $^{18}\text{F}$ -HX4), et non imidazolés ( $^{18}\text{F}$ -FDG, Cu-ATSM, cG250-F(ab)<sub>2</sub>) (159). Actuellement, les traceurs disponibles dans le cadre d'essai clinique sont le  $^{18}\text{F}$ FMISO, le  $^{18}\text{F}$ -FETNIM et le  $^{18}\text{F}$ -FAZA. Il semblerait que le  $^{18}\text{F}$ -FAZA ait un bon rapport signal/bruit mais aucune étude ne montre clairement sa supériorité. Le  $^{18}\text{F}$ FMISO est le traceur qui a été le plus étudié et constitue le traceur de référence. Le  $^{18}\text{F}$ -FAZA et le Cu-ATSM seraient intéressants sous réserve de montrer une supériorité évidente. Les carcinomes étudiés concernent la sphère ORL, le poumon, le col utérin et le rein et toutes les études pronostiques ont montré le mauvais pronostic d'une hypoxie tumorale mise en évidence par imagerie TEP.

L'intérêt de ces traceurs réside dans le fait que l'hypoxie dans l'imagerie des cancers ORL a été associée à l'échec du traitement (103) et à l'identification des patients pouvant recevoir un radio-sensibilisant, des vasodilatateurs ou du carbogène (104) ou de la tirapamazine (99, 105). En radiothérapie on parle du concept de « complément de doses » des zones hypoxiques. Il a été montré qu'il était possible de faire un complément de dose jusqu'à 84 grays sur le *Gross Tumor Volume hypoxique (GTVh)* et de 70 grays dans le *GTV* sans augmenter la toxicité des tissus sains (159).

Au total, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est très performante pour le bilan d'extension ganglionnaire régional ou à distance, comme pour la détection de néoplasies synchrones, sa place est appelée à devenir primordiale pour la recherche de lésions résiduelles et la détection précoce des récives. L'évaluation de la réponse des tumeurs aux traitements par chimiothérapie et l'optimisation des champs et de la dosimétrie en radiothérapie sont pleines d'avenir.

## **A. IV. La quantification en TEP**

### **A. IV. 1. Pré-requis**

L'imagerie *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a le potentiel de donner une évaluation quantitative du métabolisme glucidique des tumeurs ce qui pourrait-être extrêmement utile pour le diagnostic différentiel, le suivi des patients et la délinéation du volume tumoral actif. La méthode la plus précise pour évaluer le taux de glucose métabolisé (*GMR* pour *Glucose Metabolic Rate*) se fait par la combinaison d'une imagerie *TEP dynamique* à une analyse cinétique. Cependant ceci nécessite une longue acquisition et une estimation de la fonction artérielle d'entrée, ce qui rend l'approche impraticable en routine clinique. Plusieurs stratégies alternatives ont ainsi été proposées pour évaluer le *GMR* des tumeurs plus facilement. La plus simple est la mesure de *SUV* utilisé dans presque tous les centres ; les méthodes plus avancées sont quant à elles, celles nécessitant par exemple le prélèvement d'un échantillon de sang (160).

## A. IV. 2. Le SUV

### A. IV. 2. a. définition

La valeur de fixation normalisée ou *SUV* (*Standardized Uptake Value*), correspondant à la fixation d'un traceur quelconque normalisé par la dose injectée rapportée à la masse du patient, est l'index de référence pour caractériser quantitativement les résultats d'un examen *TEP* au  $^{18}\text{F-FDG}$ . Elle est exprimée de la façon suivante (161):

$$\text{SUV} = \text{fixation dans le tissu d'intérêt (kBq / mL)} / [\text{dose injectée (kBq)} / \text{poids (g)}]$$

Le *SUV* est donc une quantité sans dimension, simple d'utilisation dont le dénominateur peut-être considéré comme un facteur de normalisation. Le numérateur représente la concentration de  $^{18}\text{F-FDG}$  dans la tumeur. Son estimation juste suppose de savoir convertir une intensité de signal dans les images *TEP* reconstruites en une concentration de radio-traceur. Ainsi un certain nombre de précautions concernant les corrections appliquées aux images, la reconstruction tomographique et la méthode de mesure des concentrations doivent être prises pour que la relation de proportionnalité soit valide. Il s'agit des corrections d'atténuation, de diffusion, de mouvement, de volume partiel, de l'optimisation de la reconstruction tomographique et de la méthode de mesure et de tracé de régions d'intérêt pour estimer le *SUV*. L'expression des images en échelle *SUV* rend ainsi comparables des images acquises chez différents patients, et des images acquises chez un patient à différents stades de la prise en charge thérapeutique (161).

### A. IV. 2. b. avantages et limites

Il a un avantage certain sur toutes les approches alternatives jusqu'à présent pour estimer le *GMR*. Il est facile à calculer sur des images *TEP statiques*, sans le besoin d'un logiciel de traitement complexe ou le prélèvement d'un échantillon de sang. La relation entre *SUV* et *GMR* actuelle est complexe. La normalisation permet de comparer plus facilement l'absorption de  $^{18}\text{F-FDG}$  vue dans différentes tumeurs et différents patients que l'utilisation de la concentration d'activité en kBq / mL dans la tumeur. Il en résulte que la *SUV* est une approche simple et puissante pour

comparer les absorptions mesurées dans différentes tumeurs et différents patients, ce qui explique pourquoi il est si populaire. Dans la mesure où les limites du *SUV* sont bien comprises à son interprétation, il est un index utile pour une première évaluation rapide et facile de l'absorption tumorale.

Cependant, trop souvent il est interprété sans comptabilité avec ses limites, bien qu'elles soient bien décrites et documentées dans la littérature. Les limites incluent le fait que le *SUV* dépend de l'échantillonnage d'image, de la résolution spatiale des images reconstruites, de la taille tumorale (les tumeurs ayant exactement la même concentration d'activité mais avec des volumes différents exposeront des *SUV* différents), du délai entre l'injection et l'acquisition des images, des mouvements du patient, et comment le *SUV* est mesuré dans les images (*SUV max*, *SUV mean*, etc.). Tous ces effets combinés entre eux, rendent le *SUV* assez dépendant de l'acquisition et des protocoles, ce qui réduit considérablement sa fiabilité. Des actions, qui peuvent être discutées, peuvent heureusement être prises pour réduire une partie des biais et variables affectant le *SUV*.

Ainsi, l'analyse de l'évolution du *SUV* en cours de thérapie ne conduit pas nécessairement aux mêmes conclusions que l'analyse de l'évolution du débit entrant net de  $^{18}\text{F-FDG}$  tel que caractérisé par la méthode de Patlak, notamment du fait de l'évolution au cours de la thérapie de la proportion de  $^{18}\text{F-FDG}$  non métabolisé présent au niveau de la tumeur (106). La mise à disposition de méthodes de correction (correction de volume partiel et correction de mouvement notamment), de méthodes de standardisation des mesures (par des acquisitions sur fantômes par exemple), et le développement de protocoles d'examens utilisables en clinique sont donc nécessaires.

Si on considère des données acquises systématiquement de la même façon, reconstruites avec le même protocole, et à partir desquelles le *SUV* est toujours estimé avec la même méthode, une partie des sources de variabilité des biais affectant l'estimation des *SUV* est contrôlée.

Le *SUV* est donc un index utile si on sait l'apprécier à sa juste valeur. Il est possible d'en améliorer la fiabilité en mettant en œuvre un certain nombre de méthodes accessibles comme cités (standardisation du protocole de mesure, corrections, calibration). Cependant, par sa définition même, il ne représente qu'une approximation du taux de métabolisme de glucose, et une approximation plus

grossière encore de la présence de cellules tumorales. Des méthodes d'analyse cinétique plus complexes doivent être mise en œuvre pour mieux appréhender le taux de métabolisme du glucose. Une meilleure compréhension des relations entre activité tumorale, consommation de glucose, perfusion et oxygénation des cellules facilitera aussi l'interprétation des examens *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  (161).

### **A. IV. 3. Autres méthodes discutés : l'analyse cinétique simplifiée**

Pour aller au delà des limites du *SUV* sans entrer dans l'entière complexité des images *TEP dynamiques* et du prélèvement sanguin invasif, plusieurs méthodes d'analyse cinétique simplifiées ont été proposées. Elles sont bien considérées, pas encore en pratique clinique mais au moins en protocole de recherche. Comparativement aux calculs de *SUV*, cette méthode a le potentiel de fournir un index *GMR* représentant le  $^{18}\text{F-FDG}$  non métabolisé, pour le changement de l'absorption de  $^{18}\text{F-FDG}$  au cours du temps, et pour la fonction d'entrée artérielle spécifique au patient (160).

### **A. IV. 4. Implications cliniques et pratiques**

#### *A. IV. 4. a. rôle du SUV :*

L'évaluation de la réponse thérapeutique est un enjeu majeur en oncologie. En plus d'objectiver une éventuelle guérison, la *TEP* permettrait de sélectionner des groupes pronostiques et d'adapter la thérapeutique le plus précocement possible (162).

L'imagerie morphologique conventionnelle évalue l'efficacité d'un traitement sur sa cible en mettant en évidence une réduction de la taille tumorale. La qualité de la réponse était initialement définie par les critères *OMS* publiés en 1979 (107), puis *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* (108) révisée en 2009 (109). Les limites de l'évaluation de la réponse par les méthodes morphologiques résident dans le fait que la diminution de la taille tumorale après traitement est souvent longue à obtenir. Même si le lit cellulaire tumoral peut rapidement devenir non viable sous l'effet du traitement, un tissu résiduel composé de tissu nécrotique ou fibrosé peut perdurer. La *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$* , en étudiant le métabolisme glucidique cellulaire,

particulièrement indiquée en oncologie (110) dans le cadre du diagnostic initial et des récurrences (111) avec une valeur pronostique ayant été largement documentée (112), évolue vers l'évaluation de l'effet anti-tumoral des traitements anti-cancéreux, en raison de la corrélation entre la fixation du traceur métabolique et le nombre de cellules malignes viables (113). Son utilisation impose néanmoins une méthodologie rigoureuse à la fois pour la réalisation de l'examen, mais aussi pour leur interprétation. Des critères d'évaluation standardisés ont été proposés en 2007, pour les lymphomes, dans le cadre d'un *projet d'harmonisation internationale (IHP)* (114, 115). Pour les tumeurs solides, les premières recommandations ont été émises par *l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* (116) permettant ainsi une clarification et homogénéisation des pratiques.

De nouveaux critères d'interprétation basés sur une littérature robuste appelés *Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST)* version 1.0 ont été proposés avec des recommandations plus exhaustives pour la réalisation de l'examen et le choix de l'outil de comparaison (117).

L'évaluation thérapeutique par analyse visuelle, étant trop subjective a été rapidement remplacée par l'approche semi-quantitative plus précise et objective nécessitant toutefois des précautions méthodologiques plus rigoureuses afin d'en garantir la fiabilité. Une approche classique et répandue consiste à considérer la valeur maximale mesurée dans la tumeur (*SUV max*). Une approche alternative consiste à mesurer la valeur moyenne de la fixation dans une région tumorale (*SUV mean*). Sans véritable consensus sur la valeur du seuil de différence de *SUV* à considérer pour objectiver une réponse au traitement, de nombreux travaux ont évalués la thérapeutique par *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* en utilisant soit le  $\Delta SUV max$  (118, 119) soit le  $\Delta SUV mean$  (120, 121) entre deux examens. Il existe une grande variabilité dans le choix de seuil de diminution du *SUV* comme critère de réponse, en fonction du type de cancer, du type histologique ou des situations cliniques (122). Les limites des outils de semi-quantification se trouvent dans des paramètres méthodologiques (étalonnage de la machine, reconstruction des images) et physiologiques (glycémie et poids du patient, délai entre l'injection du traceur et l'acquisition des images) (123, 124, 161). L'utilisation de la *SUV max* a l'avantage de réduire l'effet de volume partiel, la valeur maximale étant la valeur sous-estimant le moins la valeur réelle de la fixation. Néanmoins, en raison du bruit dans l'image, celui-ci n'est pas idéal. Pour limiter la sensibilité des bruits de mesure, le *SUV mean*

est une meilleure approche avec comme difficulté le choix de la méthode de délimitation de la région d'intérêt tumorale, sa taille pouvant entraîner des écarts de *SUV mean* importants. Il est impératif d'obtenir une quasi-reproductibilité des paramètres méthodologiques ou physiologiques pour l'utilisation d'un indice semi-quantitatif comme critère d'évaluation thérapeutique. Cela nécessite d'établir une valeur seuil de différence de fixations entre les examens pré et post-thérapeutique pour déterminer des critères de réponse, ce qui est suggéré dans les recommandations *EORTC 1999* et *PERCIST 2009*.

*A.IV. 4. b. recommandations de l'EORTC 1999 :*

Critères d'interprétation *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1999 (162)*.

Réponse métabolique	Critères EORTC 1999
Maladie métaboliquement progressive (PMD)	Augmentation de plus de 25% du <i>SUV</i> au niveau de la cible tumorale par rapport à la <i>TEP baseline</i> ou Augmentation de l'extension de la fixation au niveau de la cible tumorale (supérieure à 20% dans son plus grand diamètre) ou Apparition de nouvelles cibles métaboliques
Maladie métaboliquement stable (SMD)	Augmentation de moins de 25% ou diminution de moins de 15% du <i>SUV</i> au niveau de la cible tumorale par rapport à la <i>TEP baseline</i> et Pas d'extension de la fixation au niveau de la cible tumorale
Réponse métabolique partielle (PMR)	Diminution d'au moins 15% du <i>SUV</i> au niveau de la cible tumorale par rapport à la <i>TEP baseline</i> après 1 cure de chimiothérapie et d'au moins 25% après plusieurs cures et Réduction de l'extension de la fixation au niveau de la cible tumorale non requise
Réponse métabolique complète (CMR)	Fixation au niveau de la cible tumorale indiscernable du bruit de fond des tissus sains

Sur les recommandations de l'*EORTC*, le patient doit être à jeun depuis au moins six heures. La glycémie est à déterminer avant injection et des protocoles de régulation glycémique par insuline sont tolérés chez les patients diabétiques. L'utilisation de furosémide est préconisée pour étudier la région rénale ou le pelvis. Une prémédication par benzodiazépines peut être prescrite, notamment pour l'étude de la

région de la tête et du cou. Le délai optimal entre l'injection du radio-pharmaceutique et l'acquisition des images n'est pas définie. La *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$  baseline* doit être réalisée la plus proche possible du début du traitement (ce délai ne devant pas dépasser deux semaines). Le délai optimal entre le début du traitement et la première évaluation par *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  n'est pas définie. Le moment de la réalisation des *TEP séquentielles* dépend de l'objectif recherché (réponse clinique ou infra-clinique, détermination de la chimio-sensibilité). Un délai d'une à deux semaines après la fin de la chimiothérapie doit être respecté afin d'éviter des augmentations ou diminutions transitoires de la fixation intra-tumorale du  $^{18}\text{F-FDG}$ . Le délai à respecter par rapport à une radiothérapie n'est pas défini.

Les cibles tumorales doivent être établies sur les régions tumorales viables de forte fixation du  $^{18}\text{F-FDG}$ . Les mêmes volumes d'intérêt doivent être échantillonnés et repositionnés lors des analyses ultérieures au plus près possible du volume tumoral original. Les mesures de fixation doivent être enregistrées en nombre de coups moyen et maximal par pixel par seconde, calibrés en MBq / L. L'effet de volume partiel peut affecter la mesure de la fixation du  $^{18}\text{F-FDG}$ . La taille tumorale doit être documentée si possible en raison de la résolution spatiale de la *TEP*. La normalisation de la fixation doit être reproductible pour chaque examen.



A. IV. 4. c. recommandations PERCIST 2009 :

Critères d'interprétation *Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) 2009 (162)*.

Réponse métabolique	Critères PERCIST 2009
Maladie métaboliquement progressive (PMD)	Augmentation de plus de 30% du <i>SUL peak</i> avec hausse de 0,8 unités <i>SUL</i> au niveau de la lésion tumorale par rapport à la <i>TEP baseline</i> ou Augmentation de 75% de la fixation sur l'ensemble des lésions avides de glucose ou Apparition de nouvelles lésions avides de <i>FDG</i> , typiques de cancer, sans rapport avec les effets d'un traitement ou une infection.
Maladie métaboliquement stable (SMD)	Ni PMD, ni PMR, ni CMR.
Réponse métabolique partielle (PMR)	Diminution de plus de 30% du <i>SUL peak</i> avec baisse de 0,8 unités <i>SUL</i> au niveau de la lésion tumorale par rapport à la <i>TEP baseline</i> et Pas d'augmentation de plus de 30% en taille ou en <i>SUL</i> de lésions cibles ou non cibles et Pas de nouvelles lésions et Réduction de l'extension de la fixation au niveau de la cible tumorale non requise.
Réponse métabolique complète (CMR)	Résolution complète de la fixation du <i>FDG</i> des lésions cibles mesurables de sorte qu'elle est inférieure à l'activité hépatique moyenne et indiscernable du niveau de bruit de fond de la réserve sanguine.

Un élément clé de *PERCIST* est d'insister sur une bonne reproductibilité conformément aux recommandations du *National Cancer Institute* et celles du groupe néerlandais des essais multicentriques, incluant l'entretien et la calibration des machines (125, 126) :

- Les patients doivent être à jeun depuis au moins quatre à six heures avant de réaliser l'examen ;
- La glycémie (aucune correction) doit être inférieure à 200 mg/dL ;
- Les patients peuvent être sous hypoglycémiant oraux, mais pas traités par insuline ; La *TEP baseline* doit être effectuée 50 à 70 minutes après injection du radiopharmaceutique ;
- La *TEP* d'évaluation doit être réalisée dans un délai inférieur à 15 minutes par rapport à la *TEP baseline*, mais toujours 50 minutes après injection ;

- Tous les examens doivent être effectués sur la même machine *TEP* avec une dose de radioactivité injectée comparable à  $\pm 20\%$ .

Pour les cibles tumorales, le *SUV* doit être corrigé par la masse maigre (*Standardized Uptake value Lean body mass corrected [SUL]*) mais pas par la glycémie. L'activité de fond du *FDG* est déterminée dans le lobe droit du foie et consiste à calculer le *SUL moyen (+ SD)* dans un volume d'intérêt sphérique de 3 cm de diamètre. Typiquement, la fixation hépatique ne doit pas varier de plus de 0,3 unités *SUL* entre deux examens. Si le foie est non sain, l'activité de fond est calculée au niveau de la réserve sanguine à partir d'une région d'intérêt de 1 cm de diamètre dans l'aorte thoracique descendante s'étendant sur 2 cm dans l'axe z. Le *SUL* doit être déterminé pour les cibles tumorales ayant les fixations les plus intenses (un maximum de cinq au total et deux par organe). Le *SUL peak* est une mesure de *SUL moyen* réalisé dans un volume d'intérêt sphérique de 1,2 cm centré sur le point le plus chaud de la cible tumorale (les plans d'image et leurs coordonnées spatiales devant être noté). Toute cible tumorale préthérapeutique doit présenter un *SUL peak* supérieur à 1,5 *SUL moyen* du foie + 2 ET (2,0 *SUL moyen* de la réserve sanguine médiastinale + 2 ET si le tissu hépatique est anormal). Des méthodes semi-automatiques pour rechercher le *SUL peak* peuvent être utilisées. La taille des lésions tumorales doit être noté ; le seuil de précision doit être de 2 cm de diamètre ou plus pour les cibles mesurables. Néanmoins, les plus petites lésions fixant significativement le  $^{18}\text{F-FDG}$  peuvent être évaluées, même si elles ne sont pas bien définies morphologiquement.

Une *SUV mean* croissante de la tumeur primitive est associée à une survie sans maladie moindre. Bien qu'elle ne soit pas systématiquement signalée, la valeur de *SUV mean* pré-thérapeutique serait un paramètre pronostique de la *TEP au  $^{18}\text{F-FDG}$*  et mériterait d'être évalué plus prospectivement (94).

## B. Seconde partie

### Etude de l'impact de la *TEP au 18-FDG* dans la prise en charge des cancers ORL au CHU de Lille

#### B. I. Introduction

La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est utilisée depuis plus de sept ans en cancérologie ORL avec les indications définies par les *Standards Options and recommandations (SOR)*. En niveau de preuve B2, on retient les indications suivantes :

- Le bilan d'extension métastatique des tumeurs localement avancées,
- la détection et caractérisation d'un éventuel second cancer,
- l'évaluation de la réponse thérapeutique sous chimiothérapie
- et surtout la détection d'une récurrence après traitement.

En niveau de preuve C, on aura la recherche d'une tumeur primitive en cas d'adénopathie cervicale sans primitif connu (163, 166).

Dans le bilan pré thérapeutique ses indications doivent actuellement être sélectionnées, par exemple lorsque l'on veut au mieux caractériser un ganglion ambigu en imagerie en coupe, ou lorsque l'on veut approcher au mieux l'extension métastatique avant une décision thérapeutique lourde (164, 165). Dans le suivi post-thérapeutique elle permet de dépister précocement les récurrences, et de mieux caractériser les images ambiguës en TDM et/ou IRM. Son rythme de réalisation n'est pas encore défini et les prescriptions sont réservées aux patients à risque et au cas par cas. Le but de ce travail est l'analyse rétrospective des patients adressés pour une *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans le cadre du bilan d'une pathologie oncologique ORL depuis Avril 2009 (date de la mise en service de la *TEP* du CHU de Lille) jusque Mai 2011 ; il a porté sur 70 patients.

## **B. II. Matériels et méthodes**

### **B. II. 1. Patients**

Soixante-dix patients adressés en Médecine Nucléaire entre 2009 et 2011 pour une *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans le cadre d'un bilan cancérologique de tumeur de la tête et du cou ont été étudiés rétrospectivement. La recherche a consisté à récupérer pour chaque patient à partir du dossier médical de Médecine Nucléaire dans un premier temps : les motifs d'examen par *TEP*, l'âge des patients au moment de sa réalisation et ses résultats. Puis à l'aide du dossier informatisé, des informations concernant le suivi clinique ORL dont la réunion de concertation pluridisciplinaire, les résultats d'examens d'imagerie morphologique, le traitement reçu et les analyses histologiques des pièces opératoires ou de biopsies des 70 patients. Ont ainsi été analysés vingt-cinq patients adressés pour bilan d'extension initial d'un cancer primitif, vingt-trois patients pour recherche de primitif d'une adénopathie cervicale isolée, quatorze patients dans le cadre d'un suivi post-thérapeutique (soit pour détection de la récurrence soit pour évaluation de l'efficacité thérapeutique), six UCNT ou carcinome indifférencié du naso-pharynx et enfin deux mélanomes de localisation cervico-faciale. Ont été exclus les tumeurs d'origine thyroïdienne, les hémopathies, et les tumeurs bénignes. De plus un patient une fois inclus dans un groupe comme par exemple « bilan initial » a été discuté dans le même groupe en cas de récurrence, il n'était pas réutilisé une seconde fois dans un autre groupe tel que « suivi post-thérapeutique ». Le suivi et l'examen anatomopathologique étaient considérés comme gold standard pour juger des résultats. Compte tenu des effectifs aucune étude statistique n'a été réalisée.

### **B. II. 2. Tomographie par émission de positons**

Les examens ont été réalisés sur une *morpho TEP Discovery RX HD 16* (General Electric Medical Systems, résolution spatiale : FWHM 4mm) couplée à une TDM. Les patients étaient à jeun 6 heures avant l'injection de 200-370 MBq de <sup>18</sup>F-FDG par voie intraveineuse. La glycémie a été contrôlée avant injection. Les acquisitions ont débuté 60 minutes après injection, temps pendant lequel les patients étaient en

position allongée dans une pièce au calme. L'acquisition *TEP* de 6 à 10 pas de 2 minutes était précédée par une acquisition TDM permettant la correction d'atténuation et la fusion. Les *TEP* étaient reconstruites par un algorithme itératif (OSEM : 2 itérations 21 sous-ensembles, matrice 256x256) avec correction du diffusé et des coïncidences fortuites. La dose reçue par le patient était de 5 à 7 millisievert pour la partie *TEP*. Parfois une acquisition complémentaire coupes TDM fines, centrée sur la sphère ORL, était réalisée bras le long du corps. Les *SUV max* ont été prises sur l'ADW (Advantage Windows).

## B. III. Résultats

Tableau 1. Ci-dessous les caractéristiques des patients inclus dans l'étude comprenant le sexe et les tranches d'âge en fonction du motif d'examen par *TEP au <sup>18</sup>F-FDG*.

	Sexe	Tranches d'âge (années)		
		25-40	41-65	66-80
<b>Bilan d'extension initial</b>	20M 5F	1	18	6
<b>Adénopathie prévalente</b>	17M 6F	-	21	2
<b>Suivi post-thérapeutique</b>	12M 2F	1	12	1
<b>UCNT</b>	1M 5F	4	1	1
<b>Mélanome</b>	1M 1F	-	-	2
<b>TOTAL</b>	51M 19F	6	52	12

### B. III. 1. Groupe bilan d'extension initial

Ce groupe comprenait 25 patients, 20 hommes et 5 femmes. L'âge moyen était de 58 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau 2. Les *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* réalisées après l'intervention chirurgicale sont précisées.

Certains patients de ce groupe (patients 2, 6, 13) ont eu dans leur suivi une deuxième voire une troisième *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* ; ils ont été discuté dans ce même groupe et n'ont pas été inclus dans le groupe suivi post-thérapeutique.

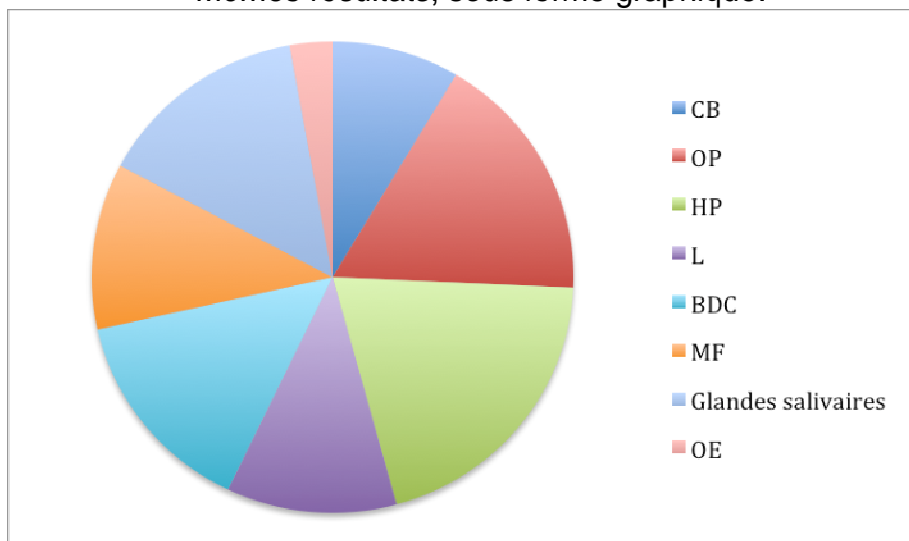
2	Sexe	Age	Motif de la TEP	Résultats de TEP	Traitement	TDM ou IRM	Suivi	Histologie
1	M	54	Oropharynx, ADP homolatérale	OP, HP, PB, ADP bilatérales	Chimio., chirurgie, RTE	Sillon AG, trigone RM, vdp, SP, ADP bilatérale	.	CE bien différencié
2	M	57	Carcinome mucoépider. sinus maxillaire, ADP homolatérales opéré	Remaniements post-chirurgicaux	Chirurgie , RCC	Sinus maxillaire, ADP homolatérales	Métastase poumon à 1 an	Carcinome muco- épidermoïde haut grade, N+/RC+
3	F	23	Carcinome épidermoïde peu différencié ethmoïde et sinus caverneux	Ethmoïde sinus caverneux, maxillaire, frontal, ADP; os, foie	Chimio., RCC	Ethmoïde, sinus caverneux, orbite, ADP	Méningite carcinomate use à 8 mois	CE peu différencié
4	F	56	Carcinome épidermoïde retro-crico-arythénoïdien	Hypopharynx, adénopathies (ADP)	OPLTC, RTE	Lésion circonférentielle retrocricoarythénoïdien ne, ADP	Sepsis et décès à 6 mois	CE bien et moyennement différenciés
5	M	51	CE inD aile thyroïdienne	Métastase os et foie	PLT, RTE	Sinus piri., chondrolyse	.	CE indifférencié
6	M	55	Carcinome épidermoïde Epiglote, ADP bilatérales	Epiglote, ADP bilatérales, oropharynx	Chirurgie, RCC	Epiglote, vallécule, région des 3 replis, ADP bilatérales	Métastase poumon à 1 an	CE bien différencié, N+RC+
7	M	65	Tumeur orbitaire indifférenciée	Métastase poumon, os	Chirurgie, RTE	Globe oculaire	décès à 4 mois	Tumeur indifférenciée
8	F	66	Sinus maxillaire	Sinus maxillaire	RCC (évolutivité)	Sinus maxillaire, orbite	.	Adénocarcinome moyennement différencié
9	M	56	Sarcome myéloïde parotide opéré	Normale	Chimiothérapie	Parotide	RAS à 2 ans ½	Sarcome myéloïde granulocyttaire
10	F	79	Tumeur laryngée	ganglion	RTE, erbitux	Glote, sus-glote, loge HTE	Régression à 8 mois	CE
11	M	84	Rétro-auriculaire	Retro-mandibulaire	Chirurgie, RTE	Parotide	RAS à 1,5 an	CE indifférencié, N+
12	M	58	oropharynx, ADP	Amygdale, bdl, vallécule, ADP	Chimio., RTE	Amygdale, base de langue, vallécule, ADP	Régression partielle	CE peu Différencié
13	M	76	Carcinome épidermoïde parotide opéré	Remaniements Post-chirurgicaux	Chir., RTE	Parotide	Métastase poumon à 2 ans ½	CE kystique

2	Sexe	Age	Motif de la TEP	Résultats de TEP	Traitement	TDM ou IRM	Suivi	Histologie
14	M	52	Carcinome sarcomatoïde maxillaire	Ethmoïde, orbite, ADP ; métastases poumon, os	Chimiothérapie	Sinus maxillaire, orbite ; surrenale, poumon	.	Carcinome sarcomatoïde
15	F	44	Carcinome adénoïde kystique base de langue	Base de langue	RCC	Bdl, plancher buccal, oropharynx	Cicatriciel à 2 ans	Carcinome adénoïde kystique
16	M	70	Carcinome épidermoïde sinus piriforme, ADP	Sinus piriforme, adénopathies	PLT, RTE	Sinus piriforme, ADP	RAS à 2 ans	CE moyennement différencié N+RC+
17	M	56	Carcinome lympho-épithélial base de langue	Oropharynx, vallécule	RTE	Base de langue, vallécule	RAS à 1 an ½	Carcinome lympho-épithélial peu différencié
18	M	57	CE SP, adénopathies médiastinales	Sinus piriforme, ADP, médiastin	Chimiothérapie, RTE	Sinus piriforme, adénopathies	.	Carcinome épider. différencié
19	M	42	CE éthmoïdo-sphénoïdal opéré	Remaniements post-chirurgicaux	Chirurgie, RTE	Sphénoïde, éthmoïde	RAS à 8 mois	Carcinome peu différencié
20	M	61	Carcinome épidermoïde amygdale	Amygdale	Chirurgie, RCC	Sillon amygdalo-glosse, base de langue	Récidive langue à 6 m. traitement palliatif	Carcinome épidermoïde moyennement différencié
21	M	54	CME parotide opéré	Remaniements post-chirurgicaux	Chirurgie	Remaniements post-chirurgicaux	RAS à 1 an ½	Carcinome muco-épidermoïde
22	M	54	Fosse nasale, sinus maxillaire et ethmoïdal	Fosses nasales, sinus maxillaire, ethmoïde	Chirurgie RTE	Fosse nasale, éthmoïde	Récidive à 1 an ½, traitement palliatif	Adénocarcinome haut grade
23	M	42	Carcinome épider. paroi pharyngée postérieure	Paroi pharyngée postérieure	OPLTC, RTE	Bouche de l'œsophage, adénopathies	.	Carcinome épidermoïde
24	M	89	Carcinome neuro-endocrine oreille gauche	Oreille, parotide	RTE	Parotide	.	Carcinome neuro-endocrine
25	M	60	Carcinome épidermoïde plancher buccal	Plancher buccal, adénopathies ; poumon	Chimiothérapie, RTE	Plancher buccal, adénopathies, poumon	.	Carcinome épider. moyennement différencié

Tableau 3. Ci-dessous la répartition des tumeurs primitives ORL mises en évidence à l'examen *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans le cadre du bilan d'extension initial.

Localisation	Nombre
Cavité buccale	3
Oropharynx	6
Hypopharynx	7
Larynx	4
Base du crâne	5
Massif facial	4
Glandes salivaires	4 parotides, 1 sous-maxillaire
Oreille externe	1
Double localisation	10 (hypopharynx, larynx, oropharynx)

Mêmes résultats, sous forme graphique.



Il y a eu 4 patients métastatiques découverts à la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* (patients 3, 5, 7 et 14) dont un retrouvé en imagerie morphologique (patient 14).



Tableau 4. Ci-dessous la répartition des types histologiques des tumeurs pour les 25 patients. NB : pour un patient le degré de différenciation de carcinome épidermoïde n'était pas précisé.

<b>Histologie</b>	<b>Nombre</b>
Carcinome épidermoïde bien/moyennement D	10
Carcinome épidermoïde peu-indifférencié	6
Carcinome épidermoïde kystique	1
Sarcome	1
Carcinome neuro-endocrine	1
Carcinome muco-épidermoïde	2
Adénocarcinome	2
Carcinome adénoïde kystique	1
Carcinome lympho-épithélial	1

Tableau 5. Ci-dessous les moyennes et médianes de *SUV max* en fonction des types histologiques et grades de carcinomes épidermoïdes (bien, moyennement, peu et indifférenciés).

<i>SUVmax</i>	<b>Bien et moyennement différencié</b>	<b>Peu et indifférenciés</b>	<b>Adénocarcinome</b>
<b>Moyenne</b>	15,4	15	13
<b>Médiane</b>	15,5	17	13
<b>Extrêmes</b>	8-23	8-23	12-14

Le carcinome épidermoïde kystique avait une *SUV max* à 1,2 ; le carcinome neuro-endocrine à 6,4 ; un des deux carcinomes muco-épidermoïdes à 5 ; le carcinome adénoïde kystique à 13 et le carcinome lympho-épithélial à 14.

### **B. III. 2. Groupe adénopathie sans primitif connu**

Ce groupe comportait 23 patients, 17 hommes et 6 femmes. L'âge moyen était de 56 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau 6. Il s'agissait de patients venant tous pour le bilan d'une adénopathie cervicale prévalente. Les *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* réalisée en post-opératoire sont précisées.

Les tumeurs primitives retrouvées précisées dans la quatrième colonne en partant de la gauche du tableau 6 correspondaient tous à des carcinomes épidermoïdes comme mentionné dans la dernière colonne (histologie). Les adénopathies cervicales (ADP) pour les 14 patients étaient également des carcinomes épidermoïdes.

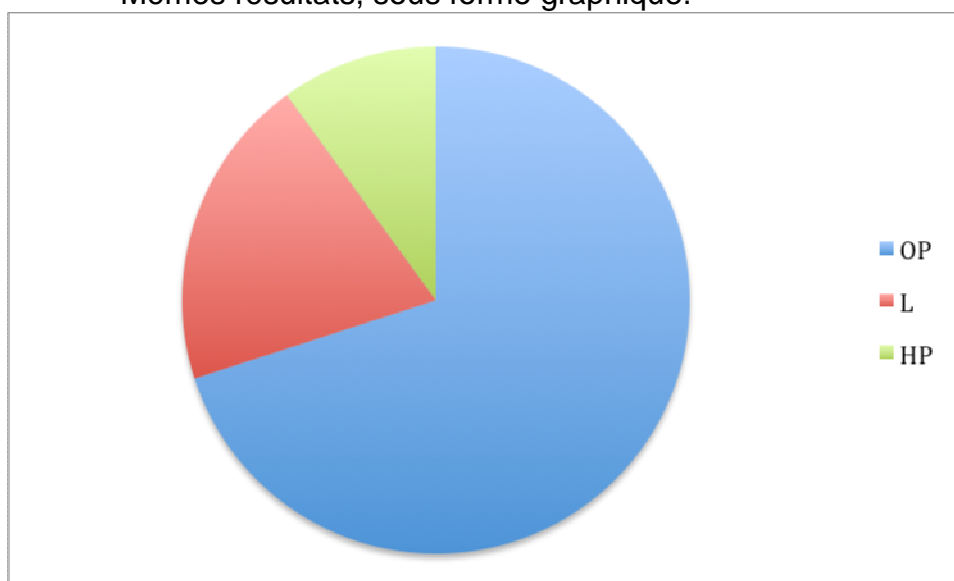
6	Sexe	Age	Primitif, autre loc.	Résultats de la TEP	TDM ou IRM	Traitement / suivi	Histologie
1	M	62	Sillon amygdalo-glosse	ADP, paroi oropharyngée	ADP	Amygdalectomie, curage, RTE puis BPTM	CE bien différencié, RC+
2	M	52	Non retrouvé	ADP	ADP	RTE, erbitux	CE
3	F	47	Amygdale	1. Amygdale, ADP / 2. récurrence ADP, os, peau à 6 mois	ADP, amygdale	Amygdalectomie, curage, RCC / décès par compression médullaire	CE bien différencié
4	M	56	Non retrouvé	ADP	ADP	Amygdalectomie, curage, RTE / ADP médiastinales à 1 an (traitement symptomatique)	CE bien différencié
5	M	52	Non retrouvé	ADP	ADP, sinus pirifor.	Amygdalectomie curage, RTE	CE peu différencié
6	F	54	Amygdale	Amygdale (examen réalisé après chirurgie)	Amygdale	Chirurgie RTE / RAS à 1 an ½	CE peu différencié
7	M	56	Amygdale	Oropharynx, Cavum	ADP	Amygdalectomie curage, RCC / RAS à 3 ans	CE peu différencié
8	M	79	Non retrouvé	ADP	ADP	RTE	indifférencié
9	M	48	Non retrouvé	ADP	ADP	Chirurgie, RCC / RAS à 6 mois	CE bien différencié
10	M	55	Non retrouvé	ADP	ADP	Chirurgie, RCC / métastase humérus	CE peu différencié
11	F	48	Amygdale	ADP, amygdale	ADP, amygdale, base de langue	Amygdalectomie curage, RCC / RAS à 5 mois	CE bien différencié
12	M	53	Non retrouvé	ADP	ADP, base de langue	Amygdalectomie curage RCC	Carcinome épidermoïde moyennement différencié
13	M	63	Amygdale	Remaniements post-chirurgicaux (examen réalisé après chirurgie)	ADP	Chirurgie, RCC / RAS à 4 mois	Carcinome épidermoïde peu différencié
14	F	62	Non retrouvé	ADP	.	Amygdalectomie curage, RCC / RAS à 1 an	Carcinome épidermoïde

6	Sexe	Age	Primitif, autre loc.	Résultats de la TEP	TDM ou IRM	Traitement / suivi	Histologie
15	M	52	Non retrouvé	ADP	ADP	Amygdalectomie, curage, RCC / RAS à 8 mois	Carcinome épidermoïde moyennement différencié
16	M	47	Non retrouvé	ADP, amygdale	ADP, oropharynx	RCC / régression à 7 mois	CE
17	F	73	Epiglotte, sinus piriforme ; colon, pancréas	Epiglotte, repli ary-épiglottique, amygdale ; colon, pancréas	ADP, base de langue (bdl)	Chirurgie, RTE / métastases foie	CE moyennement différencié ; adénocarcinome colique
18	M	50	Non retrouvé	ADP, cavum, amygdale	rhinopharynx	Amygdalectomie curage RCC	CE
19	F	55	Non retrouvé	ADP	ADP	Chirurgie, RTE	CE moyennement différencié
20	M	56	Epiglotte	ADP, épiglotte	ADP	Chirurgie, RCC / RAS à 2 ans	Carcinome épidermoïde bien différencié
21	M	50	Amygdale poumon	ADP, amygdale ; poumon	ADP, amygdale, sillon amygdaloglosse ; poumon	Chirurgie de rattrapage, RCC	Carcinome épidermoïde peu différencié
22	M	63	Poumon	ADP, langue ; poumon	ADP ; poumon	Amygdalectomie curage, RTE	Carcinome épidermoïde peu différencié
23	M	60	Non retrouvé	ADP, amygdale	ADP	Chirurgie, RTE / RAS à 1 an ½	Carcinome indifférencié

Tableau 7. Ci-dessous la répartition des tumeurs primitives trouvées à l'examen *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans cette indication.

Localisation	Oropharynx	Larynx	Hypo-pharynx
Nombre	7	2	1
Double localisation		1 (L et HP)	

Mêmes résultats, sous forme graphique.



Il a eu 2 patients avec des métastases à distance mises en évidence en *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* (patients 17 et 22) au bilan initial, un était retrouvé au scanner (patient 22).

Tableau 8. Ci-dessous la répartition des différents degrés de différenciation histologiques trouvés dans cette indication où le carcinome épidermoïde représente le seul type histologique.

Carcinome épidermoïde : différenciation					
Différenciation	Bien	Moyennement	Peu	Indifférencié	Non précisé
Nombre	5	3	7	2	6

Tableau 9. Ci-dessous les moyennes et médianes de *SUV max* en fonction du grade histologique de carcinome épidermoïde. NP pour non précisé.

<i>SUVmax</i>	<b>Bien différencié</b>	<b>Moyennement</b>	<b>Peu différencié</b>	<b>Indifférencié</b>	<b>NP</b>
<b>Moyenne</b>	<i>14,2</i>	<i>15,6</i>	<i>11,6</i>	<i>11</i>	<i>14,2</i>
<b>Médiane</b>	<i>13,5</i>	<i>17</i>	<i>11,5</i>	<i>11</i>	<i>15</i>
<b>Extrêmes</b>	<i>7-20</i>	<i>12-22</i>	<i>5-18</i>	<i>9-13</i>	<i>7-23</i>

### **B. III. 3. Groupe surveillance post-thérapeutique**

Ce groupe comportait 14 patients, 12 hommes et 2 femmes. L'âge moyen était de 53 ans. Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

<b>10</b>	<b>Sexe</b>	<b>Age</b>	<b>Motif de la TEP</b>	<b>Délai chir. / TEP</b>	<b>Résultats de la TEP</b>	<b>TDM ou IRM</b>	<b>Traitement</b>	<b>Suivi</b>
<b>1</b>	M	47	Base de langue, poumon	.	Base de langue, amygdale, vallécule, oropharynx, ADP, latéro-trachéale	Oropharynx, langue, amygdale, sillon amygdalo-glosse, vallécule, ADP, nodule poumon	RCC	.
<b>2</b>	M	47	Récidive langue après RCC ?	8 mois	Langue	Langue, base de langue, plancher buccal, ADP	RCC, curiethérapie	.
<b>3</b>	F	44	Suivi papillome inversé ethmoïde	7 mois	Ethmoïde et sinus sphénoïdal	Distinction difficile entre reliquat tumoral et séquelles	Chimiothérapie	Récidive carcinome épider à 1 an
<b>4</b>	M	59	ADP après PLT	8 ans	Normale	ADP, infiltration cutanée	.	Stabilité ADP à 2 ans
<b>5</b>	M	77	Suivi ADP	8 mois	Normale	Remaniements post-thérapeutiques	Surveillance	Récidive CE base de langue à 2 ans (RTE, erbitux)
<b>6</b>	M	62	Suivi LT	11 ans	Amygdale	Amygdale ; cerveau	RTE	.
<b>7</b>	F	30	Métastases hépatique carcinome adénoïde kystique récidivant	5 mois	Foie	Foie multiples lésions	Palliatif	.
<b>8</b>	M	47	Suivi CE sinus piriforme, lésion surrénale	1 an	Poumon sur lésion excavée	Surrénale, sinus piriforme, œdème larynx	Post-radique	Stable à 1 an

<b>10</b>	<b>Sexe</b>	<b>Age</b>	<b>Motif de la TEP</b>	<b>Délai chir. / TEP</b>	<b>Résultats de la TEP</b>	<b>TDM ou IRM</b>	<b>Traitement</b>	<b>Suivi</b>
<b>9</b>	M	51	Suivi CE larynx, ADP	4 mois	Pharynx suspect	Suspect anastomose pharyngo-œsophagienne	Palliatif	Evolutivité à 6 mois
<b>10</b>	M	52	Evaluation protocole carcinome épidermoïde sinus piriforme	4 mois	Poumon, sinus piriforme	Lésion infiltrante, ADP, poumon	PLT, RTE	.
<b>11</b>	M	50	Récidive ADP carcinome adéno-squameux vdp, fosse infra temporale (traité par RTE, curithérapie)	1 an	ADP ; fosse infra-temporale peu suspecte	ADP, suspect lambeau temporal et os mandibulaire	Chirurgie, RTE	.
<b>12</b>	M	57	Suivi CE margelle laryngée	1 an	Pas d'éléments suspects	Infiltrat post-thérapeutique	.	RAS à 2 ans
<b>13</b>	M	62	Suivi ADP (traité par chirurgie et RTE)	8 ans	RAS	Infiltration cervicale	Surveillance	Ostéonécrose mandibulaire
<b>14</b>	M	55	Suivi LT	2 ans	Pas d'éléments suspects	Formation hypodense liquidienne cervicale	Surveillance	.



Tableau 11. Ci-dessous la répartition des localisations des récives tumorales de la sphère ORL. Dans la détection des métastases à distance la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* et l'IM ont été équivalentes.

Localisation	Nombre
Cavité buccale	1
Oropharynx	5
Base du crâne	2
Massif facial	1
Hypo-pharynx	2
Larynx	3
Adénopathie cervicale	1

Résultats ci-dessus présentés sous forme graphique.

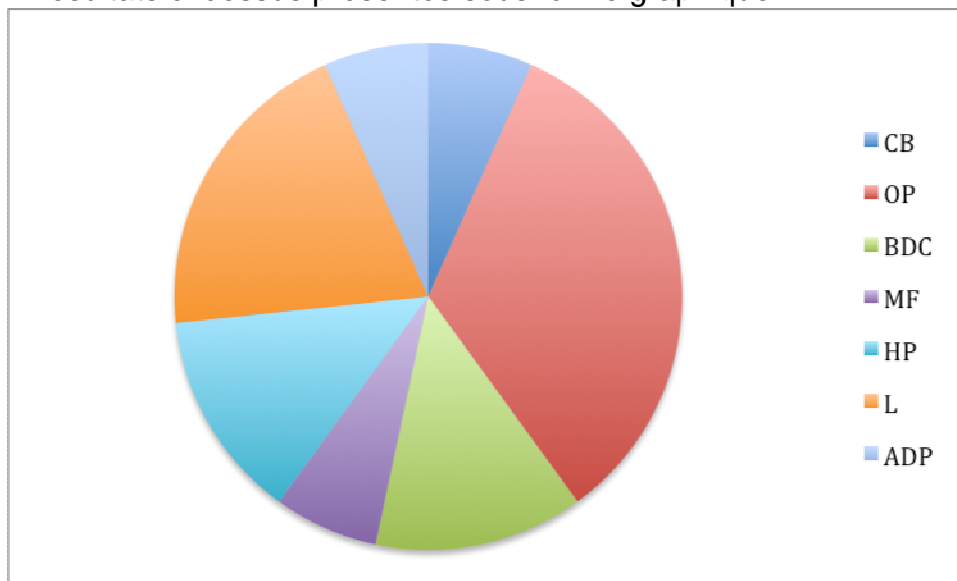


Tableau 12. Ci-dessous la répartition des patients en fonction du degré de différenciation et du type histologique de ces tumeurs récidivantes. NB : pour deux patients l'histologie n'était pas précisée.

Différenciation	Carcinome épidermoïde			Non précisé	Carcinome adénoïde kystique
	peu	moyennement	bien		
Nombre	1	2	2	6	1

Tableau 13. Ci-dessous les moyennes et médianes de *SUV max* selon l'histologie de carcinome épidermoïde bien différencié et les cas non précisés.

<i>SUVmax</i>	Bien différencié	Non précisé
<b>Moyenne</b>	15	10,5
<b>Médiane</b>	15	10,5
<b>Extrêmes</b>	14-16	5-16

Le carcinome épidermoïde peu différencié avait une *SUV max* à 14 et le carcinome adénoïde kystique à 8.

### B. III. 4. Groupe mélanome

Ce groupe comportait deux patients, un homme et une femme. L'âge moyen était de 79 ans.

Les résultats sont présentés dans le tableau 14 ci-dessous.

14	Sexe	Age	Motif TEP	Apport TEP	TDM ou IRM	Traitement	Suivi
1	M	68	Métastase sans primitif	RAS (réalisé en post-opératoire)	Nodule parotide	Chirurgie, RTE	Métastases en TEP : récurrence locale et carcinose à 6 mois
2	F	89	Mélanome endonasal	Fosse nasale, ADP, os, surrénales oreillette	ADP, nodules poumon	RTE	Evolutivité, complications à 6 mois

La moyenne comme la médiane de *SUV max* était à 14 avec comme extrêmes les valeurs 9 et 19.

### B. III. 5. Groupe UCNT

Ce groupe comportait 6 patients, un homme et 5 femmes. L'âge moyen était de 45 ans.

Les résultats sont présentés dans le tableau 15 ci-dessous.

15	Sexe	Age	Motif TEP	Apport TEP	TDM ou IRM	Traitement	Suivi
1	F	60	BEI cavum	Cavum	Masse cavum	RTE	Régression à 2 ans
2	F	29	Suspicion récidive (RCC à -2 ans)	RAS	Ganglion, post-thérapeutique	.	RAS à 3 ans
3	F	40	Suspicion récidive (RCC à -5 ans)	Non suspect	Infiltration locale	Surveillance	Pas de récidive à 6 ans ; ostéite post-radique
4	F	31	BEI cavum, ADP	Cavum étendu base du crâne, ADP	Infiltration locale étendue BDC, ADP	RCC	.
5	F	40	BEI cavum	Cavum, ADP	Cavum, ADP	RCC	.
6	M	68	BEI cavum	Cavum	Cavum, ADP, méninges	RCC	RAS à 2 ans ½

La moyenne de *SUV max* était à 13,2 et la médiane à 15 avec comme extrêmes les valeurs 9 et 21.

### B. IV. Discussion

La majorité des patients se trouvaient, en accord avec les données de la littérature (139), dans la tranche d'âge 41-65 ans et le sexe ratio moyen sur les cinq motifs d'examen était de 2,68 (51 hommes pour 19 femmes) (tableau 1).

L'histologie montrait également une nette prédominance de carcinomes épidermoïdes, 6 UCNT et 2 mélanomes ce qui rejoint les données de la littérature (135). Il y a eu un sarcome parotidien, un carcinome neuro-endocrine, deux carcinomes muco-épidermoïdes : un localisé à la parotide et l'autre à la glande sous-maxillaire ; deux adénocarcinomes : un situé au sinus maxillaire et l'autre à l'éthmoïde ; deux carcinomes adénoïdes kystiques : un de la base de langue et un du sinus maxillaire ; et aussi un carcinome lympho-épithélial de la base de langue.

## **B. IV. 1. Apport de la TEP au $^{18}\text{F}$ -FDG dans le groupe bilan d'extension initial**

Les tumeurs primitives étaient localisées majoritairement à l'hypopharynx, l'oropharynx puis la base du crâne, les glandes salivaires, le larynx et le massif facial et enfin la cavité buccale. Il y a eu 10 doubles localisations (tumeurs synchrones probables) comprenant essentiellement l'hypopharynx, le larynx et l'oropharynx (tableau 3). Il y avait une majorité de carcinomes épidermoïdes (16 patients) bien ou moyennement différenciés (10 patients), et peu ou indifférenciés (6 patients) (tableau 4).

Dans ce groupe, la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG a permis de dépister des métastases à distance au poumon, au squelette ou au foie pour 6 patients (3, 5, 7, 14, 18, 25) ; dans trois cas elles étaient retrouvées en imagerie morphologique, il s'agissait de métastases pulmonaires (patients 14, 18 et 25). Il y a eu 6 TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG réalisées immédiatement après chirurgie (patients 2, 9, 10, 13, 19, 21) qui ne mettaient pas en évidence de lésions locorégionales ou à distance (tableau 2).

Il n'y a pas eu de différence notable entre les résultats de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG et ceux de l'imagerie morphologique dans la détection des métastases ganglionnaires cervicales ; alors que les données de la littérature précisent que l'évaluation de l'extension ganglionnaire serait meilleure avec la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG (45, 46).

Seize patients avaient des adénopathies métastatiques à l'examen anatomo-pathologique et 6 des métastases à distance prouvées par le suivi.

Quatorze patients porteurs de fixations ganglionnaires cervicales ont été trouvés en TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG ; les deux patients non trouvés en TEP étaient ici :

- le patient 2 avec des adénopathies métastatiques à l'histologie dont la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG a été réalisée après l'intervention chirurgicale, il ne s'agit donc pas d'un faux négatif ;
- et le patient 23 pour qui on trouvait une discordance entre les données de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG et les résultats anatomo-pathologiques qui montraient une adénopathie (1N+/RC-/1N) au curage récurrentiel de la pharyngo-laryngectomie totale circulaire (PLTC) alors que la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG n'avait pas mis en évidence de métabolisme ganglionnaire. Il s'agit là d'un faux-

négatif de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG*, correspondant probablement à une micrométastase.

A noter que dans ce groupe, trois patients ont eu des récurrences métastatiques diagnostiquées au cours du suivi (patients qui n'ont pas été inclus dans le groupe suivi-post-thérapeutique) : deux patients ont été diagnostiqués par la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* (patients 6 et 13) et un patient (patient 2) n'avait pas eu de *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans son suivi.

Les *SUV max* étaient en moyenne proches de 15 pour les carcinomes épidermoïdes bien ou moyennement différenciés, de 17 pour les carcinomes épidermoïdes peu ou indifférenciés et de 13 pour les adénocarcinomes ; ces données où la *SUV max* est plus élevée pour les tumeurs moins différenciées concordent sensiblement avec les données de la littérature si on se réfère à la valeur pronostique du *SUV* (réf. 92, 93). Quant aux carcinomes épidermoïdes kystiques et carcinomes muco-épidermoïdes les valeurs de *SUV max* étaient basses (tableau 5).

Au total sur 25 patients étudiés dans ce groupe, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a détecté toutes les métastases à distance quand il y en avait (6 patients). La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a également été très performante dans la détection des adénopathies cervicales (14 patients sur 16 dont un patient était déjà opéré lors de la réalisation de l'examen) avec donc seulement un seul faux négatif qui n'a pas eu de conséquence puisque l'extension de la tumeur primitive impliquait une résection chirurgicale large.

## **B. IV. 2. Apport de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans le groupe adénopathie cervicale prévalente**

Dans ce groupe les carcinomes épidermoïdes peu différenciés prédominaient devant les bien différenciés (tableau 8). Les tumeurs primitives étaient localisées majoritairement à l'oropharynx (tableau 7). Une double localisation (tumeur synchrone probable) a été trouvée chez le patient 17 (tableau 6).

La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a été plus performante que l'imagerie morphologique dans la détection des tumeurs primitives et/ou à distance pour 4 patients (1, 7, 17, 20), (tableau 6).

Sur les 23 patients il y avait deux cancers métastatiques (patients 21 et 22) et un patient avec une tumeur synchrone (patient 17). La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a mis en

évidence le patient avec la tumeur synchrone, il s'agissait d'une récurrence laryngée, hypo-pharyngée et ganglionnaire associée à un deuxième cancer colique métastasé au pancréas de type adénocarcinome ; elle a également mis en évidence un autre patient avec métastases pulmonaires correspondant à un carcinome épidermoïde peu différencié (patient 22). Le patient 21 quant à lui a présenté une récurrence osseuse, ganglionnaire et cutanée diagnostiquée par la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* à 6 mois du traitement.

Il y a eu neuf primitifs trouvés au terme du bilan sur les 23 patients :

- 8 ont été mis en évidence par la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG*. Il y avait de plus quatre faux positifs de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* quant à la détection de la tumeur primitive (patients 16, 18, 22, 23).
- Un patient avait déjà été traité chirurgicalement avant la réalisation de l'examen *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* qui ne mettait pas en évidence de lésion suspecte de malignité sur l'ensemble du corps étudié. Il ne s'agit donc pas d'un faux-négatif.

Pour ce qui est des *SUV max* il n'a pas été mis en évidence de distinction particulière selon le degré de différenciation de la tumeur et la valeur de *SUV max* (tableau 9).

Au total sur les 23 patients étudiés, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a permis de mettre en évidence l'ensemble des tumeurs primitives, quand elles étaient trouvées (8 patients versus 5 en imagerie morphologique), le patient avec des métastases (trouvé également en imagerie morphologique) et la tumeur synchrone (non trouvée au bilan morphologique).

### **B. IV. 3. Apport de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* dans le groupe suivi post-thérapeutique**

Dans ce groupe la majorité des récurrences locales étaient de localisation pharyngée (tableau 11). Le type histologique prédominant était le carcinome épidermoïde (tableau 12).

Les performances entre la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* et l'imagerie morphologique dans la détection des récurrences ont été peu différentes (tableau 10).

Il y avait 6 patients présentant des récurrences ganglionnaires et 4 des métastases à distance. La *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a permis d'identifier :

- 5 récurrences locales avec une meilleure précision diagnostique de la tumeur éthmoïdale du patient 3 où l'IM ne savait pas faire la part entre reliquat tumoral et séquelle post-thérapeutique ; pour le patient 2 cependant l'IM a été meilleure.
- 4 récurrences loco-régionales avec donc 2 faux-négatifs de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* (patients 2 et 4).
- et 3 localisations à distances (versus 3 également en IM), avec une faible sensibilité de détection des métastases cérébrales (patient 6) par rapport à l'IRM.

Les patients 4, 5, 12, 13 et 14 ne présentaient pas de récurrence sur la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* qui par sa bonne valeur prédictive négative a permis de conforter les résultats de l'IM (notamment pour les patients 4, 13 et 14). Pour ce qui est des délais de réalisation du bilan par rapport au traitement, les patients 4, 13 et 14 réévalués à au moins 2 ans post-traitement ne présentaient pas de récurrence ; le patient 6 quant à lui avec un délai de 11 ans présentait un deuxième cancer métachrone amygdalien et cérébral. Pour les patients suspects de récurrence un an ou moins du traitement (9 patients), les patients 5 et 12 seulement n'ont pas eu de récurrence prouvée au bilan.

Les valeurs de *SUV max* allaient de 8 pour le carcinome adénoïde kystique à 15 pour les carcinomes épidermoïdes (tableau 13).

Au total sur les 14 patients, les performances de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* et de l'IM ont été comparables et très probablement complémentaires dans la détection des récurrences locales, régionales ou à distance. Si on s'intéresse aux autres populations étudiées, les récurrences trouvées par la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* uniquement comprenaient :

- 2 patients sur 3 dans le groupe bilan d'extension initial (1 patient n'avait pas eu de *TEP* dans son suivi).
- Un patient du groupe bilan d'une adénopathie cervicale prévalente.
- Les 2 mélanomes.
- Et deux *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* négatives confirmées par le suivi pour les deux suspicions de récurrence d'UCNT témoignant de la bonne valeur prédictive négative de l'examen.

#### **B. IV. 4. Apport de la TEP au $^{18}\text{F}$ -FDG dans le groupe mélanome**

Dans le groupe mélanome il y avait une patiente avec une localisation aux fosses nasales et un patient avec une localisation à la parotide, les examens TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour ces deux patients ont permis la détection des localisations métastatiques locorégionales et à distance (tableau 14). La moyenne de *SUV max* était à 14. La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG initiale du patient 1, réalisée après la parotidectomie, ne mettait pas en évidence de lésions suspectes de malignité sur l'ensemble du corps exploré.

Malgré le faible effectif de patients, la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG a été ici plus performante que l'IM dans le dépistage des lésions à distance.

#### **B. IV. 5. Apport de la TEP au $^{18}\text{F}$ -FDG dans le groupe UCNT**

Dans le groupe UCNT il y avait deux cancers du cavum étendus à la base du crâne et quatre localisés, traités par radio-chimiothérapie concomitante. Il y avait trois patients avec des métastases ganglionnaires. La TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG a mis en évidence des atteintes locales et ganglionnaires pour deux patients, des atteintes locales uniquement pour deux patients. Deux examens (TEP réalisées pour suivi post-thérapeutique dont un patient avait eu antérieurement une extension ganglionnaire) ne mettaient pas en évidence de lésions suspectes de malignité. Aucune métastase à distance n'a été mise en évidence à l'examen TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG. Il y avait au moins 3 vrai-positifs et 2 vrai-négatifs de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG. L'imagerie morphologique a été en effet plus sensible que la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG pour le patient 6 en dépistant des adénopathies et une extension aux méninges (tableau 15). Les *SUV max* ont été en moyenne proches de 13.

Au total les performances de la TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG en terme de sensibilité et de valeur prédictive négative pour cette indication ont été bonnes avec toutefois une meilleure sensibilité pour déterminer les limites d'extension locorégionale par l'imagerie morphologique, ce qui rejoint les données de la littérature (36, 37, 38).



## B. V. Conclusion

Par la séparation des patients en fonction du motif d'examen en 5 groupes, il a été précisé, dans cette étude, l'apport de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* pour chaque indication. On remarque ainsi que :

- dans le bilan d'extension initial la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* tient sa force dans la détection des adénopathies cervicales et des lésions à distance ;
- dans le bilan d'une adénopathie cervicale isolée la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est meilleure que l'IM dans la recherche du primitif notamment, et également dans la détection des lésions à distance ;
- dans le suivi post-thérapeutique, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* et l'IM sont certainement complémentaires. Par son excellente valeur prédictive négative, la *TEP* permet de conforter les données de l'IM ;
- dans le bilan d'un mélanome la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* est meilleure que l'IM ;
- dans le bilan d'un UCNT, l'IM est plus précise pour définir les limites d'extension locale, cependant la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* permettrait une meilleure détection des patients métastatiques de ces tumeurs indifférenciées.

Enfin avec l'arrivée de nouveaux traceurs, l'évaluation de la réponse thérapeutique pourrait peut-être être mieux appréciée par cette imagerie fonctionnelle que par l'imagerie en coupe.

## Abréviations

- sillon AG : sillon amygdalo-glosse
- trigone RM : trigone rétro-molaire
- ADP : adénopathie
- Chimio. : chimiothérapie
- Vdp : voile du palais
- SP : sinus piriforme
- CE : carcinome épidermoïde
- RCC : radio-chimiothérapie concomitante
- RTE : radiothérapie externe
- OPLTC : osso-pharyngo-laryngectomie totale circulaire
- inD : indifférencié
- RAS : rien à signaler
- RC+ : rupture capsulaire positive
- BPTM : bucco-pharyngectomie trans-mandibulaire
- Bdc ou BDC : base du crâne
- BEI : bilan d'extension initial
- L : larynx
- HP : hypopharynx

## Annexe

### **Classification de l'extension ganglionnaire des tumeurs des VADS selon TNM classification des tumeurs malignes, 6<sup>ème</sup> éd. Paris 2003. P. 23-61.**

**N0** Pas de ganglion métastatique régional

**N1** Métastase dans un seul ganglion, homolatéral et de 3 cm ou moins de plus grand diamètre

**N2a** Métastase dans un seul ganglion, homolatéral et de plus de 3 cm mais d'au maximum 6 cm de plus grand diamètre

**N2b** Métastases dans plusieurs ganglions, tous homolatéraux et d'au maximum 6 cm de plus grand diamètre

**N2c** Métastases dans des ganglions bilatéraux ou controlatéral (aux) et d'au maximum 6 cm de plus grand diamètre

**N3** Métastase dans un ganglion de plus de 6 cm de plus grand diamètre

**M0** Pas de métastase à distance

**MX** Renseignements insuffisants pour classer des métastases à distance

**M1** Métastases à distance

### **Classification de la tumeur primitive : lèvres**

**Tx** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**Tis** Carcinome non invasif (in situ)

**T1**  $T \leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T2**  $2 < T \leq 4$  cm dans sa plus grande dimension

**T3**  $T > 4$  cm dans sa plus grande dimension

**T4a** Tumeur envahissant les structures de voisinage (corticale osseuse, peau, plancher de bouche, nerf alvéolaire inférieur)

**T4b** Tumeur envahissant l'espace masticateur, les apophyses ptérygoïdes, la base du crâne, l'artère carotide interne.

## **Classification de la tumeur primitive : cavités nasales et sinusiennes**

### ***Sinus maxillaire***

**Tx** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**Tis** Carcinome non invasif (in situ)

**T1** Tumeur limitée à la muqueuse antrale sans érosion ni destruction osseuse

**T2** Tumeur avec érosion ou destruction de l'infrastructure incluant le palais dur et/ou la région du méat moyen

**T3** Tumeur envahissant l'une des structures suivantes : peau de la joue, mur postérieur du sinus maxillaire, plancher ou face interne de l'orbite, éthmoïde antérieur, fosse ptérygoïde

**T4a** Tumeur envahissant la cavité orbitaire et/ou une ou plusieurs des structures suivantes : lame criblée, éthmoïde postérieur, sinus sphénoïdal, nasopharynx, voile du palais, fosse ptérygo-maxillaire ou temporale, base du crâne

**T4b** Tumeur envahissant le toit de l'orbite, la dure-mère, le cerveau, l'étage moyen de la base du crâne, les nerfs crâniens autres que le V2, le nasopharynx, le clivus

### ***Ethmoïde***

**Tx** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**Tis** Carcinome non invasif (in situ)

**T1** Tumeur limitée à la muqueuse éthmoïdale sans érosion ni destruction osseuse

**T2** Tumeur étendue à la ou aux fosse(s) nasale(s)

**T3** Tumeur étendue à la partie antérieure de la cavité orbitaire et/ou au sinus maxillaire, palais, lame criblée

**T4a** Tumeur avec extension aux structures suivantes : apex orbitaire, sphénoïde, sinus frontal, peau, endocrâne, apophyses ptérygoïdes

**T4b** Tumeur envahissant le toit de l'orbite, la dure-mère, le cerveau, l'étage moyen de la base du crâne, les nerfs crâniens autre que le V2, le nasopharynx, le clivus

### **Classification des tumeurs de la cavité buccale**

**Tx** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**T1**  $T \leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T2**  $2 < T \leq 4$  cm dans sa plus grande dimension

**T3**  $T > 4$  cm dans sa plus grande dimension

**T4a** Tumeur envahissant les structures de voisinage (corticale osseuse, musculature extrinsèque profonde de la langue, sinus maxillaire et peau du visage)

**T4b** Tumeur envahissant l'espace masticateur, l'apophyse ptérygoïde, la base du crâne, l'artère carotide interne

### **Classification des tumeurs de l'oropharynx**

**Tx** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**Tis** Carcinome non invasif (in situ)

**T1**  $T \leq 2$  cm dans sa plus grande dimension

**T2**  $2 < T \leq 4$  cm

**T3**  $T > 4$  cm

**T4a** Tumeur envahissant les structures de voisinage (le larynx, la musculature profonde ou extrinsèque de la langue, le muscle ptérygoïdien médian, le palais osseux, la mandibule)

**T4b** Tumeur envahissant le muscle ptérygoïdien latéral, les apophyses ptérygoïdes, la paroi latérale du nasopharynx, la base du crâne, l'artère carotide

### **Classification des tumeurs du nasopharynx (cavum ou rhinopharynx)**

**T1** Tumeur confirmée à une région du nasopharynx ou biopsie systématique positive

**T2** Tumeur envahissant plus d'une région du nasopharynx (tissus mous de l'oropharynx et/ou de la fosse nasale)

**T2a** sans extension parapharyngée\*

**T2b** avec extension parapharyngée\*

**T3** Tumeur envahissant des structures osseuses et/ou des sinus maxillaires

**T4** Tumeur envahissant la base du crâne ou atteinte des nerfs crâniens ou l'hypopharynx ou l'orbite ou l'espace masticateur

\* l'extension parapharyngée consiste en une infiltration tumorale postéro-latérale à travers le fascia basilo-pharyngé

### **Classification des adénopathies régionales des tumeurs du nasopharynx**

*N1 Atteinte unilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques de 6 cm ou moins, au-dessus du creux sus-claviculaire*

*N2 Atteinte bilatérale d'un ou de plusieurs ganglions lymphatiques de 6 cm ou moins, au-dessus du creux sus-claviculaire*

*N3a > 6 cm*

*N3b dans le creux sus-claviculaire*

### **Classification des tumeurs de l'hypopharynx**

**Tx** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**Tis** Carcinome non invasif (in situ)

**T1** Tumeur limitée à une seule sous-localisation (région rétro-crico-arythénoïdienne, sinus piriforme ou paroi postérieure) et de 2 cm ou moins

**T2** Tumeur s'étendant à plus d'une sous-localisation ou région adjacente, sans fixation de l'hémi-larynx ou de plus de 2 cm, de 4 cm ou moins

**T3** Tumeur s'étendant à plus d'une sous-localisation ou région adjacente, avec fixation de l'hémi-larynx ou de plus de 4 cm

**T4a** Tumeur s'étendant aux structures voisines (par exemple cartilage ou tissus mous du cou)

**T4b** Tumeur s'étendant aux muscles pré-vertébraux, l'artère carotide, les structures médiastinales

## **Classification des tumeurs du larynx**

**Tx** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**Tis** Carcinome non invasif (in situ)

### ***Étage sus-glottique***

**T1** Tumeur limitée à une sous-localisation (épiglottite sus ou sous hyoïdienne, repli ary-épiglottique, arythénoïde, bandes ventriculaires, cavités ventriculaires) avec mobilité normale des cordes vocales

**T2** Tumeur envahissant plus d'une sous-localisation (de l'étage sus-glottique ou glottique ou extra-glottique – muqueuse de la base de langue, vallécule, paroi interne du sinus piriforme) avec mobilité normale des cordes vocales

**T3** Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique et/ou envahissement de la région rétro-crico-aryténoïdienne, espace para-glottique, de la paroi interne du sinus piriforme ou de la loge pré-épiglottique, érosion du cartilage thyroïde

**T4a** Tumeur envahissant le cartilage thyroïde, trachée et/ou étendue aux structures extra-laryngées (par exemple oropharynx ou tissus mous du cou, muscles profonds/extrinsèques de la langue, muscle sous-hyoïdien, œsophage, thyroïde)

**T4b** Tumeur envahissant l'espace pré-vertébral, les structures médiastinales, l'artère carotide

### ***Etage glottique***

**T1** Tumeur limitée à une ou deux cordes vocales (pouvant envahir la commissure antérieure ou postérieure) avec mobilité normale

**T1a** tumeur limité à une corde vocale

**T1b** tumeur envahissant les deux cordes vocales

**T2** Tumeur envahissant l'étage sus ou sous-glottique et/ou diminution de mobilité glottique

**T3** Tumeur au larynx avec fixation glottique, envahissement de l'espace paraglottique, érosion du cartilage thyroïde (corticale interne)

**T4a** Tumeur envahissant le cartilage thyroïde, la trachée et/ou étendue aux structures extra-laryngées (par exemple oropharynx ou tissus mous du cou, muscles profonds/extrinsèques de la langue, muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage)

**T4b** Tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales, l'artère carotide

### ***Etage sous-glottique***

**T1** Tumeur limitée à la sous-glotte

**T2** Tumeur étendue au plan glottique avec mobilité normale ou diminuée

**T3** Tumeur limitée au larynx avec fixation glottique

**T4a** Tumeur envahissant le cartilage thyroïde ou cricoïde, la trachée et/ou étendue aux structures extra-laryngées (par exemple oropharynx ou tissus mous du cou, muscles profonds/extrinsèques de la langue, muscles sous-hyoïdiens, thyroïde, œsophage)

**T4b** Tumeur envahissant l'espace prévertébral, les structures médiastinales, l'artère carotide



## **Classification de la tumeur primitive : tumeurs des glandes salivaires**

**Tx** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

**T0** Pas de signe de tumeur primitive

**T1** Tumeur de 2 cm ou moins de plus grande dimension sans extension extra-parenchymateuse

**T2** Tumeur dont la plus grande dimension est comprise entre 2 cm et 4 cm (4 cm inclus) sans extension extra-parenchymateuse

**T3** Tumeur dont la plus grande dimension est comprise entre 4 cm et 6 cm (6 cm inclus) et/ou avec extension extra-parenchymateuse

**T4a** Tumeur dont la plus grande dimension est supérieure à 6 cm atteignant la peau, la mandibule, le canal auditif, le nerf facial

**T4b** Tumeur envahissant la base du crâne, l'apophyse ptérygoïde ou englobant l'artère carotide

## Références

1. Ang KK, Trotti A, Brown BW, Garden AS, Foote RL, Morrison WH, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001 nov 1;51(3):571-8.
2. Remontet L, Estève J, Bouvier A-M, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2003 févr;51(1 Pt 1):3-30.
3. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer.* 1994 janv 1;73(1):187-90.
4. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000 mars;110(3 Pt 2 Suppl 93):1-18.
5. McGuirt WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope.* 1982 mai;92(5):569-76.
6. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1995 mars 15;75(6):1343-53.
7. Gluckman JL. Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. *Arch Otolaryngol.* 1979 oct;105(10):597-8.
8. Ricard A-S, Majoufre-Lefebvre C, Demeaux H, Siberchicot F, Zwetyenga N. [Simultaneous squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2007 déc;108(6):509-12.
9. Martin-Granizo R, Naval L, Castro P, Goizueta C, Muñoz M. Quintuple cancers: report of a case with triple cancers in the head and neck. *J Craniomaxillofac Surg.* 1997 juin;25(3):153-7.
10. Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1979 déc;88(Pt 1):846-54.
11. Parker JT, Hill JH. Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope.* 1988 févr;98(2):147-9.
12. McCombe A, Lund VJ, Howard DJ. Multiple synchronous carcinoma of the aero-digestive tract. *J Laryngol Otol.* 1989 août;103(8):794-5.
13. Cohn AM, Peppard SB. Multiple primary malignant tumors of the head and neck. *Am J Otolaryngol.* 1980 nov;1(5):411-7.

14. d' Istria JC, Pradoura JP, Zakarian S, Jausseran M, Musarella Y, Coquin JY. [Double neoplastic localization in O.R.L. Role of endoscopy]. *J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac*. 1980 avr;29(4):249-56.
15. Weaver A, Fleming SM, Knechtges TC, Smith D. Triple endoscopy: a neglected essential in head and neck cancer. *Surgery*. 1979 sept;86(3):493-6.
16. Hujala K, Sipilä J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2005 janv;262(1):17-20.
17. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope*. 2008 août;118(8):1350-6.
18. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003 avr 15;63(8):1727-30.
19. Tomek MS, McGuirt WF. Second head and neck cancers and tobacco usage. *Am J Otolaryngol*. 2003 févr;24(1):24-7.
20. Boysen M, Loven JO. Second malignant neoplasms in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Oncol*. 1993;32(3):283-8.
21. Védrine L, Chargari C, Le Moulec S, Fayolle M, Ceccaldi B, Bauduceau O. [Cancer chemotherapy of the upper aerodigestive tract]. *Cancer Radiother*. 2008 mars;12(2):110-9.
22. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N. Engl. J. Med*. 1993 janv 21;328(3):184-94.
23. al-Sarraf M. Cisplatin combinations in the treatment of head and neck cancer. *Semin. Oncol*. 1994 oct;21(5 Suppl 12):28-34.
24. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000 mars 18;355(9208):949-55.
25. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre J-L, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Engl. J. Med*. 2004 mai 6;350(19):1945-52.
26. Hitt R, Paz-Ares L, Brandáriz A, Castellano D, Peña C, Millán JM, et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial. *Ann. Oncol*. 2002 oct;13(10):1665-73.

27. Cabelguenne A, Blons H, de Waziers I, Carnot F, Houllier AM, Soussi T, et al. p53 alterations predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective series. *J. Clin. Oncol.* 2000 avr;18(7):1465-73.
28. Eschwège F, Bourhis J, Luboinski B, Lefebvre JL. [Organ preservation in ORL oncology: myth or reality. The case for laryngeal preservation]. *Cancer Radiother.* 1998 oct;2(5):437-45.
29. MAJER EH, RIEDER W. [Technic of laryngectomy permitting the conservation of respiratory permeability (cricohyoidopexy)]. *Ann Otolaryngol.* 1959 août;76:677-81.
30. Labayle J, Bismuth R. [Total laryngectomy with reconstitution]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1971 mai;88(4):219-28.
31. Piquet JJ, Desaulty A, Decroix G. [Crico-hyoido-epiglottopexy. Surgical technic and functional results]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1974 déc;91(12):681-6.
32. Marandas P, Luboinski B, Leridant AM, Lambert J, Schwaab G, Richard JM. [Functional surgery in cancer of the laryngeal vestibule. Apropos of 149 cases treated at the Institut Gustave-Roussy]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1987;104(4):259-65.
33. Laccourreye H, Aboucaya JP, Ménard M, Janot F, Fabre A, Brasnu D, et al. [Hemipharyngolaryngectomies. Functional and carcinologic results]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1988;105(6):443-7.
34. Parsons, Mendenhall, Stringer, Cassisi, Million. Radiotherapy Alone for Moderately Advanced Laryngeal Cancer (T2-T3). *Semin Radiat Oncol.* 1992 juill;2(3):158-62.
35. Duet M, Hugonnet F, Faraggi M. Role of positron emission tomography (PET) in head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2010 mars;127(1):40-5.
36. Goerres GW, Schmid DT, Grätz KW, von Schulthess GK, Eyrich GK. Impact of whole body positron emission tomography on initial staging and therapy in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* 2003 sept;39(6):547-51.
37. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S, et al. Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann. Surg.* 2002 août;236(2):208-17.
38. Ng S-H, Yen T-C, Liao C-T, Chang JT-C, Chan S-C, Ko S-F, et al. 18F-FDG PET and CT/MRI in oral cavity squamous cell carcinoma: a prospective study of 124 patients with histologic correlation. *J. Nucl. Med.* 2005 juill;46(7):1136-43.

39. Schöder H, Yeung HWD. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Semin Nucl Med.* 2004 juill;34(3):180-97.
40. Ng S-H, Chang JT-C, Chan S-C, Ko S-F, Wang H-M, Liao C-T, et al. Nodal metastases of nasopharyngeal carcinoma: patterns of disease on MRI and FDG PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004 août;31(8):1073-80.
41. Ng S-H, Chan S-C, Yen T-C, Chang JT-C, Liao C-T, Ko S-F, et al. Staging of untreated nasopharyngeal carcinoma with PET/CT: comparison with conventional imaging work-up. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009 janv;36(1):12-22.
42. Morrissey DD, Talbot JM, Cohen JI, Wax MK, Andersen PE. Accuracy of computed tomography in determining the presence or absence of metastatic retropharyngeal adenopathy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000 déc;126(12):1478-81.
43. Chu HR, Kim JH, Yoon DY, Hwang HS, Rho Y-S. Additional diagnostic value of (18)F-FDG PET-CT in detecting retropharyngeal nodal metastases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 nov;141(5):633-8.
44. Al-Ibraheem A, Buck A, Krause BJ, Scheidhauer K, Schwaiger M. Clinical Applications of FDG PET and PET/CT in Head and Neck Cancer. *J Oncol.* 2009;2009:208725.
45. Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, Huguenin P, Schmid S, von Schulthess GK, et al. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2003 mai;113(5):888-91.
46. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hör G. Prospective comparison of 18F-FDG PET with conventional imaging modalities (CT, MRI, US) in lymph node staging of head and neck cancer. *Eur J Nucl Med.* 1998 sept;25(9):1255-60.
47. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera M, Anzai Y, Krohn K, et al. Staging of head and neck squamous cell cancer with extended-field FDG-PET. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003 nov;129(11):1173-8.
48. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M, Schlemmer H, Claussen CD, Claussen C, et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 avr;184(4):1326-31.
49. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck.* 2001 déc;23(12):1056-60.
50. Wax MK, Myers LL, Gabalski EC, Husain S, Gona JM, Nabi H. Positron emission tomography in the evaluation of synchronous lung lesions in patients with untreated head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2002 juin;128(6):703-7.

51. Perlow A, Bui C, Shreve P, Sundgren PC, Teknos TN, Mukherji SK. High incidence of chest malignancy detected by FDG PET in patients suspected of recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 oct;28(5):704-9.
52. Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, et al. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope.* 2007 juill;117(7):1173-9.
53. Gordin A, Golz A, Keidar Z, Daitzchman M, Bar-Shalom R, Israel O. The role of FDG-PET/CT imaging in head and neck malignant conditions: impact on diagnostic accuracy and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 juill;137(1):130-7.
54. Roh J-L, Ryu CH, Choi S-H, Kim JS, Lee JH, Cho K-J, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET for patients with salivary gland malignancies. *J. Nucl. Med.* 2007 févr;48(2):240-6.
55. Jeong H-S, Chung MK, Son Y-I, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in management of high-grade salivary gland malignancies. *J. Nucl. Med.* 2007 août;48(8):1237-44.
56. Cermik TF, Mavi A, Acikgoz G, Houseni M, Dadparvar S, Alavi A. FDG PET in detecting primary and recurrent malignant salivary gland tumors. *Clin Nucl Med.* 2007 avr;32(4):286-91.
57. Pelosi E, Pennone M, Deandreis D, Douroukas A, Mancini M, Bisi G. Role of whole body positron emission tomography/computed tomography scan with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with biopsy proven tumor metastases from unknown primary site. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006 mars;50(1):15-22.
58. Kwee TC, Basu S, Cheng G, Alavi A. FDG PET/CT in carcinoma of unknown primary. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010 mars;37(3):635-44.
59. Weber WA, Wieder H. Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006 juill;33 Suppl 1:27-37.
60. Yen R-F, Chen TH-H, Ting L-L, Tzen K-Y, Pan M-H, Hong R-L. Early restaging whole-body (18)F-FDG PET during induction chemotherapy predicts clinical outcome in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2005 oct;32(10):1152-9.
61. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. PET in the assessment of therapy response in patients with carcinoma of the head and neck and of the esophagus. *J. Nucl. Med.* 2004 janv;45(1):56-68.
62. Nam SY, Lee S, Im KC, Kim J-S, Kim SY, Choi S-H, et al. Early evaluation of the response to radiotherapy of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck using 18FDG-PET. *Oral Oncol.* 2005 avr;41(4):390-5.

63. Schöder H, Fury M, Lee N, Kraus D. PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *J. Nucl. Med.* 2009 mai;50 Suppl 1:74S-88S.
64. [Post-therapeutic follow-up in upper airway squamous-cell carcinoma]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2006 nov;123(5):240-79.
65. Morton RP, Hay KD, Macann A. On completion of curative treatment of head and neck cancer: why follow up? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 avr;12(2):142-6.
66. Lapela M, Eigtved A, Jyrkkiö S, Grénman R, Kurki T, Lindholm P, et al. Experience in qualitative and quantitative FDG PET in follow-up of patients with suspected recurrence from head and neck cancer. *Eur. J. Cancer.* 2000 mai;36(7):858-67.
67. Lonneux M. [Current applications and future developments of positron emission tomography in head and neck cancer]. *Cancer Radiother.* 2005 févr;9(1):8-15.
68. Conessa C, Clément P, Foehrenbach H, Poncet JL. [Positron emission tomography in head and neck squamous cell carcinomas]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2006 nov;123(5):227-39.
69. Rohren EM, Turkington TG, Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology.* 2004 mai;231(2):305-32.
70. Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. *Head Neck.* 2001 nov;23(11):933-41.
71. McGuirt WF, Greven KM, Keyes JW Jr, Williams DW 3rd, Watson N. Laryngeal radionecrosis versus recurrent cancer: a clinical approach. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1998 avr;107(4):293-6.
72. Gregoire V. Is there any future in radiotherapy planning without the use of PET: unraveling the myth.. *Radiother Oncol.* 2004 déc;73(3):261-3.
73. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol.* 2008 juin;33(3):210-22.
74. Ng S-H, Yen T-C, Chang JT-C, Chan S-C, Ko S-F, Wang H-M, et al. Prospective study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography and magnetic resonance imaging in oral cavity squamous cell carcinoma with palpably negative neck. *J. Clin. Oncol.* 2006 sept 20;24(27):4371-6.
75. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001 mai;258(4):177-83.

76. Wong RJ, Lin DT, Schöder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S, et al. Diagnostic and prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002 oct 15;20(20):4199-208.
77. Schwartz DL, Barker J Jr, Chansky K, Yueh B, Raminfar L, Drago P, et al. Postradiotherapy surveillance practice for head and neck squamous cell carcinoma--too much for too little? *Head Neck.* 2003 déc;25(12):990-9.
78. Wahl RL. Targeting glucose transporters for tumor imaging: « sweet » idea, « sour » result. *J. Nucl. Med.* 1996 juin;37(6):1038-41.
79. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of 18FFDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: posttherapy evaluation and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 févr;184(2):589-97.
80. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2000 mars;110(3 Pt 1):397-401.
81. Ryan WR, Fee WE Jr, Le Q-T, Pinto HA. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2005 avr;115(4):645-50.
82. Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1995 déc;104(12):946-54.
83. León X, Quer M, Diez S, Orús C, López-Pousa A, Burgués J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 1999 mai;21(3):204-10.
84. Greven KM, Williams DW 3rd, McGuirt WF Sr, Harkness BA, D'Agostino RB Jr, Keyes JW Jr, et al. Serial positron emission tomography scans following radiation therapy of patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2001 nov;23(11):942-6.
85. Kubota K, Yokoyama J, Yamaguchi K, Ono S, Qureshy A, Itoh M, et al. FDG-PET delayed imaging for the detection of head and neck cancer recurrence after radio-chemotherapy: comparison with MRI/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2004 avr;31(4):590-5.
86. Fakhry N, Barberet M, Lussato D, Cammilleri S, Mundler O, Giovanni A, et al. [Role of [18F]-FDG PET-CT in the management of the head and neck cancers]. *Bull Cancer.* 2006 oct;93(10):1017-25.
87. Kim SY, Roh J-L, Kim JS, Ryu CH, Lee JH, Cho K-J, et al. Utility of FDG PET in patients with squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Eur J Surg Oncol.* 2008 févr;34(2):208-15.
88. Fukui MB, Blodgett TM, Snyderman CH, Johnson JJ, Myers EN, Townsend DW, et al. Combined PET-CT in the head and neck: part 2. Diagnostic uses and pitfalls of oncologic imaging. *Radiographics.* 2005 août;25(4):913-30.



89. Lowe VJ, Boyd JH, Dunphy FR, Kim H, Dunleavy T, Collins BT, et al. Surveillance for recurrent head and neck cancer using positron emission tomography. *J. Clin. Oncol.* 2000 févr;18(3):651-8.
90. Pauleit D, Zimmermann A, Stoffels G, Bauer D, Risse J, Flüß MO, et al. 18F-FET PET compared with 18F-FDG PET and CT in patients with head and neck cancer. *J. Nucl. Med.* 2006 févr;47(2):256-61.
91. Xie P, Li M, Zhao H, Sun X, Fu Z, Yu J. 18F-FDG PET or PET-CT to evaluate prognosis for head and neck cancer: a meta-analysis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2011 juill;137(7):1085-93.
92. Kim SY, Roh J-L, Kim MR, Kim JS, Choi S-H, Nam SY, et al. Use of 18F-FDG PET for primary treatment strategy in patients with squamous cell carcinoma of the oropharynx. *J. Nucl. Med.* 2007 mai;48(5):752-7.
93. Roh J-L, Pae KH, Choi S-H, Kim JS, Lee S, Kim S-B, et al. 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography as guidance for primary treatment in patients with advanced-stage resectable squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur J Surg Oncol.* 2007 août;33(6):790-5.
94. Higgins KA, Hoang JK, Roach MC, Chino J, Yoo DS, Turkington TG, et al. Analysis of Pretreatment FDG-PET SUV Parameters in Head-and-Neck Cancer: Tumor SUV(mean) has Superior Prognostic Value. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2011 janv 27 [cité 2011 juin 26]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277108>
95. Geets X, Lee JA, Castadot P, Bol A, Grégoire V. [Potential place of FDG-PET for the GTV delineation in head and neck and lung cancers]. *Cancer Radiother.* 2009 oct;13(6-7):594-9.
96. Geets X, Daisne J-F, Tomsej M, Duprez T, Lonneux M, Grégoire V. Impact of the type of imaging modality on target volumes delineation and dose distribution in pharyngo-laryngeal squamous cell carcinoma: comparison between pre- and per-treatment studies. *Radiother Oncol.* 2006 mars;78(3):291-7.
97. Wang D, Schultz CJ, Jursinic PA, Bialkowski M, Zhu XR, Brown WD, et al. Initial experience of FDG-PET/CT guided IMRT of head-and-neck carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 mai 1;65(1):143-51.
98. Zheng X-K, Chen L-H, Wang Q-S, Wu F-B. Influence of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography on salvage treatment decision making for locally persistent nasopharyngeal carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006 juill 15;65(4):1020-5.
99. Rischin D, Hicks RJ, Fisher R, Binns D, Corry J, Porceddu S, et al. Prognostic significance of [18F]-misonidazole positron emission tomography-detected tumor hypoxia in patients with advanced head and neck cancer randomly assigned to chemoradiation with or without tirapazamine: a substudy of Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *J. Clin. Oncol.* 2006 mai 1;24(13):2098-104.

100. Christian N, Deheneffe S, Bol A, De Bast M, Labar D, Lee JA, et al. Is (18)F-FDG a surrogate tracer to measure tumor hypoxia? Comparison with the hypoxic tracer (14)C-EF3 in animal tumor models. *Radiother Oncol.* 2010 nov;97(2):183-8.
101. GRAY LH, CONGER AD, EBERT M, HORNSEY S, SCOTT OC. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *Br J Radiol.* 1953 déc;26(312):638-48.
102. Vaupel P, Harrison L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response. *Oncologist.* 2004;9 Suppl 5:4-9.
103. Nordsmark M, Bentzen SM, Rudat V, Brizel D, Lartigau E, Stadler P, et al. Prognostic value of tumor oxygenation in 397 head and neck tumors after primary radiation therapy. An international multi-center study. *Radiother Oncol.* 2005 oct;77(1):18-24.
104. Kaanders JHAM, Pop LAM, Marres HAM, Bruaset I, van den Hoogen FJA, Merks MAW, et al. ARCON: experience in 215 patients with advanced head-and-neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002 mars 1;52(3):769-78.
105. Rischin D, Peters LJ, O'Sullivan B, Giralt J, Fisher R, Yuen K, et al. Tirapazamine, cisplatin, and radiation versus cisplatin and radiation for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (TROG 02.02, HeadSTART): a phase III trial of the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2010 juin 20;28(18):2989-95.
106. Freedman NMT, Sundaram SK, Kurdziel K, Carrasquillo JA, Whatley M, Carson JM, et al. Comparison of SUV and Patlak slope for monitoring of cancer therapy using serial PET scans. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003 janv;30(1):46-53.
107. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981 janv 1;47(1):207-14.
108. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000 févr 2;92(3):205-16.
109. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009 janv;45(2):228-47.
110. Bourguet P, Blanc-Vincent MP, Boneu A, Bosquet L, Chauffert B, Corone C, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the use of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDP-PET scanning) in oncology (2002). *Br. J. Cancer.* 2003 août;89 Suppl 1:S84-91.
111. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux P-Y, Le Duc-Pennec A, Marianovski R, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment

- recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J. Nucl. Med.* 2009 janv;50(1):24-9.
112. Querellou S, Abgral R, Le Roux P-Y, Nowak E, Valette G, Potard G, et al. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography imaging in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2012 avr;34(4):462-8.
113. Smith TA. FDG uptake, tumour characteristics and response to therapy: a review. *Nucl Med Commun.* 1998 févr;19(2):97-105.
114. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, Mottaghy FM, Dietlein M, Guermazi A, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: consensus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization Project in Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007 févr 10;25(5):571-8.
115. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2007 févr 10;25(5):579-86.
116. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer.* 1999 déc;35(13):1773-82.
117. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med.* 2009 mai;50 Suppl 1:122S-50S.
118. Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2006 janv 1;12(1):97-106.
119. Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Reimold M, Hehr T, Budach W, et al. Repeat 18F-FDG PET for monitoring neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2007 févr;55(2):165-71.
120. Kong F-MS, Frey KA, Quint LE, Ten Haken RK, Hayman JA, Kessler M, et al. A pilot study of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scans during and after radiation-based therapy in patients with non small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007 juill 20;25(21):3116-23.
121. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Sasakawa Y, Ohkawa M, Gotoh M, et al. Correlation of FDG-PET findings with histopathology in the assessment of response to induction chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006 févr;33(2):140-7.

122. Bonardel G, Vedrine L, Aupee O, Gontier E, Le Garlantezec P, Soret M, et al. [Evaluation of therapies in oncology by positron emission tomography: towards therapeutical personalization]. *Bull Cancer*. 2009 févr;96(2):213-26.
123. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske SN. FDG PET: elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J. Nucl. Med.* 1998 juin;39(6):1030-3.
124. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, Yamamoto AJ, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J. Nucl. Med.* 2001 sept;42(9):1412-7.
125. Shankar LK, Hoffman JM, Bacharach S, Graham MM, Karp J, Lammertsma AA, et al. Consensus recommendations for the use of 18F-FDG PET as an indicator of therapeutic response in patients in National Cancer Institute Trials. *J. Nucl. Med.* 2006 juin;47(6):1059-66.
126. Boellaard R, Oyen WJG, Hoekstra CJ, Hoekstra OS, Visser EP, Willemsen AT, et al. The Netherlands protocol for standardisation and quantification of FDG whole body PET studies in multi-centre trials. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2008 déc;35(12):2320-33.
127. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2002. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/database.htm>.
128. Marandas P. *Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles. Collection ORL*. Paris: Masson; 2004.
129. <http://ifsi.pellegrin.free.fr/Cours/fichiers/coursKVADS.pdf>
130. Ljumanovic L, Langendijk JA, Hoekstra OS, Leemans CR, Casteljins JA. Distant metastases in head and neck carcinoma : identification of pronostic groups with MR imaging. *Eur J Radiol* 2006 ; 60 : 58-66.
131. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck* 2005 ; 27 : 990-4.
132. Martin-Duverneuil N, Auriol M. *Les tumeurs maxillo-faciales. Imagerie - Anatomopathologie*. Montpellier : Sauramps ; 2004.
133. Ginsberg LE, DeMonte F. Imaging of perineural tumor spread from palatal carcinoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 : 1417-22.
134. Bianchi SD, Boccardi A. Radiological aspects of osteosarcoma of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 1999 ; 28 : 42-7.
135. Martin-Duverneuil N, Amor-Sahli M, Drier A. Pathologie tumorale maxillofaciale -chapitre 3 - *Imagerie en ORL*. 2010 Elsevier Masson.
136. Chong VF. Neoplasm of the nasopharynx. In : Hermans R (ed.) *Head and neck cancer imaging*. Collection Medical Imaging - Springer; 2006 : 129-42.

137. Chong VF, Khoo JB, Fan YF. Imaging of the nasopharynx and skull base. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14 : 695-719.
138. Dubrulle F. Diagnostic et bilan d'extension d'une tumeur du nasopharynx. *Imagerie en ORL*. 2010 Elsevier Masson.
139. Boute P. Les cancers épidermoïdes simultanés de la cavité orale et du pharyngolarynx. Thèse, Faculté de médecine, Amiens, 2011.
140. Dubray B. Temps total en radiothérapie : interprétation des études cliniques non randomisées. *Bull Cancer Radiother* 1993;80:431-7.
141. Chevalier D, Lejeune R, Fayoux P, Darras JA, Piquet JJ. Laryngectomies subtotaux dans les tumeurs étendues du larynx. In : Eschwege F, ed. *Actualités de carcinologie cervicofaciale*. Paris : Masson ; 1998. p 89-2.
142. Souillard-Scemama, Chevalier D. Pathologie tumorale du larynx et de l'hypopharynx - Aspect post-thérapeutique. *Imagerie ORL*. 2010 Elsevier Masson.
143. Piquet JJ. Laryngectomies partielles, subtotaux et totales. *Encycl Med Chir, Techniques chirurgicales - Tête et cou*, 46-360, 1993.
144. Maroldi R, Battaglia G, Niclai P, Maculotti P, Cappiello J, Cabassa P *et al*. CT appearance of the larynx after conservative and radical surgery for carcinomas. *Eur Radiol* 1997 ; 418-31.
145. Bely-Toueg N, Halimi P, Laccourreye O, Laskri F, Brasnu D, Frija G. Normal Laryngeal CT findings after supracricoid partial laryngectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 ; 22 : 1872-80.
146. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D. Supracricoid laryngectomy with cricohyoïdoépiglottopexy : a partial laryngeal procedure for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99 : 421-6.
147. Casteljins JA, Becker M, Hermans R. Impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer. *Eur Radiol* 1996 ; 6 : 156-69.
148. Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. CT findings in chondroradionecrosis of the larynx. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998 ; 19 : 711-8.
149. Wong RJ, Lin DT, Schöder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S *et al*. Diagnostic and prognostic value of (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4199-208.
150. Bonardel G, Gontier E, Soret M, Foehrenbach H. Apport des techniques de médecine nucléaire dans la prise en charge des affections de la sphère oto-rhino-laryngologique. 2010 Elsevier Masson.
151. Bourguet P, Groupe de Travail SOR. FNCLCC. *Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations 2003 pour l'utilisation*

de la tomographie par émission de positons au  $^{18}\text{F}$ -FDG (TEP-FDG) en cancérologie. Rapport intégral. 2003 (p. 135-58).

152. Bourguet P, Groupe de Travail SOR. Recommandations pour la pratique clinique : standards, options et recommandations 2003 pour l'utilisation de la tomographie par émission de positons au  $^{18}\text{F}$ -FDG (TEP-FDG) en cancérologie. Bull Cancer 2003;90:67-79.
153. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY et al. intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) au  $^{18}\text{F}$ FDG dans le suivi des patients traités pour carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (VADS) en rémission clinique. Médecine Nucléaire 33 (2009) 193-200.
154. National Comprehensive Cancer Network. The Complete Library of NCCN Oncology Practice Guidelines, Version 1.2001.
155. Société Française D'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. Suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de l'adulte. Texte long. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2006; 123:243-80.
156. Colavolpe C, Fakhry N, Guedj E, Tessonier L, Zanaret M, Mundler O. Positron Emission Tomography and head and Neck cancers : Recurrence and post-treatment surveillance. médecine Nucléaire 32 (2008) 399-408.
157. Moretti JL, Weinmann P, Tamgac F, Rigo P. Imagerie fonctionnelle par positons en oncologie nucléaire. Paris: Springer; 2004 (181p).
158. Bontemps X, Abgral R, Leleu C, Turzo A et al. Comparison of different segmentation methods using PET/CT for HNSCC radiotherapy targeting. Medecine Nucléaire 36 (2012) 303-312.
159. Vera P, Thureau S, Bohn P. Positrons emission tomography tracers for hypoxia imaging. Médecine Nucléaire 35 (2011) 433-444.
160. Buvat I. Quantification in oncologic FDG-PET: A scientific overview. Médecine Nucléaire 35 (2011) 320-321.
161. Buvat I. Understanding the limitations of SUV. Médecine Nucléaire 31 (2007) 165-172.
162. Abgral R, Le Roux PY, Blanc-Béguin F et al. Therapeutic response evaluation by  $^{18}\text{F}$ Fluoro-deoxyglucose (FDG) Positron Emission Tomography (PET) in oncology and haematology. Médecine Nucléaire 35 (2011) 600-607.
163. Schwartz DL, Rajendran J, Yueh B, Coltrera MD, Leblanc M, Eary J, Krohn K. FDG PET prediction of head and neck squamous cell cancer outcomes. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130 : 1361-7.
164. Krabbe CA, Dijkstra PU, Pruim J, van der Laan BF, van der Wal JE, Gravendeel JP, Roodenburg JL. FDG PET in oral and oropharyngeal cancer.

- Value for confirmation of N0 neck and detection of occult metastases. *Oral Oncol* 2008 ; 44 : 31-6.
165. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head and Neck* 2001 ; 23 : 1056-60.
166. Kim MR, Roh JL, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH *et al.* Utility of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the oropharynx. *Eur J Surg Oncol* 2007 ; 33 : 633-8.
167. Référentiel Onco Nord-Pas-de-Calais - Réseau régional de cancérologie. Cancers des voies aéro-digestives supérieures et glandes salivaires. Version Décembre 2006.
168. Réseau de Cancérologie d'Aquitaine. Référentiel régional. Prise en charge des carcinomes de l'hypopharynx et du larynx.
169. Marandas P. Cancers des voies aéro-digestives supérieures Données actuelles. Issy-les-Moulineaux, Masson 2004. p. 10-25.
170. Pasche R. Le risque de cancers multiples simultanés ou successifs sur les VADS chez les patients porteurs d'un carcinome de bouche, du pharynx ou du larynx. Thèse, Faculté de médecine, Lausanne, 1984.
171. Hill C, Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif. Epidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. *Bulletin du cancer* 2000 ; 87 : 5-8.
172. Peng J, Raverdy N, Gandy O, de La Roche-Saint-André G, Dubreuil A, Lorriaux a *et al.* Epidémiologie descriptive des cancers des voies aérodigestives supérieures dans le département de la Somme. *Bulletin du cancer* 2000 ; 87 : 201-6.

**AUTEUR : Nom :** Béra

**Prénom :** Géraldine

**Date de Soutenance :** 11.10.2012

**Titre de la Thèse :**

Rôle de la Tomographie d'Emission de Positons en Cancérologie Oto-rhino-laryngologique

**Thèse, Médecine, Lille, Cadre de classement :** *DES de Médecine Nucléaire*

**Mots-clés :** Sphère ORL, *TEP au <sup>18</sup>F-FDG, SUV max.*

**Résumé :**

**Contexte :** Définir quel a été l'apport de la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* au CHU de Lille en oncologie cervico-faciale, depuis sa mise en service (Avril 2009) jusqu'à mai 2011.

**Méthode :** Soixante-dix patients adressés pour un examen *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* au CHU de Lille pour le bilan carcinologique de tumeurs cervico-faciales ont été étudiés rétrospectivement. Il y avait 25 patients adressés pour bilan d'extension initial, 23 patients pour bilan d'une adénopathie cervicale prévalente, 14 patients pour suivi post-thérapeutique, 6 patients pour bilan d'extension d'un carcinome indifférencié du nasopharynx et 2 mélanomes de localisation ORL. Les examens ont été réalisés sur une *morpho TEP Discovery RX HD 16 (General Electric Medical Systems, FWMH 4 mm)*.

**Résultats :** Dans le bilan d'extension initial, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a été très intéressante dans la détection des adénopathies cervicales et surtout des localisations à distance ; dans le bilan d'une adénopathie cervicale sans primitif connu la *TEP* a été performante dans la recherche de la tumeur primitive et des localisations à distance. La *TEP* a aussi montré son intérêt dans le suivi du mélanome pour les deux patients étudiés dans cette indication. Dans le bilan d'un UCNT, la *TEP* par son excellente valeur prédictive négative et sa forte sensibilité à détecter des lésions à distance représente ici un examen très contributif. Enfin dans le suivi post-thérapeutique la *TEP* et l'imagerie morphologique apparaissent complémentaires.

**Conclusion :** Dans les 5 indications étudiées, la *TEP au <sup>18</sup>F-FDG* a montré son utilité particulièrement dans la détection des lésions à distance, des adénopathies cervicales et également des tumeurs primitives non connues. L'imagerie quantitative et aussi l'arrivée des nouveaux traceurs pourraient encore en améliorer les performances.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Damien Huglo

**Asseseurs :** Monsieur le Professeur Dominique Chevalier, Monsieur le Professeur Franck Semah, Madame le Docteur Frédérique Dubrulle.

