

**L'IMAGERIE DANS LA PRISE EN CHARGE
DES CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES
SUPÉRIEURES**

Éditions EDK
25, rue Daviel
75013 Paris, France
Tél. : 01 58 10 19 05
Fax : 01 43 29 32 62
edk@edk.fr
www.edk.fr

© Éditions EDK, Paris, 2011
ISBN : 978-2-8425-4158-3

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

L'IMAGERIE DANS LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS DES VOIES AÉRODIGESTIVES SUPÉRIEURES

Coordonnatrice
BÉATRIX BARRY

XLIII^e Congrès de la Société française
de carcinologie cervico-faciale
Paris, 19-20 novembre 2010



**XLIII^e Congrès de la Société française
de carcinologie cervico-faciale
Paris, 19-20 novembre 2010**

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE CARCINOLOGIE CERVICO-FACIALE

Président :
Jean-Jacques PESSEY

Secrétaire :
Béatrix BARRY

Secrétaires Adjointes :
Sylvie TESTELIN
René-Jean BENSADOUN
Émile REYT

Trésorier :
Dominique CHEVALIER

Sommaire

Avant-propos

B. Barry IX

I. Apport de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers des VADS

Anatomopathologie

L'envahissement du cartilage thyroïde par les carcinomes épidermoïdes du larynx et de l'hypopharynx : corrélation anatomopathologique et imagerie
A.C. Durpoix, J.M. Badet, Z. Boulahdour, B. Kantelip, F. Nguyen, L. Tavernier, J.C. Chobaut . . 3

Corrélation TDM, IRM et anatomopathologique dans les cancers glottiques T1-T2
M. Bertrand, E. Tollard, A. François, P. Bouchetemple, J.P. Marie, D. Dehesdin, O. Choussy . . 9

Confrontation radiologique et anatomopathologique de l'envahissement cartilagineux dans les carcinomes épidermoïdes du larynx
P. Schultz, L. Messaoudi, F. Veillon, S. Riehm 23

II. Apport de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers des VADS

TEP, TEP-TDM, Morpho-TEP, TEP-scanner

Valeur prédictive d'envahissement ganglionnaire du TEP-TDM au ¹⁸fluorodésoxyglucose dans la prise en charge initiale des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : corrélation radio-anatomique
V. Castetbon, P. Fernandez, A. Maunoury, M. Marro, E. De Monès 31

Intérêt de la fusion d'images ¹⁸FDG-TEP-Tomodensitométrie pour le bilan initial des adénopathies cervicales de patients porteurs d'un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures
C. Richard, N. Prevot, A.P. Timoshenko, J.M. Dumollard, F. Dubois, C. Martin, J.M. Prades . 37

Apport du TEP-scanner dans le bilan initial des carcinomes épidermoïdes des VADS
Comparaison radio-histopathologique : étude prospective de 120 patients
H. Lebrun, F. Salmon, J.C. Ferrie, J.M. Goujon, C. Desmots-Gohler, J.M. Klossek, X. Dufour 43

Vers le PET systématique dans le bilan primitif de la tête et du cou ?
Premiers résultats et évaluation
A.L. Minon, P.H. Demez, R. Hustinx, P.R. Moreau 47

Évaluation de la TEP-TDM dans le bilan des cancers des voies aéro-digestives supérieures
F. Boittin, E. Babin, D. Blanchard, J.P. Rame, D. De Raucourt 55

III. Apport de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers des VADS

Divers

| | |
|---|----|
| Imagerie dans la mise au point des tumeurs parapharyngées <i>L. Spinato, L. Divano, G. Verougstraete, A.M. Jortay</i> | 63 |
| Mélanomes muqueux de la sphère ORL et TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG <i>D. Vilain, I. Wagner; L. Bozec Le Moal, A.C. Baglin, P. Moisson, E. Le Stanc, C. Tainturier, H. De Kermadec, B. Baujat, C. Cardinne, C. Bach, F. Chabolle</i> | 67 |
| Tomographie par émission de positons au ¹⁸ F-fluorodéoxyglucose et tomodensitométrie dans le cancer anaplasique de la thyroïde <i>T. Poisson, D. Deandreis, S. Leboulleux, F. Bidault, G. Bonniaud, S. Baillot, A. Aupérin, A. Al Ghuzlan, J.P. Travagli, J. Lumbroso, E. Baudin, M. Schlumberger</i> | 71 |
| Reconstruction mandibulaire par lambeau microanastomosé de fibula Modélisation radiologique préopératoire par le logiciel Osirix® : intérêts per-opératoires <i>S. Albert, J.P. Cristofari, S. Deneuve, J.L. Bensimon, C. Guedon, B. Barry</i> | 81 |
| Indications des modèles stéréolithographiques en chirurgie reconstructrice de la face <i>O. Dunaud, S. Dakpe, S. Lavaquerie, P. Cuvelier, S. Testelin, B. Devauchelle</i> | 85 |

IV. Apport de l'imagerie en cours de traitement des cancers des VADS

| | |
|--|-----|
| La chirurgie carcinologique cranio-faciale assistée par ordinateur : expérience du Centre Alexis Vautrin <i>S. Cortese, R. Mastronicola, P. Gangloff, B. Phulpin, P. Henrot, G. Dolivet</i> | 95 |
| Utilisation de l'imagerie optique peropératoire pour l'amélioration de la chirurgie tumorale dans un modèle animal de micro-métastases <i>in vivo</i> <i>C.A. Righini, E. Reyt, M. Keramidas, V. Jossierand, C. Faure, J.L. Coll</i> | 101 |
| Apports de la lymphoscintigraphie pour la détection des micrométastases ganglionnaires dans les carcinomes de la cavité buccale et de l'oropharynx cT1T2N0 <i>R. Garrel, D. De Verbizier, C. Cartier, M. Makeieff, V. Burcia, V. Costes, S. Arnaud, L. Crampette, B. Guerrier</i> | 111 |
| Estimer la dose reçue aux dents, mandibule et maxillaire et le risque de complications post-radiques en cas de soins dentaires <i>J. Thariat</i> | 115 |

V. Apport de l'imagerie dans l'évaluation thérapeutique des cancers des VADS

| | |
|--|-----|
| Corrélation entre le scanner et l'examen anatomopathologique dans l'évaluation de la réponse ganglionnaire après chimiothérapie d'induction <i>T. Langagne, S. Maillard, G. Robin, M. Patey, M. Glikpo, A. Prevost, M. Labrousse, T.D. N'Guyen, J.C. Mérol</i> | 125 |
| Résultats de l'évaluation par TEP-TDM au ¹⁸ F-FDG après chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes des VADS <i>D. Vilain, I. Wagner; L. Bozec Le Moal, P. Moisson, E. Le Stanc, C. Tainturier, H. De Kermadec, B. Baujat, C. Cardinne, C. Bach, F. Chabolle</i> | 133 |

| | |
|---|-----|
| Rationnel d'utilisation de la TEP-FDG dans l'évaluation précoce de l'effet des inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR dans les carcinomes épidermoïdes ORL <i>S. Vergez, J.P. Delord, B. Allal, F. Thomas, P. Rochaix, O. Cazelles, S. Brillouet, J. Sarini, A. Benlyazid, E. Serrano, F. Courbon.</i> | 139 |
|---|-----|

| | |
|--|-----|
| Évolution des concepts en termes de curage ganglionnaire dans les stratégies de radiochimiothérapie pour cancer de la tête et du cou : place de l'imagerie multimodalité post-irradiation, rôle de la chimiothérapie d'induction, influence des nouveaux facteurs de risque Une étude GETTEC <i>J. Thariat, M. Hamoir, R. Garrel, A. Cosmidis, O. Dassonville, J.M. Prades, S. Temam, F. Janot, J.C. Mérol, O. Malard, O. Choussy, J. Lacau St Guily, B. Baujat, C.A. Righini, S. Schmitz, S. Vergez, C. Ferron, C. Scavennec, D. Salvan, Y. Mallet, S. Morinière, J. Sarini, N. Fakhry, G. Andry, E. Babin, B. Toussaint, D. Dequanter, A. Girod, P.O. Védrine, A. Benlyazid, R.J. Bensadoun, E. De Monès, F. Lagarde, N. Guevara, P. Céruse, B. Lallemand, G. Lawson, P. Lindas, M. Poupert, S. Duflo, B. Barry, G. Dolivet, D. De Raucourt, X. Dufour</i> | 147 |
|--|-----|

VI. Apport de l'imagerie dans le suivi des cancers des VADS

| | |
|--|-----|
| Aspects post-opératoires du larynx en tomодensitométrie après laryngectomie partielle <i>R. Souillard-Scemama, F. Dubrulle, D. Chevalier.</i> | 153 |
|--|-----|

| | |
|--|-----|
| Intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸ FDG dans le suivi des patients traités pour carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (VADS) en rémission clinique <i>G. Valette, R. Abgral, S. Querellou, G. Potard, Y. Gauvin, P.Y. Le Roux, A. Le Duc-Pennec, R. Marianowski, O. Pradier, P.Y. Salaün</i> | 161 |
|--|-----|

| | |
|---|-----|
| Place de la TEP au FDG dans le <i>restaging</i> avant chirurgie de rattrapage <i>N. Fakhry, J. Michel, C. Colavolpe, A. Varoquaux, F. Turner, F. Antonini, P. Dessi, A. Giovanni</i> | 175 |
|---|-----|

| | |
|------------------------------------|-----|
| Index des auteurs | 181 |
|------------------------------------|-----|



Avant-propos

Six ans après le XXVII^e congrès organisé par Patrick Marandas à Paris dans les prestigieux locaux du palais du Luxembourg, le congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale revient en 2010 à Paris à la Faculté des Cordeliers.

Le thème « Place de l'imagerie dans les cancers des voies aérodigestives supérieures » est un thème transversal puisqu'il implique les chirurgiens, les radiothérapeutes et, bien entendu, les radiologues et médecins nucléaires.

L'imagerie intervient dans tous les temps de la prise en charge du cancer des VADS que ce soit au moment du bilan, dans l'évaluation de la réponse thérapeutique et du suivi des patients. C'est au moment du diagnostic un enjeu majeur de la décision thérapeutique. Ainsi, par exemple, l'imagerie peut faire basculer en une indication chirurgicale absolue de laryngectomie pour un cancer du larynx s'il y a un envahissement cartilagineux, une indication de laryngectomie partielle ou de préservation laryngée. De même, les indications chirurgicales de tumeurs du massif facial nécessitent une étude approfondie de l'imagerie sous peine de déconvenues opératoires.

En fin de traitement, l'imagerie rassure lorsqu'elle confirme les constatations cliniques d'une disparition tumorale. L'instauration d'une imagerie de référence est un grand progrès qui a permis de compenser les difficultés d'interprétation de l'imagerie après les traitements chirurgicaux et la radiothérapie.

Le suivi des cancers des VADS est un débat non clos. Les recommandations professionnelles sont très économes, mais l'impression en pratique clinique est plutôt actuellement à une surenchère des examens qui rassurent le patient et dont on ne connaît ni les bonnes indications ni la fréquence optimale.

L'apparition du TEP-TDM dans l'arsenal radiologique est un énorme progrès mais également un nouvel acteur dans la discussion du choix du traitement et des modalités du suivi.

L'imagerie est ainsi à la fois le meilleur ami et le pire ennemi du clinicien car elle peut aussi bien aider qu'induire le clinicien en erreur. Les interprétations difficiles sont fréquentes. Il est donc indispensable d'avoir une concertation pluridisciplinaire avec des radiologues et des médecins nucléaires spécialisés pour revoir les examens dont l'interprétation est difficile ou présente un enjeu important dans la décision thérapeutique.

Cette monographie est le recueil des travaux présentés à Paris lors du XLIII^e congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale, les 19 et 20 novembre 2010. Cette manifestation a été, comme toutes les réunions de la SFCCF, un moment d'échanges professionnels et humains de grande qualité.

Cette réunion a été dédiée à Michel Zanaret et bien sûr dans mon cœur à Pierre Gehanno. Ils ont été tous deux pendant de nombreuses années les organisateurs de ces réunions. Même s'ils nous ont quittés trop précocement, leur compétence et leur enthousiasme restent présents dans nos esprits.

Béatrix Barry

Présidente du congrès



I

**Apport de l'imagerie dans le
diagnostic et le bilan d'extension
des cancers des VADS**

Anatomopathologie



L'envahissement du cartilage thyroïde par les carcinomes épidermoïdes du larynx et de l'hypopharynx

Corrélation anatomopathologique et imagerie

Anne-Cécile DURPOIX¹, Jean-Michel BADET¹, Zakia BOULAHDOUR²,
Bernadette KANTELIP³, France NGUYEN⁴, Laurent TAVERNIER¹, Jean-Claude CHOBAUT¹

¹Service d'ORL et de Chirurgie Cervico-Faciale

²Service d'imagerie médicale

³Service d'anatomopathologie

⁴Service d'oncologie-radiothérapie

CHU Jean Minjoz, 2 boulevard Fleming, 25030 Besançon Cedex, France

jmbadet@chu-besancon.fr

La qualité de l'évaluation de l'extension tumorale du cancer du larynx et de l'hypopharynx repose sur une estimation conjointe du chirurgien et du radiologue. Le diagnostic d'envahissement cartilagineux est un facteur essentiel du choix thérapeutique et du pronostic.

Quatre types de modifications cartilagineuses peuvent être décrits en TDM (tomodensitométrie) [1, 2] :

- La lyse, reflet de l'activité ostéoclastique de la tumeur se présente sous forme d'interruption de la corticale avec un envahissement plus ou moins important de l'espace médullaire du cartilage. La lyse franche traduit, en revanche, une extension tumorale massive [2].
- La présence de tumeur de part et d'autre du cartilage qui correspond à un envahissement extralaryngé [3]. Elle est la conséquence de la lyse tumorale massive du cartilage. C'est le meilleur signe d'envahissement du cartilage. Il est facilement mis en évidence sur le scanner, par la prise de contraste de chaque coté du cartilage [4].
- La sclérose ou condensation qui se traduit par un épaississement de la corticale du cartilage soit par une augmentation de l'aspect ossifié de la cavité médullaire [2]. La sclérose se définit histologiquement comme une réaction intense du stroma qui induit un remodelage osseux et une formation de « néo os ».
- L'érosion correspond à des plages d'ostéolyse mineure. C'est un signe très sensible pour détecter l'envahissement cartilagineux microscopique. Les érosions

cartilagineuses sont à rechercher sur les reconstructions avec un fenêtrage cartilagineux (1 400 et 400 UH). Elles sont parfois difficiles à interpréter en cas d'inhomogénéité de l'ossification des cartilages [2].

Des questions persistent sur la valeur de la tomodensitométrie dans la détection de l'envahissement cartilagineux. Quelle est sa corrélation avec les données anatomopathologiques ? Les traitements préopératoires influencent-ils la qualité de la détection de l'envahissement cartilagineux ? Existe-t-il des modifications morphométriques de ce cartilage au niveau de l'angle antérieur ?

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective sur 10 ans (du 01/01/2000 au 31/12/2009) au Centre Hospitalier Universitaire de Besançon.

Cent six patients ont bénéficié d'une chirurgie par laryngectomie totale avec examen anatomopathologique précisant les limites de la tumeur. 70 dossiers possèdent une imagerie TDM préopératoire (au moins une planche en coupe axiale). Sur ces 70 patients restants, nous avons retenu 65 cas de carcinome épidermoïde prouvé par biopsies et examen anatomopathologique définitif.

Tous les scanners ont été réinterprétés, en aveugle et de manière rétrospective par le radiologue référent en carcinologie cervicofaciale de notre établissement. Les résultats sont classés de manière binaire : envahissement du cartilage par la tumeur classée Ei+ ou non-envahissement par la tumeur, classée Ei-.

Quatre critères sont évalués pour l'interprétation de l'envahissement du cartilage thyroïde : la condensation ou la sclérose, l'érosion, la lyse du cartilage, la présence de tumeur de part et d'autre du cartilage thyroïde.

Sur le plan anatomopathologique, un simple contact de la tumeur avec le cartilage n'est pas considéré comme un envahissement. L'envahissement du cartilage est considéré comme positif s'il est décrit dans le compte rendu anatomopathologique en macroscopie ou en microscopie, quels que soient les termes employés pour la description de l'envahissement.

L'envahissement est noté comme positif s'il existe une atteinte macroscopique (Ea+) ou microscopique (Ea-). Les sujets ne présentant pas d'envahissement sont notés Ea-

Résultats

- La lyse et l'érosion 53,85 %.
- La sclérose 66,15 %.
- Tumeur transcartilagineuse 41, 54 %.

Dans notre série, 46,15 % des patients sont étiquetés Ei-, et ne présentent pas d'envahissement cartilagineux.

Tableau I. Corrélation radio-anatomopathologique de la population.

| | Ea+ | Ea- | Total |
|--------------|------------|------------|--------------|
| Ei+ | 31 | 4 | 35 |
| Ei- | 13 | 17 | 30 |
| Total | 44 | 21 | 65 |

Tableau II. Signes tomodensitométriques chez les sujets mal classés.

| | Sclérose | Lyse et érosion | Tumeur des 2 côtés | Aucun signe | Envahissement microscopique (Ea+) |
|----------------------|----------------|-----------------|--------------------|-------------|-----------------------------------|
| Faux positifs | 3 ¹ | 2 ² | 1 | 0 | 0 |
| Faux négatifs | 4 ³ | 3 ⁴ | 0 | 8 | 2 |

¹Dont un cas associé à une lyse.

²Dont un associé au signe de tumeur de chaque côté.

³Dont deux associés à une lyse.

⁴Dont deux associés à une sclérose.

Tableau III. Comparaison de la sensibilité et de la spécificité des patients en fonction des traitements préopératoires (rapport de contingence : 0,35 et 0,13).

| | Avec radiothérapie | Sans radiothérapie | p |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Sensibilité | 46 % | 82 % | 0,0185 |
| Spécificité | 77 % | 87 % | NS |

Huit patients sur les treize sous-estimés en imagerie avaient bénéficié d'un traitement par radiothérapie

Deux présentaient uniquement de la sclérose probablement induite par la radiothérapie.

Un présentait une lyse qui avait été étiquetée chondronécrose et, qui était au vu de l'examen histologique, une vraie récurrence.

Les 5 derniers ne présentaient pas d'anomalie à l'examen tomodensitométrique

Discussion

Spécificité-sensibilité

Par rapport aux séries de la littérature, la spécificité de notre étude est plus faible. Ainsi, la série de Becker [2] décrit la sensibilité à 61 % et la spécificité à 92 %, celle de Fernandes [7] à respectivement 86 % et 91 %. Nous retrouvons des chiffres proches de ceux-ci si l'on exclut dans notre expérience les patients ayant eu une radiothérapie préopératoire. Les faux négatifs sont en plus grand nombre chez ces patients sans doute par sous évaluation par le radiologue des images scannographiques.

Les critères d'envahissement

La sclérose

Selon Tart, elle ne traduit l'envahissement tumoral que dans 25 % à 50 % des cas, 25 % au niveau des aryténoïdes et du cartilage thyroïde, 50 % au niveau du cricoïde [8]. Pour Zbaren, la sensibilité varie en fonction du cartilage atteint : 40 % pour le thyroïde, 76 % pour le cricoïde et 79 % pour les aryténoïdes. Elle semble plus spécifique si elle atteint les cartilages cricoïde ou aryténoïdes [1].

La lyse et l'érosion

Ce type d'atteinte est présente chez plus de 50 % de nos patients mais seulement chez 70 % de nos patients classés Ea+. La bonne interprétation de la lyse est soumise à la bonne interprétation des centres d'ossification. En effet, le cartilage hyalin non ossifié peut montrer les mêmes atténuations que les tumeurs. Dans ce cas, les patients qui présentent une asymétrie des centres d'ossification peuvent être surestimés au scanner. La minéralisation et l'ostéogenèse sont mises en évidence lors de la 2^e voire même de la 3^e décennie (rarement lors de la première) [10, 11].

La radiothérapie et la chimiothérapie induisent des transformations au niveau de l'architecture du collagène des cartilages. Des fibres collagènes se déposent créant une sclérose et une hyalinisation des tissus de connexion aboutissant à une véritable sclérose radiographiquement visible [12].

Dans notre étude, seuls quatre patients ont été surestimés. Ces derniers le furent essentiellement en raison de la mise en évidence d'une lyse ou d'une érosion associée à la condensation du cartilage thyroïde (*Tableau II*).

La présence de tumeur de chaque côté du cartilage

Elle n'est jamais présente comme seul signe de l'envahissement cartilagineux. Elle s'associe toujours à la sclérose et/ou à la lyse (sauf pour 1 cas sur nos 65 patients). Mais on retrouve plus fréquemment la présence des 3 signes chez un même sujet. La sensibilité et la spécificité augmentent si on associe plusieurs signes pour diagnostiquer l'envahissement cartilagineux. La sensibilité, la spécificité passent respectivement à 86 % et 91 % si on associe au moins deux signes [1, 7].

L'envahissement histologique microscopique

Dans notre étude, nous avons considéré que le cartilage était envahi s'il existait la notion d'un envahissement microscopique à l'examen histologique. Nos patients présentant un envahissement cartilagineux ne sont donc pas tous des T4. En effet, une tumeur n'est considérée comme T4 pour le larynx que si cette dernière traverse le cartilage. Les tumeurs qui érodent uniquement la corticale interne sont classées T3. Il y a donc un risque que nous ayons surestimé l'envahissement cartilagineux. L'envahissement microscopique pourrait donc être considéré comme un envahissement *a minima* et être considéré comme un T3. Dans ce cas, la sensibilité du scanner est augmentée puisque les faux négatifs diminuent.

Dans la littérature, il est parfois difficile de faire la différence entre les critères d'envahissement microscopiques et macroscopiques. De nombreuses études de corrélation radio-anatomopathologique ont été réalisées avant 2002, c'est-à-dire avant la révision des critères TNM de l'envahissement cartilagineux.

Conclusion

L'enjeu thérapeutique des cancers laryngés repose sur la qualité du diagnostic préopératoire. Il existe une bonne corrélation entre la tomодensitométrie et l'examen anatomopathologique concernant l'envahissement du cartilage thyroïde. Les erreurs de stadification sont essentiellement dues à la radiothérapie dans notre série.

Le signe qui porte à confusion, dans le suivi des patients, est la sclérose du cartilage. Cette sclérose peut être présente soit lors de l'atteinte cartilagineuse par la tumeur, soit après la radiothérapie, soit de manière physiologique. L'enjeu sera donc de faire la différence entre ces différents « types » de sclérose. Il serait intéressant de réaliser des coupes du larynx en trois dimensions et de les superposer aux coupes anatomopathologique pour faire le point sur les micro-invasions et sur la métaplasie.

L'augmentation progressive de la qualité des techniques d'imagerie, et la formation des différents protagonistes amélioreront d'autant la précision diagnostique.

Références

1. Zbaren P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997 ; 123 : 908-13.
2. Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. *Eur J Radiol* 2000 ; 33 : 216-29.
3. Dubrulle F, Souillard R, Chevalier D, Puech P. Imaging of tumors of the larynx and hypopharynx. *J Radiol* 2008 ; 89 : 998-1012.
4. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol* 2008 ; 66 : 460-79.
5. Friedrich G, Lichtenegger R. Surgical anatomy of the larynx. *J Voice* 1997 ; 11 : 345-55.
6. Agada FO, Nix PA, Salvage D, Stafford ND. Computerised tomography versus pathological staging of laryngeal cancer : a 6-year completed audit cycle. *Int J Clin Pract* 2004 ; 58 : 714-6.
7. Fernandes R, Gopalan P, Spyridakou C, Joseph G, Kumar M. Predictive indicators for thyroid cartilage involvement in carcinoma of the larynx seen on spiral computed tomography scans. *J Laryngol Otol* 2006 ; 120 : 857-60.
8. Tart RP, Mukherji SK, Lee WR, Mancuso AA. Value of laryngeal cartilage sclerosis as a predictor of outcome in patients with stage T3 glottic cancer treated with radiation therapy. *Radiology* 1994 ; 192 : 567-70.
9. Nix PA, Salvage D. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : the significance of cartilage sclerosis on computed tomography images. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2004 ; 29 : 372-5.
10. Sprinzl GM, Eckel HE, Sittel C, Pototschnig C, Koebke J. Morphometric measurements of the cartilaginous larynx : an anatomic correlate of laryngeal surgery. *Head Neck* 1999 ; 21 : 743-50.
11. Dang-Tran KD, Dedouit F, Joffre F, Rouge D, Rousseau H, Telmon N. Thyroid cartilage ossification and multislice computed tomography examination : a useful tool for age assessment ? *J Forensic Sci* 2010 ; 55 : 677-83.
12. Mukherji SK, Weadock WJ. Imaging of the post-treatment larynx. *Eur J Radiol* 2002 ; 44 : 108-19.
13. Piekarski JD, Ala Eddine C. Imaging of the post-irradiation larynx for laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *J Radiol* 2008 ; 89 : 1013-9.
14. Nakayama M, Brandenburg JH. Clinical underestimation of laryngeal cancer. Predictive indicators. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993 ; 119 : 950-7.
15. Duflo S, Chrestian M, Guelfucci B, Champsaur P, Moulin G, Zanaret M. Comparison of magnetic resonance imaging with histopathological correlation in laryngeal carcinomas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002 ; 119 : 131-7.



Corrélation TDM, IRM et anatomopathologique dans les cancers glottiques T1-T2

Marine BERTRAND¹, Eléonore TOLLARD³, Arnaud FRANCOIS⁴,
Pierre BOUCHETEMBLE¹⁻², Jean-Paul MARIE¹, Danièle DEHESDIN¹, Olivier CHOussy¹

¹Service d'ORL et Chirurgie Cervico-faciale

marine.bertrand@chu-rouen.fr

olivier.choussy@chu-rouen.fr

²Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Elbeuf, France

³Service de Radiologie, Rouen, France

⁴Service d'Anatomopathologie, Rouen, France

Hôpital Charles Nicolle, CHU de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen Cedex, France

Les indications de traitement des carcinomes glottiques T1 et T2 sont complexes, guidées par le site tumoral, son volume, l'envahissement des espaces pré-épiglottiques, para-glottiques, pré-vertébraux et cartilagineux (cartilages thyroïde, cricoïde et les aryténoïdes). L'examen de référence actuel est la tomодensitométrie cervicale (TDM) [1, 2]. Parfois, le scanner sous-estime le volume tumoral, nous orientant vers un projet thérapeutique mal adapté [3]. A l'heure actuelle, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est de plus en plus réalisée car plus sensible pour déterminer correctement le volume tumoral et les envahissements cartilagineux, pré et para-glottiques [4, 5]. L'intérêt est de proposer aux patients (notamment pour les petites lésions) une chirurgie laryngée partielle (endoscopique ou externe) ou une radiothérapie afin de préserver les fonctions essentielles de phonation et de respiration du larynx. Le bénéfice secondaire est de leur assurer une meilleure qualité de vie et une réinsertion sociale pour une survie équivalente.

Nous nous sommes intéressés à ce problème de définition et de difficultés diagnostiques des envahissements cartilagineux sur l'imagerie TDM et IRM. Nous avons réalisé, dans les services d'ORL et de Neuroradiologie, une étude prospective portant sur des patients atteints de carcinome glottique *a priori* T1 et T2, cet étage nous paraissant le plus pourvoyeur de diagnostic erroné. Nous avons cherché à démontrer une corrélation entre les données de la TDM, de l'IRM et de l'anatomopathologie des pièces d'exérèse chirurgicales des lésions, pour d'une part déterminer l'examen d'imagerie le plus performant et d'autre part optimiser notre prise en charge thérapeutique.

Matériel et méthode

Nous avons effectué une étude prospective au sein des services hospitaliers d'ORL du CHU de Rouen et CH d'Elbeuf (Seine Maritime) entre octobre 2006 et mars 2008. Les critères d'inclusion étaient la découverte lors de l'examen ORL d'une lésion glottique cliniquement pathologique classée T1 ou T2, avec une possible indication de chirurgie partielle par voie endoscopique ou externe. Pour chaque patient, un scanner et une IRM ont été réalisés, suivis d'un bilan polyendoscopique.

Protocole Imagerie en scanner

Les acquisitions ont été réalisées sur un scanner 16 détecteurs General Electric Lightspeed ou Lightspeed plus (Vélizy, France). Une perfusion sur une veine de gros calibre de l'avant-bras était posée. L'examen débutait avec une injection de produit de contraste en bolus artériel de 50 à 60 ml à un débit de 2,5 ml/s avec une acquisition hélicoïdale sur le thorax. Après 5 minutes d'imprégnation, débutait une deuxième injection de 60 ml d'index de contraste pour une acquisition hélicoïdale à 30 secondes entre le bord supérieur des rochers et la 2^e vertèbre thoracique. Les paramètres d'acquisition étaient une vitesse de rotation du tube de 0,8 secondes, 120 kV, 400 mA, des coupes de 1,25 mm d'épaisseur tous les 0,9 mm et un petit champ de vue, Field of view (FOV) de 25*25 cm. Pour les manœuvres dynamiques, en Valsalva et en phonation, la vitesse de rotation du tube était de 0,5 secondes et le FOV plus petit, respectivement centrés sur les sinus piriformes et les cordes vocales (CV).

Protocole Imagerie en IRM

Les séries furent acquises sur une IRM 1,5 T Symphony (Siemens Médical System, St-Denis, France) avec une antenne tête et cou 8 canaux en imagerie parallèle. Une voie veineuse antébrachiale de 20G était mise en place. Les séquences étaient successivement une coupe axiale T2 en Turbo Spin-Echo (TSE) avec des coupes de 5 mm d'épaisseur, une coupe axiale T1 SE avec des coupes de 3 mm d'épaisseur, puis après injection de 10 cc de chélate de Gadolinium, une coupe axiale T2 TSE Fat-Sat (FS) avec des coupes de 3 mm d'épaisseur, une coupe axiale T1 Gadolinium FS SE avec des coupes de 3 mm d'épaisseur, une coupe coronale T1 Gadolinium FS avec des coupes de 4 mm d'épaisseur, une coupe coronale T2 FS TSE avec des coupes de 4 mm d'épaisseur. La première séquence servait de repérage, les séquences suivantes étaient des coupes fines sur le larynx et la dernière, servait à dépister des adénopathies cervicales.

Protocole d'anatomopathologie

Les pièces d'exérèse ont été analysées par les laboratoires d'anatomopathologie du CHU de Rouen et CH d'Elbeuf. Ces données étaient considérées comme la référence dans cette étude.

Critères de jugement clinique

Les antécédents retenus ont été : la consommation tabagique en paquets-année (PA), la consommation alcoolique et un reflux gastro-œsophagien. Les données cliniques retenus étaient l'existence : d'une dysphonie en précisant le délai d'installation, d'une dyspnée, d'une dysphagie et d'une perte de poids à quantifier.

Critères de jugement paraclinique

Les examens d'imagerie ont été interprétés par un radiologue expérimentée en imagerie ORL. Les critères d'atteinte tumorale utilisés pour les 2 examens ont été :

- une atteinte loco-régionale : soit une anomalie morphologique à savoir une ulcération, un bourgeonnement de la lésion, une déformation des tissus mous (CV, commissure antérieure, bande ventriculaire (BV), ventricule), des cartilages, de la sous-glotte ;
- une recherche d'extension à distance : une 2^e localisation (base de langue, thorax), des adénopathies qui semblaient pathologiques (plus d'1 cm de diamètre, arrondies, à centre nécrotique).

Au scanner étaient recherchés une anomalie de densité (une prise de contraste majorée par rapport au côté controlatéral, une hyperdensité ou sclérose des cartilages), en fenêtre osseuse une lyse du cartilage comparativement au côté controlatéral et une tumeur extralaryngée. En phonation était décrite une hypo ou une immobilité aryénoïdienne en faveur d'un processus expansif.

Enfin l'IRM scrutait une anomalie de signal avec une prise de contraste majorée par rapport au côté controlatéral, des signes en faveur d'une infiltration tumorale : hypersignal T2 et un hypo ou isosignal T1, se rehaussant après injection de Gadolinium.

Nous avons étudié les 3 étages laryngés soit 14 sites anatomiques. Le degré d'envahissement des sites anatomiques a été évalué visuellement et reporté comme suit : invasion évidente : ++, invasion probable : +, invasion improbable : -, pas d'invasion : --. Pour l'analyse histologique, les zones étudiées sur les pièces chirurgicales d'exérèse ont été les mêmes que pour l'analyse radiologique. La présence de carcinome a été notée : +, son absence : - (Tableau I).

Méthodes statistiques

Nous avons utilisé un test de Chi-2 avec un risque α de 5 %.

Résultats

Nous avons inclus 12 patients (10 hommes et 2 femmes) entre octobre 2006 et mars 2008 au sein des services d'ORL de Rouen et d'Elbeuf. Cinq patients (4 hommes et 1 femme) ont été exclus soit parce que les examens d'imagerie n'ont pas été interprétables (1 patient), soit parce qu'ils ont été traités par radiothérapie, sans référence histologique (1 patient), soit parce que la lésion dépistée cliniquement était histologiquement bénigne (3 patients).

Patient n° 1

Une femme de 61 ans consulte pour une dysphonie depuis 2 mois. L'examen clinique retrouvait une lésion du tiers antérieur de la CV gauche avec une mobilité des CV conservée. L'analyse du scanner a révélé une lésion du tiers antérieur de la CV et du ventricule gauches, venant au contact de la commissure antérieure. Les cartilages semblaient non envahis. La phonation en i a montré une bonne adduction des cordes vocales avec des aryénoïdes mobiles. Des adénopathies cervicales sans critère péjoratif étaient présentes. L'examen de l'IRM a montré une lésion bourgeonnante de la moitié antérieure de la CV gauche jusqu'à la commissure antérieure sans infiltration en profondeur. Une extension a été décrite dans le ventricule gauche mais sans atteinte de la graisse para-laryngée gauche, ni d'envahissement cartilagineux, sus et sous-glottique. L'endoscopie confirmait cette lésion puis une cordectomie de type IV gauche au laser CO₂ était effectuée dans le même temps. L'histologie définitive ne retrouvait qu'une lésion de la CV gauche. La lésion a été classée pT1aN0M0.

Tableau I. Corrélation TDM, IRM et anatomopathologique pour chaque patient.

| | CT | CC | CA dt | CA g | CV Dt | CV g | Cant | Vd | Vg | BV D | BV g | SG d | SG g | HTE |
|---------|----|----|-------|------|-------|------|------|----|----|------|------|------|------|-----|
| P. n° 1 | | | | | | | | | | | | | | |
| TDM | -- | -- | -- | -- | -- | ++ | + | -- | ++ | -- | -- | -- | -- | -- |
| IRM | -- | -- | -- | -- | -- | ++ | ++ | -- | ++ | -- | -- | -- | -- | -- |
| Anapath | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |
| P. n° 2 | | | | | | | | | | | | | | |
| TDM | -- | -- | -- | -- | -- | ++ | ++ | -- | ++ | -- | -- | -- | -- | -- |
| IRM | -- | -- | -- | -- | -- | ++ | ++ | -- | + | -- | -- | -- | -- | -- |
| Anapath | - | - | - | - | - | + | + | - | + | - | - | - | - | - |
| P. n° 3 | | | | | | | | | | | | | | |
| TDM | -- | -- | -- | -- | ++ | ++ | ++ | -- | ++ | -- | ++ | -- | -- | -- |
| IRM | ++ | -- | -- | ++ | -- | ++ | + | -- | ++ | -- | ++ | -- | -- | -- |
| Anapath | - | - | - | - | - | + | + | - | + | - | + | - | - | - |
| P. n° 4 | | | | | | | | | | | | | | |
| TDM | -- | -- | -- | -- | + | -- | - | -- | -- | -- | -- | ++ | -- | -- |
| IRM | -- | -- | -- | -- | ++ | -- | ++ | -- | -- | -- | -- | ++ | -- | -- |
| Anapath | - | - | - | - | + | - | - | + | - | - | - | + | - | - |
| P. n° 5 | | | | | | | | | | | | | | |
| TDM | -- | -- | + | -- | ++ | -- | ++ | ++ | -- | ++ | -- | -- | -- | -- |
| IRM | -- | -- | -- | - | + | - | - | + | - | + | - | -- | -- | -- |
| Anapath | - | - | - | - | + | - | - | + | + | - | - | + | + | - |
| P. n° 6 | | | | | | | | | | | | | | |
| TDM | -- | -- | -- | -- | -- | ++ | ++ | -- | + | -- | + | -- | - | -- |
| IRM | -- | -- | -- | -- | - | ++ | ++ | -- | - | -- | - | -- | + | -- |
| Anapath | - | - | - | - | - | + | + | - | - | - | - | - | - | - |
| P. n° 7 | | | | | | | | | | | | | | |
| TDM | -- | -- | -- | -- | - | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- | -- |
| IRM | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Anapath | - | - | - | - | - | + | - | - | - | - | - | - | - | - |

CT : cartilage thyroïde, CC : cartilage cricoïde, CA : cartilage aryténoïde, CV : corde vocale ; Cant : commissure antérieure ; V : ventricule ; BV : bande ventriculaire ; SG : sous-glotte ; HTE : loge hyo-thyro-épiglottique ; dt : droit ; g : gauche ; P. : patient; anapath: examen anatomopathologique.

Pour l'imagerie (TDM et IRM) : ++ : invasion certaine, + : invasion probable ; - : invasion improbable ; -- : pas d'invasion.

Pour l'anapath : + : présence de cellules cancéreuses et - : absence de cancer.

Patient n° 2

Un homme de 43 ans consultait pour une dysphonie persistante depuis 2 mois. L'examen ORL a mis en évidence une lésion papillomateuse du tiers antérieur de la CV gauche, avec une mobilité des CV conservée. L'étude du scanner a montré un épaississement nodulaire de la CV gauche, de la commissure antérieure et du ventricule gauche. Il n'a pas été retrouvé d'infiltration en profondeur, ni des cartilages, ni d'extension aux étages sus et sous-glottique ou encore d'adénopathies pathologiques. Sur l'IRM, le radiologue a décrit une lésion bourgeonnante de la CV gauche prédominant dans la moitié antérieure, de la commissure antérieure et du ventricule gauche se rehaussant après injection de Gadolinium. La polyendoscopie a objectivé une lésion des deux tiers antérieurs de la CV gauche prenant le plancher et s'étendant jusqu'au fond du ventricule, et vers l'avant une extension jusqu'à la commissure antérieure sans dépasser la ligne médiane. Après avis de la RCP, une chirurgie laryngée partielle de type laryngectomie frontale antérieure avec épiglotoplastie a été pratiquée, associée à un curage cervical médian. L'examen histologique définitif retrouvait une atteinte de la CV, du ventricule gauche et de la commissure antérieure. La lésion a été classée pT2N0M0.

Patient n° 3

Chez un homme de 66 ans venant consulter pour une dysphonie depuis 6 mois, l'examen clinique retrouvait une lésion de la CV gauche à mobilité conservée. L'examen de scanner montrait un envahissement des 2 CV et de la commissure antérieure avec une extension dans le ventricule et la BV gauche sans adénopathies pathologiques. L'examen d'IRM retrouvait une lésion de la moitié antérieure de la CV gauche et de la commissure antérieure englobant la BV et le ventricule gauche. Des signaux anormaux de la partie antérieure de la lame thyroïde gauche et de l'aryténoïde gauche ont été notés comme une atteinte cartilagineuse limitée (*Figure 1*). L'endoscopie a confirmé la lésion de la CV gauche et de la commissure antérieure. L'examen histologique définitif était négatif pour les cartilages thyroïde et aryténoïdes et retrouvait une lésion de la CV, du ventricule, de la BV gauches et de la commissure

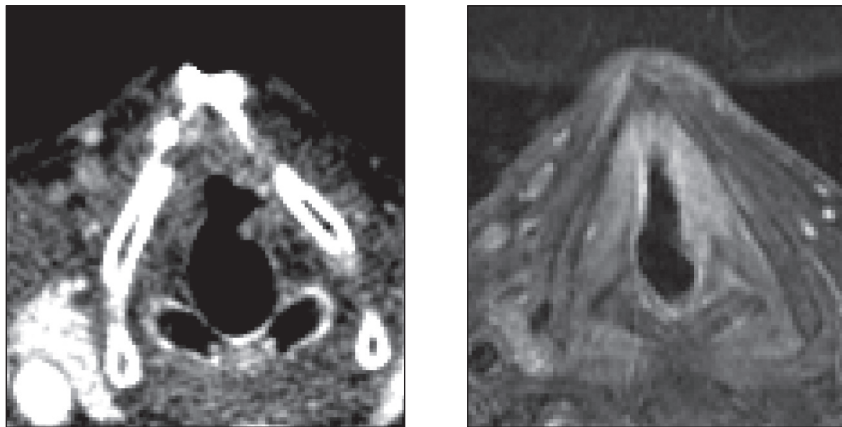


Figure 1. Coupe axiale dans le plan des cordes vocales en scanner (fenêtre parties molles) et en IRM T1 gadolinium FS. L'examen de scanner montre un envahissement des 2 CV et de la commissure antérieure. L'examen d'IRM retrouve une lésion de la moitié antérieure de la CV gauche et de la commissure antérieure. Des signaux anormaux de la partie antérieure de la lame thyroïde gauche et de l'aryténoïde gauche ont été notés comme pathologique.

antérieure. Après décision en RCP, une laryngectomie subtotale reconstructrice avec CHEP associée à un curage cervical bilatéral et médiastino-récurrentiel ont été réalisés. La lésion a été classée pT2N0M0.

Patient n° 4

Un homme de 75 ans présentait une dysphonie depuis 2 mois. L'examen clinique a noté une ulcération de la BV droite et des CV mobiles. Le scanner montrait une lésion de la CV droite sans atteinte de la commissure antérieure. Aucune adénopathie n'était envahie. L'IRM montrait une extension tumorale de l'ensemble de la CV droite jusqu'à la commissure antérieure, sans infiltration en profondeur (*Figure 2*). L'endoscopie a exposé une lésion infiltrante de la CV droite, avec un plancher du ventricule droit irrégulier. Après décision en RCP, une indication de cordectomie de type IV droite a été posée par voie endoscopique au laser avec recoupes. L'histologie de la pièce opératoire était positive sur la CV, le ventricule et en sous-glotte à droite. Les recoupes latérales droites, profondes et postérieures montraient une extension tumorale par contiguïté, mais aucune invasion pour les recoupes de la commissure antérieure et du tiers antérieur de la CV gauche. À la relecture des images de scanner et d'IRM, la sous-glotte droite était interprétée comme pathologique contrairement à l'examen macroscopique endoscopique initiale. La lésion a été classée pT2N0M0. Devant ces recoupes positives, une laryngectomie fronto-latérale droite a été secondairement pratiquée avec des reprises postérieures et inférieures. Sur la pièce opératoire, il n'a pas été retrouvé d'atteinte cartilagineuse thyroïdienne. En revanche, les recoupes ont été positives. Après avis de la RCP, l'indication théorique d'une laryngectomie totale et d'un curage médiastino-récurrentiel a été retenue. En pratique, devant l'âge du patient, son refus de traitement chirurgical mutilant, une radiothérapie lui a été proposée avec une surveillance par IRM, PET-scan® et endoscopie 3 mois après la fin de la radiothérapie.

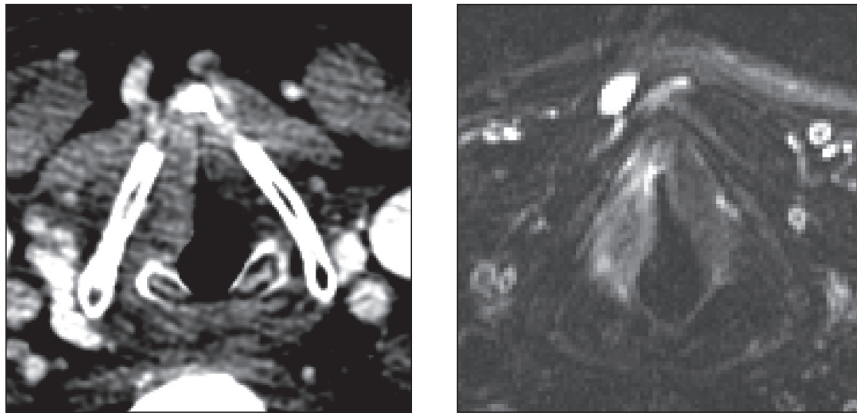


Figure 2. Coupe axiale dans le plan des CV en scanner (fenêtres parties molles) et IRM T2 FS. Le scanner montre une lésion de la CV droite sans atteinte de la commissure antérieure. L'IRM montre une atteinte de la CV droite jusqu'à la commissure antérieure, sans infiltration en profondeur.

Patient n° 5

Un homme de 64 ans était dysphonique depuis plus de 12 mois. L'examen clinique montrait une lésion de la moitié antérieure de la CV droite et de la commissure antérieure. Les CV étaient mobiles. Le scanner montrait une atteinte de la moitié antérieure de la CV droite,

de la commissure antérieure et de l'aryténoïde droit qui apparaissait condensé et considéré comme pathologique. L'IRM montrait une lésion de la CV, du ventricule et de la BV droite. Les cartilages thyroïde et cricoïde n'étaient pas envahis (Figures 3A et 3B). L'endoscopie montrait une lésion de la CV droite avec une extension à la commissure antérieure avec un doute sur la partie antérieure de la CV gauche. Cette lésion remontait sur le plancher du ventricule sans atteindre l'aryténoïde et descendait en sous-glotte à droite. Après concertation en RCP et un bilan d'EFR rassurant, une laryngectomie subtotale avec reconstruction par CHEP sans curage a été réalisée. L'histologie définitive retrouvait une atteinte de la CV droite, des ventricules et de la sous-glotte de manière bilatérale sans atteinte cartilagineuse (Figure 3B). La lésion a été classée pT2N0M0.

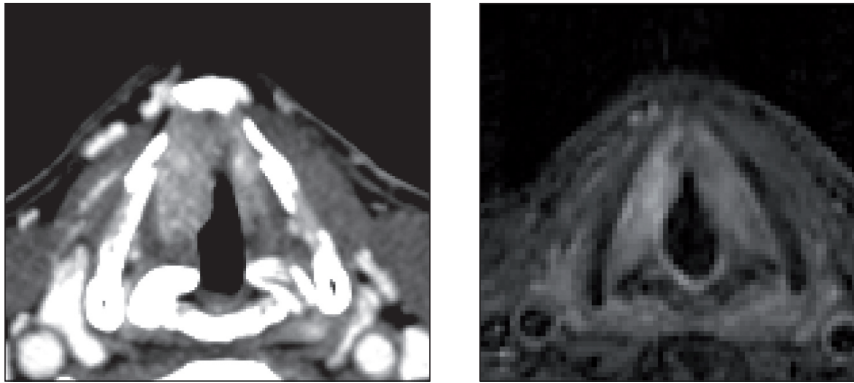


Figure 3A. Coupe axiale dans le plan des CV en scanner (fenêtre parties molles) et en IRM T1 gadolinium FS. Le scanner montre une atteinte de la moitié antérieure de la CV droite, de la commissure antérieure et de l'aryténoïde droit. L'IRM montre une lésion de la CV droite. Les cartilages thyroïde et cricoïde ne sont pas envahis.

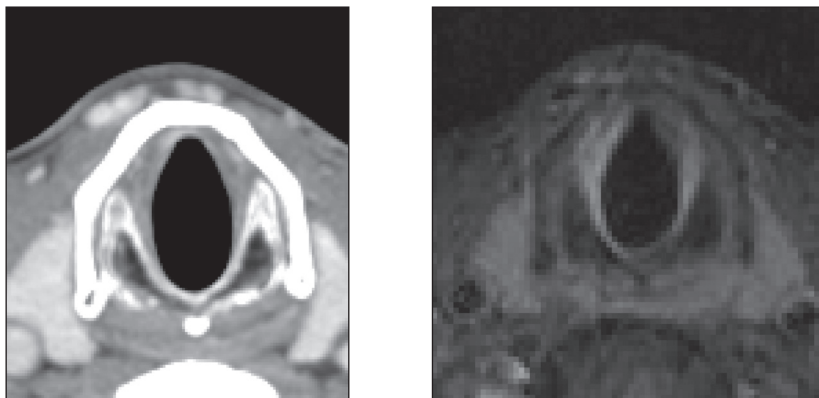


Figure 3B. Coupe axiale dans le plan de la sous-glotte en scanner (fenêtre parties molles) et en IRM T1 gadolinium FS. Aucune lésion n'est visible en sous-glotte sur les 2 examens alors que l'examen histologique définitif a retrouvé une atteinte sous-glottique bilatérale.

Patient n° 6

Un homme de 74 ans se plaignait d'une dysphonie depuis 3 mois. L'examen montrait une lésion de la CV gauche. Le scanner montrait une lésion de la moitié antérieure de la CV gauche s'étendant au ventricule et à la bande ventriculaire gauches. Il existait une prise de contraste de la commissure antérieure sans atteinte sous-glottique (*Figure 4*). Les cartilages thyroïde et aryénoïde n'étaient pas atteints. Les ganglions n'étaient pas pathologiques. L'IRM montrait une prise de contraste de la moitié antérieure de la CV gauche avec une prise de contraste de la commissure antérieure avec une atteinte de la sous-glotte gauche (*Figure 4*). Les cartilages n'étaient pas envahis. L'endoscopie montrait une lésion de la CV gauche s'étendant au plancher du ventricule gauche, la commissure antérieure ne semblait pas pathologique. Il n'existait pas d'extension en sous-glotte. Après décision de la RCP, une indication de cordectomie de type IV gauche a été posée. Le résultat anatomopathologique confirmait l'atteinte de la CV gauche et de la commissure antérieure. La lésion a été classée pT1aN0M0. Devant la présence de matériel carcinomateux sur la commissure antérieure, la RCP a décidé une reprise chirurgicale par laryngectomie frontale antérieure reconstructive (Tucker).

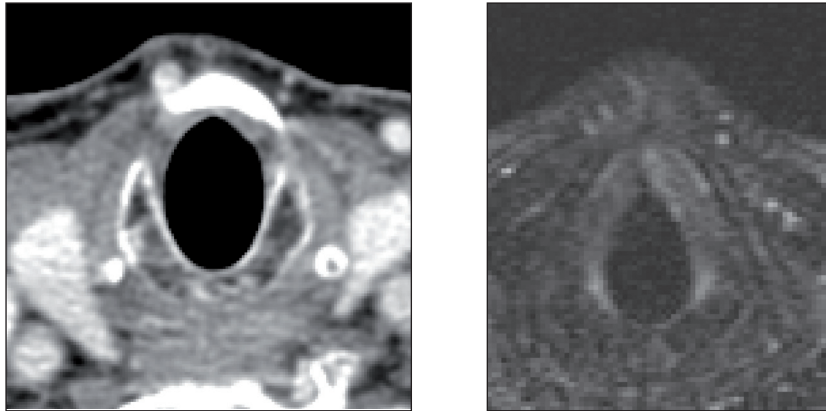


Figure 4. Coupe axiale dans le plan de la sous-glotte en scanner (fenêtre parties molles) et en IRM T2 FS. L'examen d'IRM montre une atteinte de la sous-glotte gauche, non retrouvée au scanner ni à l'examen histologique définitif.

Patient n° 7

Un homme de 76 ans était adressé en consultation au décours d'une fibroscopie bronchique pour une lésion de la CV gauche. L'examen clinique retrouvait cette lésion, les CV étaient mobiles. Le scanner ne montrait pas de prise de contraste de la CV. Aucune adénopathie ne semblait pathologique. L'IRM ne montrait pas de lésion, aucune prise de contraste n'était visible. La polyendoscopie montrait une lésion du tiers antérieur de la CV gauche sans atteinte de la commissure antérieure. Cependant, l'examen histologique définitif était positif pour la CV gauche. La lésion a été classée T1aN0M0. Après décision en RCP, une indication de cordectomie de type IV gauche a été posée. Une prise en charge par radiothérapie a été discutée mais le patient avait une lésion néoplasique de la prostate avec des métastases rachidiennes : sa réalisation, dans le même temps, des champs rachidien et laryngé était délicate et leur réalisation successive risquait d'être mal tolérée. La lésion a été classée pT1aN0M0.

Notre étude portait donc sur 7 patients. Le sexe ratio était de 6 hommes pour une femme. L'âge moyen des patients était de 66 ans (extrêmes de 43 à 76 ans).

Dans l'analyse des antécédents, nous avons noté six patients tabagiques (85,7 %), avec une consommation tabagique moyenne de 32 PA. Aucun patient ne souffrait d'alcoolisme chronique. Un seul patient (n° 4) présentait un reflux gastro-œsophagien (14,2 %).

Dans l'analyse des données cliniques, 6 patients sur les 7 s'avéraient dysphoniques (85,7 %), évoluant depuis 2 à 12 mois (4,5 mois en moyenne). Trois patients présentaient une perte de poids de 2 à 5 kg. La perte de poids moyenne atteignait 4 kg. Tous les patients présentaient un carcinome épidermoïde plus ou moins bien différencié, dont 3 lésions classées T1a et 4 lésions classées T2. Sur les 7 patients, les tumeurs étaient étiquetées N0, M0. Après examen des pièces opératoires, les 7 lésions étaient bien classées : 3 formations pT1a et 4 pT2. Le suivi des patients fut compris entre 1,5 et 16 mois, avec un recul moyen de 9,5 mois. Aucun patient n'a présenté de récurrence. Le délai entre les 2 examens d'imagerie était en moyenne de 7 jours, celui entre les examens d'imagerie et l'endoscopie de 10 jours en moyenne, et le délai total entre la consultation initiale et la chirurgie était de 35 jours en moyenne.

La comparaison des données du scanner et des résultats histologiques des pièces d'excisions chirurgicales a montré une sensibilité de 74 %, une spécificité de 90 %, une valeur prédictive négative (VPN) de 93 % et une valeur prédictive positive (VPP) de 64 % (Tableau II). L'interprétation du scanner a surestimé 8 lésions ou faux positifs (FP), dans 5 régions anatomiques différentes, et manqué 5 lésions de 3 sites anatomiques ou faux négatifs (FN) (Tableau III). La comparaison des données de l'IRM et de l'histologie a montré une sensibilité de 74 %, une spécificité de 91 %, une VPN de 93 % et une VPP de 67 % (Tableau II). L'interprétation IRM a faussement révélé 7 extensions tumorales, de 6 régions anatomiques différentes ; *a contrario* 5 invasions néoplasiques de 3 sites anatomiques n'ont pas été décrites (Tableau III).

Tableau II. Synthèse des données du scanner et de l'IRM.

| | Se (%) | Sp (%) | VPN (%) | VPP (%) |
|-----|--------|--------|---------|---------|
| TDM | 74 | 90 | 93 | 64 |
| IRM | 74 | 91 | 93 | 67 |

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPN : valeur prédictive négative ; VPP : valeur prédictive positive ; TDM : tomodensitométrie (scanner) ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Tableau III. Répartition des échecs d'interprétation en fonction des sites anatomiques au scanner et en IRM.

| Sites anatomiques | Nb de FP TDM | Nb de FP IRM | Sites anatomiques | Nb de FN TDM | Nb de FN IRM |
|-----------------------|--------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|
| Commissure antérieure | 2 | 2 | Ventricule | 2 | 2 |
| Ventricule | 2 | 1 | Sous-glotte | 2 | 2 |
| Bande ventriculaire | 2 | 1 | CV | 1 | 1 |
| CV controlatérale | 1 | 0 | Total | 5 | 5 |
| Aryténoïde | 1 | 1 | | | |
| Thyroïde | 0 | 1 | | | |
| Sous-glotte | 0 | 1 | | | |
| Total | 8 | 7 | | | |

FP : faux positifs ; FN : faux négatifs ; CV : corde vocale ; BV : bande ventriculaire.

Discussion

Cette étude prospective sur 7 patients tentait d'évaluer l'apport de l'imagerie IRM et TDM dans l'analyse des cancers glottiques T1 et T2.

Nos résultats semblent montrer avec ce faible nombre de cas que le scanner a une sensibilité de 74 % et une spécificité de 90 %. Ces données suggèrent que le scanner apparaît limité pour l'interprétation de la commissure antérieure (2 FP), du ventricule (2 FP et 2 FN), de la bande ventriculaire (2 FP) et de la sous-glotte (2 FN). Des équipes [6,7] ont proposé pour affiner l'interprétation scanographique la combinaison de 3 signes radiologiques que sont : 1) une tumeur extra-laryngée, 2) une érosion ou une lyse des cartilages thyroïde, cricoïde et aryténoïdes et 3) une sclérose des cartilages cricoïde et aryténoïdes. A l'inverse de notre étude, la sensibilité s'établit alors à 82 %, la spécificité à 79 % et la VPN à 85 % [7]. Son avantage sur l'IRM repose sur la possibilité de séquences dynamiques (Valsalva, phonation) [8], mais également sur sa plus grande accessibilité, une très bonne résolution spatiale avec une étude de l'ensemble du larynx, des chaînes ganglionnaires et du thorax dans un temps d'examen court mais avec une irradiation non négligeable. C'est un bon compromis pour le patient avec une capacité respiratoire limitée.

Puis l'IRM s'est révélée sensible pour la détection des envahissements cartilagineux. Dans notre étude, la sensibilité est de 74 % et la spécificité de 91 %, à pondérer compte tenu du faible nombre de patient. Les interprétations de la commissure antérieure (2 FP), du ventricule (1 FP et 2 FN) et de la sous-glotte (1 FP et 2 FN) demeurent des régions difficiles à examiner. Des équipes [3, 8, 13] ont décrit également des critères d'envahissement cartilagineux néoplasique en IRM, jugé certain lorsque la tumeur entoure de part et d'autre le cartilage. Si la tumeur n'atteint qu'une face du cartilage, les signes en faveur de l'atteinte tumorale cartilagineuse distingueraient : 1) un signal cartilagineux pathologique en hyposignal T1 et en hypersignal T2 [5, 9-11], 2) des zones de rehaussement par le contraste dans le cartilage adjacent à la tumeur [9], 3) une infiltration du tissu graisseux avec un hyposignal T1, 4) une asymétrie avec le côté controlatéral [3, 12]. Ainsi, la sensibilité de l'IRM s'établirait à 89 % avec une spécificité de 84 à 88 % [5, 10]. Un bémol est à apporter à l'IRM car 10 à 20 % des examens ne sont pas exploitables du fait de contre-indications ou de nombreux artefacts liés au mouvement de respiration, de déglutition du patient et aux battements des vaisseaux carotidiens [5, 10, 11]. Dans notre étude, l'IRM était ininterprétable pour 1 patient sur les 12 inclus soit 8,3 %. De plus, l'accessibilité est limitée tout comme le volume étudié nécessitant un temps d'examen long (20 à 30 minutes).

L'étude prospective de Becker *et al.* [5] a également comparée l'imagerie TDM et IRM aux pièces d'exérèse histologiques de 104 patients porteurs de cancer laryngé. Les résultats montrent une sensibilité de l'IRM (89 %) supérieure à celle du TDM (66 %) mais une spécificité de la TDM (94 %) supérieure à celle l'IRM (84 %). La VPN de l'IRM est de 94 % contre 86 % pour la TDM, les VPP sont de 82 % pour l'IRM et 71 % pour la TDM. Ces chiffres sont variables d'un cartilage à l'autre, l'IRM est moins spécifique pour le cartilage thyroïde, 56 % contre 97 % en TDM, alors que la spécificité est identique pour les cartilages cricoïde et aryténoïde en TDM (90 % et 93 %) et en IRM (87 % et 95 %). Cette différence pourrait être expliquée par des modifications inflammatoires plus fréquentes pour le cartilage thyroïde. Les discordances que nous retrouvons avec la littérature sont probablement dues au petit nombre de patient qui ne permet pas de données statistiques suffisantes pour conclure.

Ces critères radiologiques d'envahissement tumoraux sont importants pour optimiser la prise en charge thérapeutique chirurgicale et radiothérapeutique. Un envahissement de la sous-glotte, de la loge HTE et/ou une atteinte cartilagineuse contre-indiquent une chirurgie partielle et orientent vers une laryngectomie totale. Actuellement, la sensibilité de l'IRM tendrait à surestimer la taille des lésions [3] alors que le scanner sous-estimerait l'envahissement cartilagineux [13]. La surestimation serait liée à l'inflammation et à l'œdème péri-tumoral ainsi qu'à la proximité de la lésion pouvant mimer un envahissement cartilagineux tumoral

[12]. La résolution contraste de l'IRM est meilleure qu'au scanner mais sa résolution spatiale reste actuellement insuffisante [3].

Des critères péjoratifs favorisant le risque de récurrence locale, de complications post-radiques (nécrose, périchondrite, œdème) [14] et de faible taux de réponse à la radiothérapie ont été décrits. Ces facteurs sont le volume tumoral, l'invasion cartilagineuse [15], un signal cartilagineux anormal ou une anomalie de signal [16]. À l'opposé, pour Castelijns et Million, un signal anormal cartilagineux et/ou un volume tumoral inférieur à 5 cm³ n'augmenteraient pas le risque de récurrence [16, 17].

Toutefois, le biais de l'étude vient de la petite taille de la cohorte et du choix des lésions T1-T2. Ces lésions n'ont en théorie pas d'envahissement cartilagineux. Il est donc difficile d'interpréter les résultats statistiques. La réalisation des 2 examens nous a montré qu'un scanner réalisé dans de bonnes conditions et interprété selon des critères radiologiques reconnus est un bon examen et ne sous-estime pas le grade tumoral. IRM et scanner dévoilent donc leur complémentarité et permettent d'obtenir des informations non accessibles macroscopiquement aux chirurgiens.

Conclusion

Cette étude prospective avait pour ambition de désigner qui du scanner ou de l'IRM représentait l'examen d'imagerie, le plus efficace pour la description de lésions tumorales glottique T1 et T2. Les 2 examens s'avèrent performants. Actuellement, le scanner reste l'examen de référence dans le bilan pré-thérapeutique des lésions glottiques. L'IRM est à réserver, en seconde intention, dans des indications limitées (étude des cartilages, de la commissure antérieure, d'une extension sous-glottique), lorsqu'il existe un doute au scanner ou une discordance radio-clinique.

Des critères objectifs, reproductibles, assez sensibles et spécifiques semblent améliorer l'interprétation de ces 2 examens. Ces données permettent d'affiner la localisation, le volume tumoral et la détection des envahissements cartilagineux.

Ces deux examens présentent cependant des limites et seule l'évolution technique des outils radiologiques devrait améliorer la détection de l'envahissement tumoral.

Résumé

Objectifs : le bilan des lésions glottiques nécessite un scanner et une endoscopie. L'étude des atteintes tumorales et notamment cartilagineuse, élément majeur de la décision thérapeutique, semble améliorée par l'imagerie par résonance magnétique. Notre but était de déterminer l'examen, scanner ou IRM, le plus performant pour le diagnostic de l'extension tumorale.

Matériel et méthodes : une étude prospective réalisée entre octobre 2006 et mars 2008 a inclus 7 patients atteints d'un cancer glottique opérable (T1-T2 clinique). Les données des 2 examens d'imagerie étaient comparées aux résultats anatomopathologiques des pièces d'exérèse chirurgicale.

Résultats : les 2 examens sont performants mais plus spécifiques (90 %) que sensibles (74 %). Les régions anatomiques difficiles à interpréter sont la commissure antérieure, les ventricules, la sous-glote, les cartilages thyroïde et aryténoïdes.

Conclusion : le scanner reste l'examen de référence. L'IRM est à réserver, en seconde intention. Cette complémentarité améliore les indications thérapeutiques qui sont curatives et conservatrices des fonctions laryngées.

Summary

Objectives : Endoscopy and imaging are necessary to diagnose glottis carcinoma. Today, CT scan is the gold standard but MR imaging should be more sensitive for neoplastic invasion detection. The purpose of this study was to determine which exam to perform (CT scan or MRI) for neoplastic invasion.

Material and methods : This prospective study span a 18 months period. Seven patients with glottis carcinoma (T1-T2) underwent CT and MR imaging before surgery. Findings at imaging and pathologic examination were compared.

Results : Both CT and MR imaging were interesting, more specific (90 %) than sensitive (74 %). The anterior commissure, ventricles, subglottis, thyroid and arytenoid cartilages are the more difficult area analyzing.

Conclusion : CT imaging stays the gold standard. MR imaging is more effective on second intention to refine the data. Indications are being improved, with complete cure and more preserved laryngeal functions.

Références

1. Nathan MD, El Gammal T, Hudson JH Jr. Computerized axial tomography in the assessment of thyroid cartilage invasion by laryngeal carcinoma : a prospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980 ; 88 : 726-33.
2. Mafee MF, Schild JA, Valvassori GE, Capek V. Computed tomography of the larynx : correlation with anatomic and pathologic studies in cases of laryngeal carcinoma. *Radiology* 1983 ; 147 : 123-8.
3. Daisne JF, Duprez T, Weynand B, *et al.* Tumor volume in pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma : comparison at CT, MR imaging, and FDG PET and validation with surgical specimen. *Radiology* 2004 ; 233 : 93-100.
4. Loevner LA, Yousem DM, Montone KT, Weber R, Chalian AA, Weinstein GS. Can radiologists accurately predict preepiglottic space invasion with MR imaging ? *AJR Am J Roentgenol* 1997 ; 169 : 1681-7.
5. Becker M, Zbaren P, Laeng H, Stoupis C, Porcellini B, Vock P. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage : comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology* 1995 ; 194 : 661-9.
6. Becker M, Zbaren P, Delavelle J, *et al.* Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage : reassessment of criteria for diagnosis at CT. *Radiology* 1997 ; 203 : 521-32.
7. Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. *Eur J Radiol* 2000 ; 33 : 216-29.
8. Hermans R, Op de Beeck K, Delaere PR, Marchal G. Computed tomography and magnetic resonance imaging of laryngeal tumours. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999 ; 53 : 79-86.
9. Curtin HD. Imaging of the larynx : current concepts. *Radiology* 1989 ; 173 : 1-11.
10. Castelijns JA, Gerritsen GJ, Kaiser MC, *et al.* Invasion of laryngeal cartilage by cancer : comparison of CT and MR imaging. *Radiology* 1988 ; 167 : 199-206.
11. Castelijns JA, Gerritsen GJ, Kaiser MC, *et al.* MRI of normal or cancerous laryngeal cartilages : histopathologic correlation. *Laryngoscope* 1987 ; 97 : 1085-93.
12. Hermans R. Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer : value of imaging studies. *Eur Radiol* 2006 ; 16 : 2386-400.
13. Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006 ; 27 : 2024-36.
14. Zbaren P, Becker M, Lang H. Staging of laryngeal cancer : endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997 ; 254 (suppl 1) : S117-22.

Corrélation TDM, IRM et anatomopathologique dans les cancers glottiques T1-T2

15. Castelijns JA, van den Brekel MW, Smit EM, *et al.* Predictive value of MR imaging-dependent and non-MR imaging-dependent parameters for recurrence of laryngeal cancer after radiation therapy. *Radiology* 1995 ; 196 : 735-9.
16. Castelijns JA, van den Brekel MW, Tobi H, *et al.* Laryngeal carcinoma after radiation therapy : correlation of abnormal MR imaging signal patterns in laryngeal cartilage with the risk of recurrence. *Radiology* 1996 ; 198 : 151-5.
17. Million RR. The myth regarding bone or cartilage involvement by cancer and the likelihood of cure by radiotherapy. *Head Neck* 1989 ; 11 : 30-40.



Confrontation radiologique et anatomopathologique de l'envahissement cartilagineux dans les carcinomes épidermoïdes du larynx

Philippe SCHULTZ¹, Lila MESSAOUDI¹, Francis VEILLON², Sophie RIEHM²

¹Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale

²Service de radiologie, Hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg Cedex, France
philippe.schultz@chru-strasbourg.fr

La connaissance de l'invasion des cartilages hyalins dans les carcinomes épidermoïdes du larynx est un point clé de la stratégie thérapeutique [1]. La réalisation d'un traitement conservateur, médical ou chirurgical, dépend en partie de l'envahissement cartilagineux. Une mauvaise appréciation de l'intégrité cartilagineuse aboutit souvent à une récurrence locale lors de la réalisation d'un protocole de conservation laryngé basé sur la chimiothérapie d'induction suivi de radiothérapie ou d'une chimioradiothérapie concomitante [2]. Le scanner cervical avec injection de produit de contraste est l'examen réalisé en première intention et très souvent le seul réalisé. La spécificité et la sensibilité sont bonnes, respectivement de 75 % à 94 % et de 64 % à 85 % pour les équipes les plus expérimentées [3, 4]. L'objectif de l'étude est d'évaluer l'intérêt de l'IRM en complément du scanner. Ses meilleurs contrastes au sein des tissus mous ont un intérêt particulier dans les cas douteux d'envahissement des cartilages non ossifiés et d'ostéo-condensation. Elle présente une très bonne sensibilité [4]. L'IRM apporte néanmoins sa part de difficultés avec une tendance à surestimer les signaux inflammatoires [5, 6]. L'étude présentée réalise une confrontation anatomo-radiologique, TDM et IRM, chez une série de patients ayant bénéficié d'une laryngectomie partielle ou totale pour un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx (avec extension laryngée) classés T3T4.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective préliminaire incluant des tumeurs classées T3, T4 de janvier 2010 à septembre 2010 de patients traités dans le service ORL et de chirurgie cervico-faciale des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

Tous les patients ont bénéficié d'un scanner cervical injecté en mode spiralé ainsi que d'une IRM 1,5 avec des séquences pondérées en T1, T2 et T1 en saturation de graisses avec injection de gadolinium. Les résultats radiologiques ont tous été interprétés par des

radiologues expérimentés. Les patients ont bénéficié d'une laryngectomie partielle ou totale. Les coupes histologiques ont été réalisées dans un plan axial parallèle au plan des cordes vocales de manière à pouvoir les comparer aux coupes radiologiques axiales. L'interprétation radiologique et histologique a été réalisée en double aveugle. L'envahissement des cartilages hyalins thyroïde, cricoïde et aryténoïdiens a été étudié.

Modalités TDM

Une tomodensitométrie de nouvelle génération à rotation continue et en mode spiralé a été utilisée, permettant d'acquérir, après injection de produit de contraste, tout un volume en un seul balayage pendant une seule manœuvre de Valsalva ou une phonation. Les fenêtres tissulaires habituelles ont été complétées par des fenêtrages osseux pour l'étude des cartilages ossifiés afin de confirmer une ostéocondensation. Les cartilages hyalins non ossifiés ont une densité de tissu mou alors que les cartilages ossifiés ont une corticale radio-opaque et une médullaire grasseuse claire. Les signes d'envahissement cartilagineux recherchés sont l'érosion, l'ostéocondensation, la lyse avec ou sans franchissement du périchondre externe.

Modalités IRM

Le protocole IRM a consisté en l'acquisition d'images axiales, frontales et sagittales en séquence spin écho T1, T2 et T1 en saturation de graisses avec injection de gadolinium, sur des machines de 1,5 Tesla. Le signal pris en compte à l'IRM est celui de la médullaire. Le signal normal des cartilages non ossifiés est intermédiaire ou bas en T1T2, il est élevé en T1T2 pour les cartilages ossifiés.

Étude histologique

Après conditionnement standard des pièces opératoires, les coupes histologiques ont été réalisées dans un plan axial parallèle au plan des cordes vocales (coloration hématoxyline-éosine). Une étude de l'envahissement carcinomateux des cartilages thyroïde, cricoïde et aryténoïdes a été systématique avec recherche de différents degrés d'invasion cartilagineuse : superficiel (érosion du périchondre interne), intermédiaire (envahissement intra-cartilagineux avec respect du périchondre externe), profond ou transfixiant (franchissement du périchondre externe) ; et des réactions inflammatoires périchondrales ou intra-cartilagineuses.

Résultats

L'étude réalisée a inclus 20 patients présentant un carcinome épidermoïde du larynx ou de l'hypopharynx. L'imagerie préopératoire a pu être comparés aux résultats anatomo-pathologiques de 14 pièces de laryngectomie totales (n=12) ou partielles (n=2) obtenues pour n=12 tumeurs du larynx et n=2 tumeurs de l'hypopharynx. La moyenne d'âge de la cohorte était de 57 ans avec des extrêmes allant de 42 à 82 ans, répartis en 11 hommes et 3 femmes. La tumeur était primitive (n=10), en poursuite évolutive après protocole de conservation (n=1) ou en récurrence locale à distance d'une radio-chimiothérapie (n=3). L'analyse des coupes histologiques a confirmé la classification des tumeurs en pT3 (n=7) et pT4 (n=7).

Parmi les tumeurs classées pT3, on notait un envahissement de l'espace paraglottique (n=5), un franchissement de la corticale interne (n=1) ou un envahissement de l'espace pré-épiglottique (n=1). Toutes les tumeurs pT4 se manifestaient par un franchissement du périchondre externe thyroïdien. L'envahissement néoplasique cartilagineux (n=8/14) était superficiel (érosion périchondre interne, n=1) et transfixiant (n=7). Pour le scanner, les patients chez qui un envahissement cartilagineux avait été retrouvé (n= 8) avaient une lyse transfixiante du cartilage thyroïde (n=7) ou une ostéocondensation aryténoïdienne et une

érosion du périchondre thyroïdien interne (n=1). Pour l'IRM, le rehaussement de l'hypersignal en T1 saturation de graisses après injection de produit de contraste est interprété comme tumoral (n=8) ; il était limité au périchondre interne (n=2) ou diffus à toute l'épaisseur du cartilage (n=6). La confrontation histologie-TDM retrouvait une sensibilité et une valeur prédictive positive de 87 %, une spécificité et valeur prédictive négative de 83 %. La confrontation histologie-IRM retrouvait une sensibilité et valeur prédictive positive de 75 %, une spécificité et valeur prédictive négative de 66 % (Tableau I).

Tableau I. Confrontation radiologique et histologique de l'envahissement des cartilages hyalins.

| Scanner | Histologie (+) | Histologie (-) |
|---------------------|----------------|----------------|
| Envahissement | 7 | 1 |
| Pas d'envahissement | 1 | 5 |
| IRM | | |
| Envahissement | 6 | 2 |
| Pas d'envahissement | 2 | 4 |

Discussion

Notre confrontation radio-histologique

Au scanner, deux erreurs d'interprétation sont réalisées, les deux correspondent à une image d'érosion superficielle de la corticale interne thyroïdienne. L'une n'est pas diagnostiquée (faux négatif), l'autre est interprétée comme tumorale à tort (faux positif).

L'IRM présente deux faux négatifs et deux faux positifs. Les faux négatifs correspondent pour l'un à une érosion superficielle de la corticale interne thyroïdienne (faux négatif), le second est une véritable récurrence locale interprétée comme des remaniements post-radiques. Les faux positifs sont tous deux des cas où une érosion de la corticale thyroïdienne interne a été faussement diagnostiquée (Figure 1, page suivante).

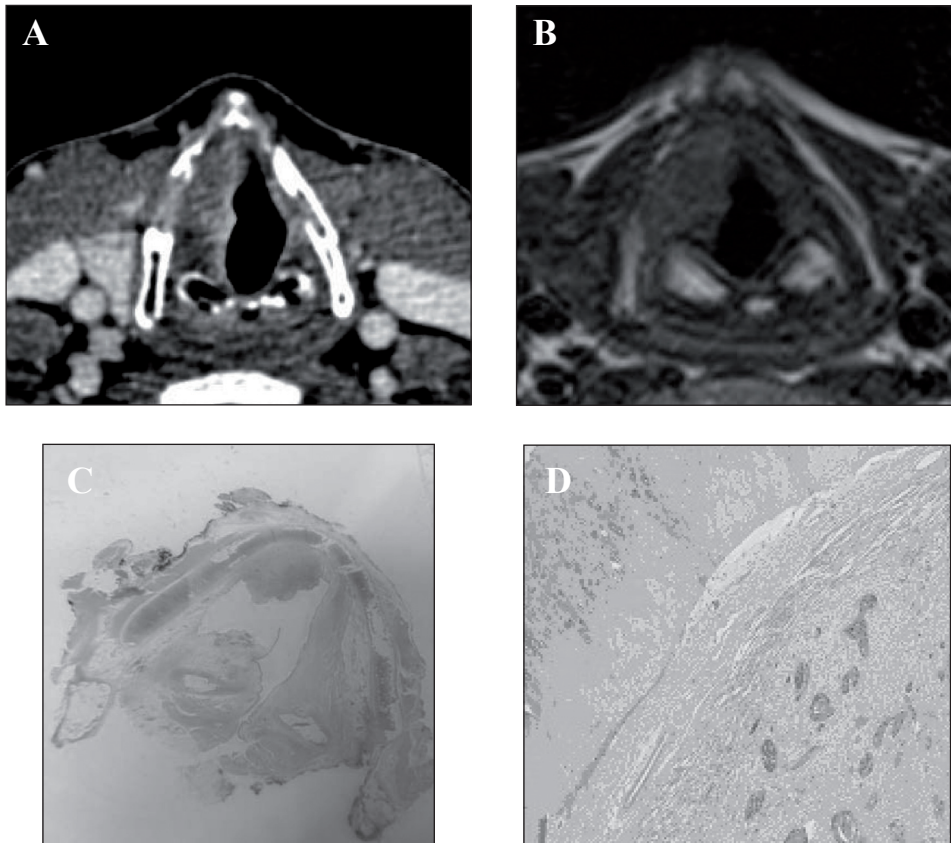


Figure 1. Carcinome épidermoïde du ventricule et de la corde vocale droite. A. TDM injecté (pas de suspicion d'envahissement cartilagineux). B. IRM, T1 (suspicion d'envahissement du périchondre interne voire de la médullaire, la zone suspecte correspond en réalité à une absence d'ossification du cartilage laryngé). C. Coupe histologique, tumeur bande ventriculaire respectant le périchondre interne. D. HE 40, foyers carcinomateux à distance du périchondre interne.

Les lyses massives transfixiantes des cartilages hyalins ont toutes été diagnostiquées au scanner (n=7/7) [8]. Les erreurs d'interprétation au scanner ont concernées les images d'érosion superficielle du périchondre interne (n=2). L'échec d'interprétation de l'IRM a concerné des tumeurs classées pT4 (n=1/7, suspicion de radionécrose) et pT3 (n=3/7, une véritable érosion corticale non diagnostiquée et deux fausses érosions). L'étude révèle donc deux circonstances dans lesquelles l'IRM présente des difficultés : la première ne différencie pas un signal post-radique et tumoral, la seconde est la tendance à surévaluer ou à sous-évaluer les érosions corticales internes. Les derniers travaux de M. Becker [6] révèlent de meilleurs résultats à l'IRM avec une valeur prédictive positive entre 89-94 % [7] (75 % dans notre étude). Les faux négatifs correspondaient à une invasion microscopique du périchondre interne ou à une invasion intra-cartilagineuse minime. La valeur prédictive négative variait entre 78-88 % [7] (66 % dans notre étude), les faux positifs présentaient en réalité une simple inflammation périchondrale ou intra-cartilagineuse. Conformément à la littérature, nos erreurs d'interprétation à l'IRM sont dues à une indifférenciation du signal inflammatoire et tumoral [9], à une confusion entre remaniements post-radiques et tumoraux mais également à l'hétérogénéité

d'ossification des cartilages laryngés. Les autres difficultés d'interprétation sont secondaires aux artéfacts de mouvements liés à la toux et à la déglutition voire au manque de précisions fournies au radiologue concernant la description clinique de l'étendue tumorale.

Tableau II. IRM, signes d'envahissement du cartilage (Becker *et al.* [7]).

| Cartilage : normal/tumeur/inflammation | Signal cartilage ossifié (médullaire) | Signal cartilage non ossifié |
|---|--|--|
| Normal T1, T2 | Elevé (graisse) | Bas |
| Envahi T1 | Bas | Bas |
| Envahi T2 | Similaire à la tumeur (élevé) | Similaire à la tumeur (élevé) |
| Envahi T1+ gadolinium | Prise de contraste similaire à la tumeur | Prise de contraste similaire à la tumeur |
| Inflammation T1 | Bas | Bas |
| Inflammation T2 | Signal > Tumeur | Signal > Tumeur |
| Inflammation T1+ Gadolinium | Prise de contraste > Tumeur | Prise de contraste > Tumeur |

Conclusion

La connaissance de l'envahissement tumoral des cartilages hyalins laryngés présente un double intérêt. Il constitue un critère pronostic (classification TNM), oriente la possibilité d'un traitement conservateur et le type de chirurgie conservatrice envisageable. L'enjeu du bilan radiologique est de déterminer ou de préciser cet envahissement cartilagineux. Le scanner cervical injecté reste en routine l'examen le plus fiable. Le développement de l'IRM laryngée apporte plus de nuances dans l'analyse des tissus mous, c'est son principal intérêt dans l'étude de l'envahissement néoplasique tissulaire des cartilages laryngés. Cependant, l'interprétation est plus difficile que le scanner, les images souvent de qualité inégale notamment en raison des mouvements de déglutition lors de la réalisation de l'examen. De nouveaux critères diagnostiques d'envahissement cartilagineux définis par Becker *et al.* à l'IRM (Tableau II) ainsi que les appareils 3T pourraient permettre d'améliorer la performance de cet examen.

Résumé

L'envahissement tumoral des cartilages laryngés hyalins est un facteur déterminant dans le choix d'un traitement laryngé conservateur et de son type. La tomodensitométrie est aujourd'hui l'examen de référence dans le bilan d'extension loco-régionale des carcinomes épidermoïdes laryngés. Cependant, le caractère hétérogène de l'ossification des cartilages hyalins fait du scanner un examen dont la valeur prédictive est parfois insuffisante pour le diagnostic d'invasion cartilagineuse. L'IRM, avec ses meilleurs contrastes au niveau des tissus mous, a théoriquement une indication de choix dans ce domaine. Nous rapportons dans cette étude notre expérience concernant l'apport, les limites et les indications de l'IRM à travers une confrontation radiologique et anatomopathologique de l'envahissement des cartilages laryngés hyalins chez des patients présentant des carcinomes épidermoïdes classés T3T4.

Références

1. Fagan JJ, D'Amico F, Wagner RL, Johnson JT. Implications of cartilage invasion in surgically treated laryngeal carcinoma. *Head Neck* 1998 ; 20 : 189-92.
2. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Faivre S, Guerrif S, Alfonsi M, Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 498-506.
3. Li B, Bobinski M, Gandour-Edwards R, Farwell DG, Chen AM. Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. *Br J Radiol* 2011 ; 84 : 64-9.
4. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol* 2008 ; 66 : 460-79.
5. Becker M. Diagnosis and staging of laryngeal tumors with CT and MRI. *Radiologe* 1998 ; 38 : 93-100.
6. Becker M. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : radiologic diagnosis and therapeutic implications. *Eur J Radiol* 2000 ; 33 : 216-29.
7. Becker M, Zbären P, Casselman JW, Kohler R, Dulguerov P, Becker CD. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage : reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. *Radiology* 2008 ; 249 : 551-9.
8. Fernandes R, Gopalan P, Spyridakou C, Joseph G, Kumar M. Predictive indicators for thyroid cartilage involvement in carcinoma of the larynx seen on spiral computed tomography scans. *J Laryngol Otol* 2006 ; 120 : 857-60.
9. Duffo S, Chrestian M, Guelfucci B, Champsaur P, Moulin G, Zanaret M. Comparison of magnetic resonance imaging with histopathological correlation in laryngeal carcinomas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2002 ; 119 : 131-7.

II

Apport de l'imagerie dans le diagnostic et le bilan d'extension des cancers des VADS

***TEP, TEP-TDM, Morpho-TEP,
TEP-scanner***



Valeur prédictive d'envahissement ganglionnaire du TEP-TDM au ¹⁸fluorodésoxyglucose dans la prise en charge initiale des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures : corrélation radio-anatomique

Vincent CASTETBON, Philippe FERNANDEZ, Antoine MAUNOURY,
Magali MARRO, Erwan DE MONÈS

Service ORL (Pr Darrouzet), CHU de Bordeaux, Groupe Hospitalier Pellegrin, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux Cedex, France
vincent.castetbon@chu-bordeaux.fr

La détection précoce des métastases ganglionnaires est importante dans les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) car elle détermine le pronostic et guide les choix thérapeutiques. Classiquement, cette évaluation est réalisée tout d'abord par l'examen clinique et notamment par la palpation cervicale, mais également et surtout à l'aide d'examen d'imagerie. Les sensibilités et spécificités de chaque examen de détection de ces métastases ganglionnaires ont déjà été analysées par de nombreuses équipes et notamment par De Bondt [1] en 2007 : il concluait à une sensibilité et une spécificité respectives de 87 % et 86 % pour l'échographie, de 81 % et 76 % pour la tomodensitométrie, de 81 % et 63 % pour l'IRM et enfin de 80 % et 98 % pour la ponction ganglionnaire échoguidée.

Depuis 2004, dans notre service, la plupart des patients bénéficient d'un TEP-TDM au ¹⁸FDG (tomographie par émission de positons au ¹⁸fluoro-désoxyglucose couplée à une tomodensitométrie) dans le cadre du bilan d'extension initial. Ils bénéficient également d'une imagerie conventionnelle, le plus souvent une tomodensitométrie cervico-thoracique, parfois une IRM cervicale.

Le but de ce travail était d'analyser la capacité de la TEP-TDM au ¹⁸FDG à évaluer le statut ganglionnaire de patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS.

Tableau I. Classification cTNM de la population étudiée.

| | N0 | N1 | N2a | N2b | N2c | N3 | Total |
|-------|----|----|-----|-----|-----|----|-------|
| T1 | 3 | 1 | 0 | 3 | 1 | 0 | 8 |
| T2 | 11 | 5 | 0 | 14 | 10 | 0 | 40 |
| T3 | 9 | 12 | 0 | 18 | 15 | 0 | 54 |
| T4 | 9 | 3 | 1 | 8 | 9 | 1 | 31 |
| Tx | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| Total | 32 | 21 | 1 | 44 | 37 | 1 | 136 |

Matériels et méthodes

Pour cette étude rétrospective de novembre 2004 à novembre 2010, la base de données du service a été analysée avec les critères d'inclusion suivants :

1. carcinome épidermoïde de la cavité buccale, de l'oropharynx, du larynx ou de l'hypopharynx,
2. traitement chirurgical en première intention,
3. évidement ganglionnaire cervical au moins unilatéral,
4. TEP-TDM au ¹⁸FDG dans le bilan d'extension initial,
5. Aucun antécédent de traitement chirurgical ou de radiothérapie cervicale.

Sur cette période de 6 ans, nous avons pu inclure 136 patients répondant à tous ces critères : 120 hommes et 16 femmes, avec un âge moyen de 59 ans (*Tableau I*). Le délai moyen entre le TEP-TDM et la chirurgie était d'environ 19 jours. L'extension de l'évidement ganglionnaire cervical réalisé a été décidée selon les résultats de l'imagerie conventionnelle et du TEP-TDM. Un total de 214 hémicoups opérés a pu ainsi être analysé.

Nous avons comparé les classifications cTNM (prenant en compte les résultats du TEP) aux classifications pTNM après analyse anatomopathologique. Nous avons analysé les corrélations radio-anatomiques par groupe ganglionnaire et par hémicou avec un calcul de sensibilité, de spécificité, de valeur prédictive positive (VPP) et de valeur prédictive négative (VPN). Enfin, nous avons analysé les faux positifs et faux négatifs par hémicou.

Résultats

Concernant la comparaison des classifications cTNM et pTNM : nous avons retrouvé 68 % de concordance, 13 % de sous-évaluation et 26 % de surévaluations (*Tableau II*).

Dans l'analyse par groupe ganglionnaire nous avons pu analyser 741 groupes pour 163 évidements. Pour 51 hémicoups, une corrélation radio-anatomique par groupe n'a pas pu être réalisée par manque de précision au TEP-TDM, au compte rendu anatomopathologique ou du fait que les pièces de curage étaient envoyées et analysées en monobloc. Nous avons comptabilisé 78 vrais positifs, 567 vrais négatifs, 62 faux positifs et 34 faux négatifs. Nous en avons déduit une VPP à 55,7 %, une VPN à 94,3 %, une sensibilité à 69,6 % et une spécificité à 90,1 %.

Dans l'analyse par hémicou, nous avons comptabilisé 115 vrais positifs, 64 vrais négatifs, 26 faux positifs et 9 faux négatifs. Nous en avons déduit une VPP à 81,6 %, une VPN à 87,7 %, une sensibilité à 92,7 % et une spécificité à 71,1 %.

Sur les 214 hémicoups analysés, il y avait 9 faux négatifs avec une taille moyenne des adénopathies à 9 mm de grand axe en analyse histologique. Il s'agissait soit de micrométastases, soit de métastases partielles soit de métastases massives sur des adénopathies dont le grand axe était compris entre 2 et 14 mm.

Concernant les faux positifs, ils étaient au nombre de 26 sur les 214 hémicoups analysés (12,1 %), avec un SUV moyen à 3,2 [2,1-5,2], et un écart-type de 0,79.

L'évolution du nombre de faux positifs et faux négatifs dans le temps est présenté dans la Figure 1.

Tableau II. Comparaison des classifications cTNM et pTNM.

| Stade cN | n | Stade pN | n |
|----------|----|----------|----|
| cNO | 32 | pNO | 40 |
| cN1 | 21 | pN1 | 15 |
| cN2a | 1 | pN2a | 2 |
| cN2b | 44 | pN2b | 51 |
| cN2c | 37 | pN2c | 27 |
| cN3 | 1 | pN3 | 1 |

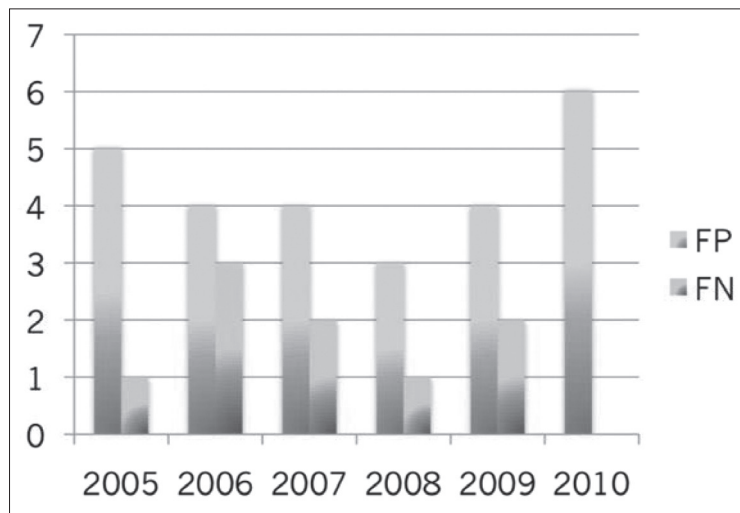


Figure 1. Répartition des faux positifs et faux négatifs par hémicoups dans le temps.

Discussion

Dans notre étude, les TEP-TDM ont été demandées au cours du bilan initial de patients atteints de carcinome épidermoïde des VADS de stade plutôt élevé (89,7 % de stades III et IV). Les 14 patients classés stade I et II ont bénéficié d'une TEP-TDM au début de la période d'inclusion, c'est-à-dire dans les premières années après l'acquisition de la TEP-TDM par notre institution. Actuellement, nous ne retenons plus d'indication de TEP-TDM pour des stades I et II.

Les analyses par groupe ganglionnaire et par hémicou ont montré une différence importante de VPP : 55 % *versus* 81 %. La faible VPP dans l'analyse par groupe ganglionnaire s'explique très certainement par des erreurs d'identification lors de l'attribution des ganglions à un groupe ganglionnaire lors de la chirurgie. En effet, bien que les limites des groupes ganglionnaires aient été bien définies à la fois en anatomie et en radiologie, un ganglion à cheval entre deux groupes peut être attribué à l'un ou à l'autre de ces groupes lors de l'évidement, et les limites anatomiques et radiologiques ne sont pas parfaitement superposables et ce qui présente un risque de divergence dans l'attribution à un groupe d'un ganglion lors de l'évidement et lors de l'analyse de la TEP-TDM.

Dans l'analyse par hémicou, notre étude a retrouvé une sensibilité élevée à 92,7 % et une faible spécificité à 71,1 %. Notre spécificité est inférieure à la plupart des spécificités rapportées dans la littérature [2-10] (*Tableau III*). Nous expliquons cette faible spécificité par notre choix de ne pas retenir de valeur seuil pour la valeur du SUV afin de permettre à la TEP-TDM d'être un examen de dépistage le plus sensible possible. Nous avons retrouvé un taux de faux positifs de 12,1 %, avec un SUV moyen pour ces ganglions de 3,2 [2,1-5,2] et un écart-type de 0,79. L'analyse des ganglions en TEP-TDM était à la fois une analyse anatomique (taille du ganglion, présence ou non d'une nécrose centrale) et une analyse fonctionnelle (présence ou non d'un hypermétabolisme, valeur de SUV) mais sans valeur seuil de SUV. L'absence de valeur seuil de SUV permet de retenir comme pathologique un ganglion à faible valeur de SUV mais avec des signes anatomiques suspects comme la taille ou la nécrose centrale.

Tableau III. Sensibilité et spécificité de la TEP-TDM dans la détection de l'envahissement ganglionnaire dans les carcinome épidermoïdes des VADS : revue de la littérature [2-10].

| Auteur | Année | n | Sensibilité | Spécificité | Technique |
|-------------|-------|-----|-------------|-------------|-----------|
| Wong | 1997 | 16 | 67 | 100 | TEP |
| Stokkel | 2000 | 54 | 96 | 90 | TEP |
| Di Martino | 2000 | 37 | 84 | 90 | TEP |
| Hannah | 2002 | 41 | 82 | 100 | TEP |
| Ng | 2005 | 124 | 74,7 | 93 | TEP-TDM |
| Jeong | 2007 | 47 | 91,8 | 98,9 | TEP-TDM |
| Fleming | 2007 | 67 | 86,3 | 94,1 | TEP-TDM |
| Nahmias | 2007 | 70 | 48 | 99 | TEP-TDM |
| Yoon | 2009 | 67 | 81 | 98,2 | TEP-TDM |
| Notre étude | 2010 | 136 | 92,7 | 71,1 | TEP-TDM |

Concernant les faux négatifs, l'analyse histologique a montré qu'il s'agissait de micro-métastases, de métastases partielles ou de métastases massives dans des ganglions de petite taille. Le volume tumoral au sein de ces ganglions était donc très faible. Nos résultats confirment que la sensibilité de la TEP-TDM reste insuffisante pour détecter des petites tumeurs non fortement hypermétaboliques.

Nous avons noté une discordance entre les tailles des adénopathies à la TEP-TDM et à l'examen histologique puisque les médecins nucléaires retenaient le petit axe alors que les médecins anatomopathologistes retenaient leur grand axe. Il nous semble donc qu'une harmonisation dans l'analyse de ces ganglions serait préférable pour permettre les corrélations radio-anatomiques.

La comparaison entre les stades cTNM et pTNM a montré une bonne concordance pour les stades N1, N2a et N2b mais une surévaluation pour les stades N2c, c'est-à-dire que ces patients considérés comme N2c à l'issue du bilan clinique et radiologique se sont avérés en fait non atteints du côté controlatéral à la tumeur. Ces 10 patients sur 136 (7,3 %) ont peut-être pour certains eu un évidement ganglionnaire controlatéral à la tumeur uniquement dicté par les conclusions de la TEP-TDM alors que l'examen clinique, l'imagerie conventionnelle (TDM et/ou IRM) et les référentiels de bonne pratique ne le recommandaient pas : il s'agirait alors d'un surtraitement à mettre sur le compte de la TEP-TDM. Le taux de 7,3 % reste cependant faible si l'on considère le risque pour la survie du patient de ne pas traiter correctement les aires ganglionnaires et le risque fonctionnel modéré d'un évidement ganglionnaire sélectif.

Conclusion

La TEP-TDM a montré une excellente sensibilité dans la détection des métastases ganglionnaires cervicales des carcinomes épidermoïdes des VADS. Cependant, les métastases débutantes ne peuvent toujours pas être détectées. Les faux positifs à la TEP-TDM ont certainement entraînés des évidements ganglionnaires cervicaux non nécessaires mais dans une proportion modérée et à mettre en balance avec le pronostic global de ces cancers.

Demandée dans le cadre du bilan initial des carcinomes épidermoïdes des VADS de stade avancé, essentiellement pour le bilan d'extension à distance mais aussi pour la recherche d'un cancer synchrone, les résultats de la TEP-TDM sont une aide précieuse pour la stadification ganglionnaire préthérapeutique, avant chirurgie première pour l'extension des évidements ganglionnaires mais aussi avant un traitement par radiothérapie première pour la définition des champs et des doses.

Références

1. De Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer : a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007 ; 64 : 266-72.
2. Wong WL, Chevretton EB, McGurk M, Hussain K, Davis J, Beaney R, Baddeley H, Tierney P, Maisey M. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997 ; 22 : 209-14.
3. Stokkel MP, ten Broek FW, Hordijk GJ, Koole R, van Rijk PP. Preoperative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000 ; 231 : 229-34.
4. Di Martino E, Nowak B, Hassan HA, Hausmann R, Adam G, Buell U, Westhofen M. Diagnosis and staging of head and neck cancer : a comparison of modern imaging modalities (positron emission tomography, computed tomography, color-coded duplex sonography) with panendoscopic and histopathologic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 ; 126 : 1457-61.

5. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy H, Chan JG, Akhurst T, Berlangieri S, Price D, Smith GJ, Schelleman T, McKay WJ, Sizeland A. Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002 ; 236 : 208-17.
6. Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, Wong HF. 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 ; 46 : 1136-43.
7. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Ki Chung M, Kyung Lee D, Young Choi J, Kim BT, Kim HJ. Use of integrated 18F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007 ; 29 : 203-10.
8. Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, Schuller DE. Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2007 ; 117 : 1173-9.
9. Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ, Carr C, Hubner KF, Townsend DW. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 ; 65 : 2524-35.
10. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, Lee IJ. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol* 2009 ; 19 : 634-42.

Intérêt de la fusion d'images ^{18}F FDG-TEP-Tomodensitométrie pour le bilan initial des adénopathies cervicales de patients porteurs d'un carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures

Céline RICHARD¹, Nathalie PREVOT², Andrei P. TIMOSHENKO¹,
Jean-Marc DUMOLLARD³, Francis DUBOIS², Christian MARTIN¹, Jean-Michel PRADES¹

¹*Service d'ORL et Chirurgie cervico-faciale*

²*Département de Médecine Nucléaire*

³*Laboratoire d'Anatomie-Pathologie*

Hôpital Nord, CHU de Saint-Étienne, avenue Albert Raimond, 42277 Saint-Étienne, France
Jean.Michel.Prades@univ-st-etienne.fr

L'envahissement métastatique des adénopathies cervicales est l'un des facteurs pronostiques le plus significatif chez les patients porteurs d'un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (VADS) avec la taille de la tumeur primitive, la présence de métastases à distance ou une 2^e localisation carcinomateuse. Depuis plusieurs décennies, la tomodensitométrie (TDM) est l'imagerie essentielle pour l'évaluation des adénopathies cervicales ; elle correspond à une technique diagnostique morphologique précise mais de sensibilité limitée par la petite taille des adénopathies potentiellement atteintes, et de spécificité limitée par les adénopathies inflammatoires non envahies, parfois volumineuses. Depuis la fin des années 1990, la tomographie par émission de positron (TEP) au ^{18}F Fluorodéoxyglucose (FDG) est une méthode diagnostique métabolique utilisée dans le bilan des carcinomes des VADS.

Son interprétation est parfois difficile par le manque de limites anatomiques nettes, et les différences de métabolisme du ^{18}F FDG entre un tissu inflammatoire et un tissu physiologique [1]. Aussi, il existe des variations de sensibilité et de spécificité du ^{18}F FDG-TEP pour la détection des adénopathies cervicales métastatiques, variant de 50 % à 100 % de sensibilité, et de 82 % à 100 % de spécificité [2].

La fusion d'images ^{18}F FDG-TEP et TDM, d'introduction récente, est actuellement une méthode de plus en plus utilisée lors du bilan initial d'un carcinome épidermoïde des VADS. Si elle semble d'un intérêt médiocre pour le bilan de la tumeur primitive, elle apparaît plus utile pour l'analyse de l'extension ganglionnaire cervicale, la détection de métastases à

distance, l'identification d'une tumeur primitive synchrone ou non identifiée lors d'un premier examen endoscopique pour une adénopathie cervicale prédominante [2, 3].

Le but de ce travail a été d'analyser la valeur de l'imagerie ^{18}F FDG-TEP-TDM pour le bilan initial des adénopathies cervicales de patients porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS, en comparant les résultats de l'imagerie à l'histopathologie définitive.

Population étudiée - méthodes

Une étude prospective a été conduite de septembre 2006 à avril 2008, sur 50 patients non antérieurement traités et porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS. Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie initiale par fusion d'images ^{18}F FDG-TEP-TDM et d'un curage cellulo-ganglionnaire cervical des secteurs I à V uni ou bilatéral suivant la topographie de la tumeur primitive.

L'imagerie TEP-TDM a utilisé un système Biograph 6[®] LSO PICO 3 D (Siemens Medical, Knoxville, TN USA). L'analyse débute 1 heure après l'injection IV de ^{18}F FDG (5,2 LMBq/kg). L'acquisition débute par les régions crano-médiastinales supérieures, puis du médiastin supérieur au plancher pelvien. Un calcul automatisé est effectué vis-à-vis du métabolisme maximal détecté pour une région donnée ($\text{SUV}_{\text{max}} = \text{maximal standardized uptake value}$) présentant une zone de métabolisme anormal. Les lésions ont été considérées comme positives en imagerie si le métabolisme est significativement supérieur aux tissus de voisinage. Les résultats de l'imagerie ont été confrontés aux résultats de l'histopathologie suivant les niveaux ganglionnaires cervicaux analysés (I-V). Ont été calculées sensibilité, spécificité, pertinence, valeur prédictive positive et négative.

Résultats

43 hommes et 7 femmes ont constitué la population. L'âge moyen était de 60 ans (46-84 ans). La topographie de la tumeur primitive a été l'oropharynx (16 patients), le larynx (10 patients) l'hypo pharynx (24 patients). Le *Tableau I* montre les relations T et N. Le délai moyen entre l'imagerie et la chirurgie a été de 16 jours (3-21 jours). La dissection cervicale a été unilatérale (17 patients) ou bilatérale (33 patients). 83 curages cellulo-ganglionnaires cervicaux ont été effectués permettant l'analyse de 504 niveaux ganglionnaires. Ainsi, 105 niveaux étaient métastatiques en histopathologie : la TEP-TDM a été positive pour 87, négative pour 18. Aussi, 399 niveaux étaient non envahis en histopathologie : la TEP-TDM a été positive pour 24 et négative pour 375. Le SUV_{max} identifié comme pathologique varie de 2.5 à 36. Néanmoins, 97,5 % des adénopathies considérées comme positives en TEP-TDM, avaient un SUV_{max} au-dessus de 3 (*Tableau II*). En utilisant cette valeur de SUV_{max} , la sensibilité, la spécificité, la pertinence et la valeur prédictive positive de chaque niveau ont été calculées ; les valeurs respectivement ont été de 75 %, 99 %, 94 % et 98 %. Le calcul de ces valeurs pour d'autres SUV_{max} est donné sur le *Tableau III*. Les deux niveaux ganglionnaires les plus souvent atteints sont les niveaux II_A et III avec une sensibilité, spécificité, et pertinence pour le niveau II_A de 86 %, 82 % et 84 % et pour le niveau III de 84 %, 96 %, 93 %. Les résultats d'imagerie TEP-TDM faussement négatifs ont été observés pour des adénopathies ≤ 10 mm sur la TDM ou trop proches de la tumeur primitive pour être individualisées. Les adénopathies rétro-pharyngées pathologiques en TEP-TDM ont été dans tous les cas histologiquement métastatiques après une exploration chirurgicale guidée par l'imagerie lors d'un curage ganglionnaire habituel.

Vingt et un patients étaient N0 (clinique et imagerie). La TEP-TDM analyse correctement le status ganglionnaire pour 15 patients. Pour ce groupe, la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative étaient respectivement de 88 %, 62 %, 58 % et 89 %.

Tableau I. Classification TN initiale clinique.

| T | | |
|---|----|----|
| | T1 | 7 |
| | T2 | 18 |
| | T3 | 10 |
| | T4 | 10 |
| N | | |
| | N0 | 13 |
| | N1 | 8 |
| | N2 | 23 |
| | N3 | 6 |

Tableau II. Sensibilité et spécificité du TEP-TDM aux différents SUV_{max} pour 504 niveaux ganglionnaires réséqués.

| SUV_{max} | Sensibilité | Spécificité | PPV | NPV |
|----------------|-------------|-------------|-------|------|
| $suv \geq 2,5$ | 83 % | 94 % | 78 % | 95 % |
| $suv \geq 3$ | 81 % | 94 % | 79 % | 95 % |
| $suv \geq 3,5$ | 79 % | 95 % | 81 % | 95 % |
| $suv \geq 4$ | 78 % | 96 % | 85 % | 94 % |
| $suv \geq 4,5$ | 76 % | 99 % | 94 % | 94 % |
| $suv \geq 5$ | 75 % | 99 % | 98 % | 94 % |
| $suv > 5$ | 75 % | 100 % | 100 % | 94 % |

PPV : positive predictive value. NPV : negative predictive value.

Tableau III. Imagerie TEP-TDM comparée à l'histopathologie pour 504 niveaux réséqués.

| Niveaux | Niveaux réséqués | N+ | Vrais \ominus | Vrais Å | Faux \ominus | Faux Å | Sens | Spe | Pertinence | PPV | NPV |
|--------------|------------------|------------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| IA | 26 | 0 | 26 | 0 | 0 | 0 | | 100 % | 100 % | | 100 % |
| IB | 30 | 1 | 23 | 1 | 0 | 6 | 100 % | 79 % | 80 % | 14 % | 100 % |
| IIA | 81 | 43 | 31 | 37 | 6 | 7 | 86 % | 82 % | 84 % | 84 % | 84 % |
| IIB | 79 | 20 | 54 | 18 | 2 | 5 | 90 % | 92 % | 91 % | 78 % | 96 % |
| III | 81 | 25 | 51 | 24 | 1 | 5 | 96 % | 91 % | 93 % | 83 % | 98 % |
| IV | 76 | 8 | 68 | 4 | 4 | 0 | 50 % | 100 % | 95 % | 100 % | 94 % |
| VA | 62 | 6 | 55 | 2 | 4 | 1 | 33 % | 98 % | 92 % | 67 % | 93 % |
| VB | 57 | 1 | 56 | 0 | 1 | 0 | 0 % | 100 % | 98 % | | 98 % |
| VI | 11 | 0 | 11 | 0 | 0 | 0 | | 100 % | 100 % | | 100 % |
| RP | 1 | 1 | 0 | 11 | 0 | 0 | 100 % | | 100 % | 100 % | |
| Total | 504 | 105 | 375 | 87 | 18 | 24 | 83 % | 94 % | 92 % | 78 % | 95 % |

Sens : sensibilité, Spe : spécificité, PPV : positive predictive value, NPV : negative predictive value, RP : adénopathie rétro-pharyngée.

Le *Tableau IV* montre la comparaison du bilan ganglionnaire préopératoire par TEP-TDM et les résultats histopathologiques.

Tableau IV. Classification-histopathologie.

| Classification | TEP-TDM | Histopathologie |
|-----------------|---------|-----------------|
| N ₀ | 9 | 13 |
| N ₁ | 10 | 8 |
| N _{2a} | 0 | 1 |
| N _{2b} | 13 | 15 |
| N _{2c} | 16 | 7 |
| N ₃ | 2 | 6 |

Discussion

Depuis ces dernières années, l'imagerie par fusion d'images ¹⁸FDG-TEP-TDM joue un rôle de plus en plus important lors du bilan initial des patients porteurs d'un carcinome épidermoïde des VADS. Elle permet de détecter les adénopathies cervicales métastatiques, les métastases à distance, les tumeurs primitives d'adénopathies apparemment isolées, une tumeur primitive synchrone [3, 4].

L'étude présentée compare la valeur du ¹⁸FDG-TEP-TDM lors du bilan initial des adénopathies cervicales potentiellement métastatiques rapportée aux résultats de l'histopathologie définitive. Il est généralement admis que le ¹⁸FDG-TEP a une sensibilité inférieure à la TDM seule, mais que spécificité, pertinence, valeur prédictive positive et négative sont supérieures à celles de la TDM seule [2, 5]. En particulier, la spécificité du ¹⁸FDG-TEP est supérieure à celle de la TDM seule (92 % *versus* 58 %) [5]. La fusion d'images apparaît supérieure à l'imagerie habituelle pour la détection des adénopathies cervicales métastatiques autorisant une sensibilité de 87 à 90 % et une spécificité de 80 % à 93 % [6, 7] ; les résultats globaux de notre étude avec une sensibilité de 83 % et une spécificité de 94 % sont concordants.

Néanmoins, l'imagerie ¹⁸FDG-TEP-TDM est limitée par l'activité métabolique minimale requise et la taille des adénopathies. Dans notre expérience, la plus petite taille d'une adénopathie métastatique décelée est de l'ordre de 8 à 10 mm, même si la résolution spatiale morphologique des récentes TDM ont des limites de 4 à 5 mm [5]. La faible sensibilité du ¹⁸FDG-TEP-TDM pour le diagnostic d'adénopathies infra-centriques a été soulignée, à l'origine de faux-négatifs [8]. Dans notre étude, pour les patients N0, la valeur prédictive négative est de 89 %. Les adénopathies faussement positives en imagerie sont liées aux phénomènes inflammatoires avec hyperplasie folliculaire [9]. Dans notre analyse, pour les patients N0, la valeur prédictive positive a été de 58 %. Aussi, actuellement l'imagerie ¹⁸FDG-TEP-TDM ne peut prédire de façon fiable l'intérêt d'un curage ganglionnaire cervical pour les patients N0, même si la valeur prédictive négative est intéressante [9, 10].

Dans notre travail, les adénopathies métastatiques étaient essentiellement localisées aux niveaux II_A, II_B et III ; à ces niveaux, l'imagerie donnait une sensibilité et spécificité respectives de 90 % et 89 %. La découverte d'un hypermétabolisme significatif rétro-pharyngé a conduit à une confirmation histopathologique de malignité. Aussi, la dissection chirurgicale doit tenir compte de cette topographie, habituellement non analysée par le curage ganglionnaire.

Dans l'avenir, l'amélioration de la résolution de la TDM mais aussi le développement d'autres molécules traceuses en scintigraphie permettront vraisemblablement d'augmenter la pertinence déjà significative de la fusion d'images métabolique et morphologique.

Références

1. Zanation A, Sutton D, Couch M, *et al.* Use, accuracy and implications for patient management of 18 F-2-fluorodeoxyglucose-positron emission (computerized tomography for head and neck tumors). *Laryngoscope* 2005 ; 115 : 1186-90.
2. Hannah A, Scott AM, Tochon-Danguy M, Chan JC, Akhurst T, Berhangieri S, *et al.* Evaluation of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation. *Ann Surg* 2002 ; 2 : 208-17.
3. Quon A, Fischbein NJ, MC Dougall IR, Le QT, Loo BW, Pinto H, Kaplan MJ. Clinical role of 18-FDG PET/CT in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck and thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2007 ; 48 : S58-67.
4. Ha PK, Hdeib A, Goldenberg D. The role of positron emission tomography and computed tomography fusion in the management of early-stage and advanced-stage primary head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 ; 132 : 12-6.
5. Yamazaki Y, Saitoh M, Notami K, Tei K, Totsuka Y, Takinami S, Kanagaf K, Inubushi M, Tamaki N, Kitagawa Y. Assessment of cervical lymph node metastases using FDG-PET in patients with head and neck cancer. *Ann Nucl Med* 2008 ; 22 : 177-84.
6. Ng SH, Yen TC, Liao CT, Chang JT, Chan SC, Ko SF. 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 ; 46 : 1136-43.
7. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Ki Cung M, Kyung Lee D, Young Choi J, Kim BT, Kim HJ. Use of integrated 18 F-FDG PET/CT to improve the accuracy of initial cervical nodal evaluation in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2007 ; 29 : 203-10.
8. Menda Y, Graham MM. Uptake on 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging squamous head and neck cancers. *Semin Nucl Med* 2005 ; 35 : 214-9.
9. Schöder H, Carlson DL, Draus DH. 18 F-FDG PET/CT for detecting model metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 755-62.
10. Gourin CG, Boyce BJ, Williams HT, Herdman AV, Bilodeau PA, Coleman TA. Revisiting the role of positron-emission tomography/computed tomography in determining the need for planned neck dissection following chemo radiation for advanced head and neck cancer. *Laryngoscope* 2009 ; 119 : 2150-5.



Apport du TEP-scanner dans le bilan initial des carcinomes épidermoïdes des VADS

Comparaison radio-histopathologique : étude prospective de 120 patients

Hélène LEBRUN¹, François SALMON², Jean-Claude FERRIE³, Jean-Michel GOUJON⁴, Catherine DESMONTS-GOHLER¹, Jean-Michel KLOSSEK¹, Xavier DUFOUR¹

¹*Service d'ORL et de chirurgie cervico-maxillo-faciale et d'audiophonologie*
helene.lebrun@chu-poitiers.fr

²*Service de médecine nucléaire*

³*Service de radiologie*

⁴*Service d'anatomo-pathologie*

CHU de Poitiers, BP 577, 86000 Poitiers, France

La prise en charge thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures repose sur la qualité du bilan préthérapeutique. Celui-ci comporte de façon systématique un examen clinique, une pan-endoscopie avec réalisation de biopsies et un bilan d'imagerie (tomodensitométrie cervico-thoracique systématique et un TEP-scanner selon les équipes). Malgré des progrès considérables, les renseignements anatomiques fournis par l'imagerie conventionnelle demeurent parfois insuffisants. Ainsi, dans 20 % des cas, le diagnostic préthérapeutique d'envahissement ganglionnaire serait mal estimé, ce qui conduirait le praticien à poser une indication thérapeutique finalement mal adaptée [1]. L'objectif de cette étude était donc de rapporter l'expérience de notre équipe, concernant l'utilisation du TEP-scanner et d'en évaluer l'apport en comparaison avec la TDM et les résultats anatomo-pathologiques définitifs dans la prise en charge initiale des carcinomes épidermoïdes des VADS traités chirurgicalement.

Patients et méthode

Population étudiée

Une étude prospective a été réalisée dans le service d'ORL du CHU de Poitiers entre le 1^{er} septembre 2005 et le 30 septembre 2008 portant sur des patients traités chirurgicalement

pour un carcinome épidermoïde des VADS ou une métastase ganglionnaire cervicale d'un carcinome épidermoïde sans primitif retrouvé.

Méthode

Tous les patients inclus ont eu le même bilan préthérapeutique comportant un TEP-scanner et une tomодensitométrie afin de préciser l'extension régionale (ganglionnaire) et à distance (localisations pulmonaires ou hépatiques) en établissant une classification TNM, selon la classification UICC 2002, 6^e édition [2]. Les résultats du bilan préthérapeutique ont ainsi été comparés aux résultats anatomopathologiques définitifs des évidements ganglionnaires ou des biopsies guidées par l'imagerie.

Résultats

Population

Cette étude incluait 120 patients traités chirurgicalement et ayant eu un bilan préthérapeutique pour la classification initiale (n = 110) et pour rechercher une tumeur primitive devant une adénopathie cervicale prévalente (n = 10).

Envahissement ganglionnaire

Les résultats du TEP-scanner ont été comparés à ceux de la TDM pour l'envahissement ganglionnaire. La sensibilité et la spécificité de la TDM étaient supérieures à celles du TEP-scanner (88,63 % et 87,14 % *versus* 81,43 % et 79,54 %). La glycémie n'a pas modifié les résultats de la classification ganglionnaire au TEP-scanner de façon statistiquement significative. Parmi les patients classée N0 au TEP-scanner et à la TDM (n=40), seuls 32 d'entre eux étaient classés pN0 à l'examen anatomopathologique définitif. Ainsi, un envahissement ganglionnaire non diagnostiqué par le bilan préthérapeutique était présent pour 20 % des patients. La classification ganglionnaire évaluée par le TEP-scanner aurait modifié l'attitude thérapeutique pour 19 patients (16,7 %), modification réalisée à tort pour 13 d'entre eux [3].

Foyers tumoraux à distance

Les résultats du TEP-scanner ont été comparés à ceux de la TDM pour la recherche de foyers tumoraux à distance (métastase et cancer synchrone). Le bilan a mis en évidence un foyer tumoral à distance potentiel chez 9 patients de l'étude. Pour 3 patients, un cancer synchrone a été diagnostiqué avec une sensibilité de 100 % pour le TEP-scanner *versus* 33 % pour la TDM. Parmi les cancers synchrones non diagnostiqués par la TDM, une localisation tumorale était située hors des champs d'acquisition de celle-ci (adénocarcinome colique). Pour 2 patients, des métastases ont été diagnostiquées avec une sensibilité de 100 % pour le TEP-scanner *versus* 50 % pour la TDM. Dans notre étude, une corrélation statistiquement significative entre le statut ganglionnaire anatomopathologique et l'existence de localisations métastatiques a été mise en évidence. Pour les 4 autres patients, il s'agissait de faux-positifs du TEP-scanner ou de la TDM.

Les résultats du TEP scanner ont été comparés à ceux de la tomодensitométrie pour les patients présentant une adénopathie prévalente. La tomодensitométrie n'a pas permis de détecter le site tumoral initial pour les patients de l'étude. Le TEP-scanner a détecté un site primitif potentiel pour 2 patients. Les résultats anatomopathologiques définitifs des biopsies dirigées sur les foyers hypermétaboliques ont confirmé le diagnostic pour un seul des 2 patients. Pour les 8 autres patients, pour lesquels le TEP-scanner n'était pas contributif, des

biopsies de la base de langue homolatérale et une tonsillectomie ont été réalisées permettant de confirmer le diagnostic de carcinome épidermoïde pour un seul patient.

Discussion

Le TEP-scanner a depuis longtemps prouvé son intérêt dans le domaine de la cancérologie et notamment en ORL [4]. Le but de cette étude était de rapporter l'expérience de notre équipe concernant l'utilisation du TEP-scanner pour la recherche d'une tumeur primitive devant une adénopathie cervicale prévalente et la stadification initiale en évaluant l'apport de celui-ci par rapport au bilan standard des carcinomes épidermoïdes des VADS chez les patients traités chirurgicalement et d'analyser les résultats de cette imagerie métabolique par rapport aux résultats anatomopathologiques définitifs.

Concernant la recherche de la tumeur primitive devant une adénopathie cervicale prévalente, les résultats rapportés dans la littérature présentent une certaine hétérogénéité. Si l'on se limite aux articles permettant une comparaison avec l'imagerie conventionnelle comme réalisée dans notre étude, la sensibilité du TEP-scanner varie de 8 à 52 % alors que celle de la TDM varie de 0 à 42 % [5]. Ainsi, comme cela a été retrouvé dans notre étude, le TEP-scanner permet de révéler la tumeur primitive dans certains cas, modifiant ainsi l'attitude thérapeutique dans une proportion variable de cas.

Concernant la détection des ganglions métastatiques, de nombreuses équipes ont rapporté des résultats favorables à l'examen au FDG mais avec un écart variable par rapport à l'imagerie conventionnelle. Dans notre étude, la valeur prédictive négative du TEP-scanner est de 72,91 % (*versus* 81,25 % pour la TDM). Ce taux est insuffisant pour exclure la réalisation d'un évidement ganglionnaire chez un patient N0 au TEP-scanner et à la TDM. En effet, dans notre étude, 20 % des patients classés N0 à la TDM et au TEP-scanner présentaient un envahissement ganglionnaire à l'examen anatomo-pathologique définitif. Ainsi, un bilan préthérapeutique négatif ne modifie pas l'attitude systématique de curage sélectif en raison du risque élevé d'envahissement ganglionnaire, supérieur à 20 % dans notre étude comme dans la littérature.

Concernant la détection des cancers synchrones ou des métastases à distance, Le TEP-scanner est un examen utile dans le bilan initial des carcinomes épidermoïdes des VADS avec une sensibilité et une valeur prédictive négative de 100 % dans notre étude, données comparables à celles de la littérature [6]. Cependant, la valeur prédictive positive du TEP-scanner dans la recherche de foyers tumoraux à distance était de 60 % dans l'étude de Kim *et al.* (résultat comparable à celui de notre étude VPP = 71,42 %), suggérant qu'un autre examen diagnostique est utile pour exclure les faux positifs.

Conclusion

Le TEP-scanner est un examen utile dans le bilan préthérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures mais ne doit pas retarder la prise en charge thérapeutique et doit être demandé en fonction de sa disponibilité. Si l'accessibilité est limitée, il est alors préférable de le réserver aux patients ayant un carcinome épidermoïde de stade IV. Par ailleurs, le taux important de faux positifs en représente actuellement la principale limite.

Références

1. Rassekh CH, Johnson JT, Myers EN. Accuracy of intraoperative staging of the NO neck in squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1995 ; 105 : 1334-6.

2. Beahrs OH. Staging of cancer. *CA Cancer J Clin* 1991 ; 41 : 121-5.
3. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, *et al.* Positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma : a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1190-5.
4. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 1999 ; 109 : 880-5.
5. Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C, Taguchi T, Nishimura G. Role of (18)F-FDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010 ; 267 : 1785-92.
6. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Choi SH, *et al.* Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1698-703.

Vers le PET systématique dans le bilan primitif de la tête et du cou ?

Premiers résultats et évaluation

Anne-Laurence MINON¹, Pierre H. DEMEZ¹, Roland HUSTINX², Pierre R. MOREAU¹

¹Service d'ORL et de Chirurgie cervico-faciale,

²Service de Médecine Nucléaire, CHU Sart Tilman, Domaine Universitaire B35, 4000 Liège, Belgique
orl@ulg.ac.be
pierre.demez@skynet.be

Les cancers des voies aérodigestives supérieures ont une malignité locorégionale importante mais également une propension non négligeable à la dissémination métastatique, notamment et principalement pulmonaire. Selon les études, le pourcentage de découverte, lors du bilan initial, de métastases pulmonaires varie entre 1,5 % et 17 % [1-3]. Une autre caractéristique des cancers de la tête et du cou est d'être associés à un taux important (de 2,3 % à 12 %) de cancers synchrones, notamment au niveau pulmonaire [4]. La mise en évidence de ces lésions revêt une importance primordiale, tant en termes thérapeutique que pronostique [4]. Pour cette raison, un bilan, le plus sensible et spécifique possible, doit être réalisé. Par ailleurs, réduire le temps nécessaire au bilan tout en maîtrisant le coût de celui-ci est un objectif recherché par toutes les équipes soignantes. L'association de l'imagerie métabolique et de l'imagerie morphologique pourrait conduire à l'atteinte de cet objectif.

Jusqu'au milieu des années 1990, le bilan classique des cancers de la tête et du cou comprenait, outre l'anamnèse et l'examen clinique, une fibroscopie souple, une panendoscopie, un scanner de la face et du cou ainsi qu'un scanner pulmonaire. Dès les années 1990, plus précisément 1991 pour notre part, a été introduit le FDG-TEP dans la pratique ORL [5]. Depuis, les indications ORL n'ont cessé de croître : les ganglions sans porte d'entrée à la recherche du primitif, le suivi en post(chimio)radiothérapie ainsi que la recherche des métastases à distance et cancers synchrones [6]. L'apport de la fusion d'images TEP avec le CT a contribué à augmenter la précision et l'efficacité de cet examen [7].

Cette étude a pour but de déterminer une nouvelle stratégie dans la recherche des lésions métastatiques et synchrones des cancers de la tête et du cou afin d'affiner la stadification. De manière à diminuer le nombre d'examens demandés et le délai de la prise en charge, nous avons associé au FGD-TEP/CT un CT-scan thoracique dans le même temps d'acquisition et sur la même machine. Nous avons comparé cette nouvelle prise en charge à celle réalisée classiquement, comprenant uniquement un CT-scan thoracique injecté (*Figure 1*).

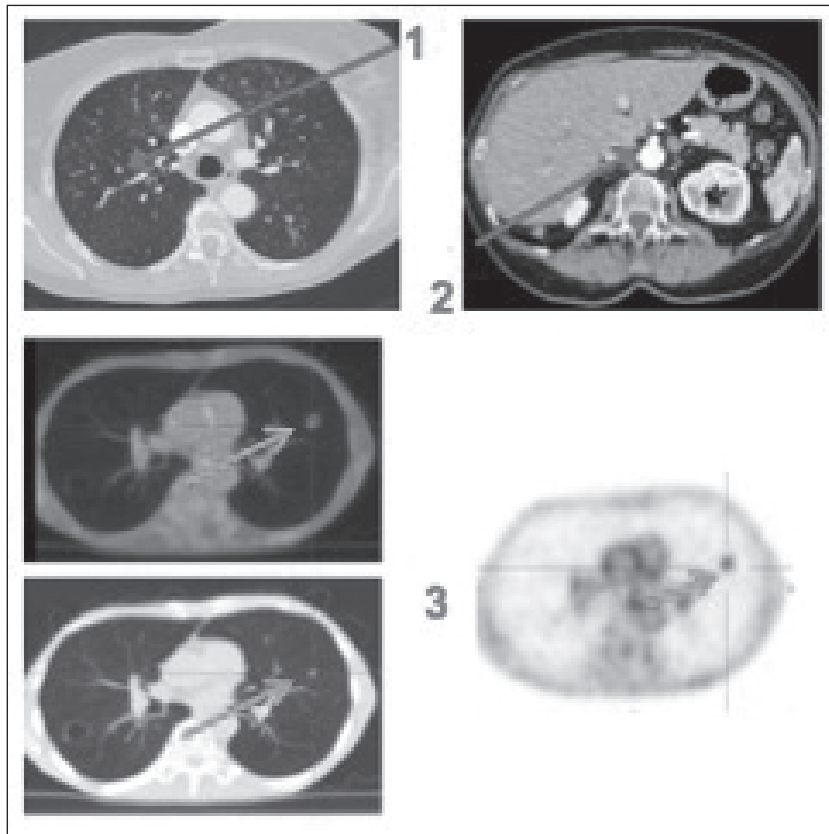


Figure 1. (1) Lésion équivoque pulmonaire au Ct-scan (flèche). (2) Lésion équivoque surrénalienne au Ct-scan (flèche). (3) Lésion pulmonaire considérée comme probablement maligne sur base du PET-ct (flèche).

Patients et méthodes

Nous avons mené une étude rétrospective comprenant 89 patients au total. Les critères d'inclusion étaient une première localisation de cancer de la tête et du cou, histologiquement prouvé, ayant bénéficié d'un bilan scannographique de la tête et du cou ainsi que soit d'un scanner thoracique injecté, soit d'un Tep/ct avec bilan pulmonaire dans le même temps. Les critères d'exclusion étaient une deuxième localisation de cancer de la tête et du cou, un traitement carcinologique ORL préalable, l'absence de preuve histologique du cancer primitif et l'absence de bilan scannographique.

Les patients ont été répartis en deux groupes selon le type de stratégie diagnostique mise en œuvre :

- Le premier groupe (G1) a été évalué durant l'année 2009 et est composé de 50 patients. L'évaluation a été réalisée par une fibroscopie souple, une panendoscopie, un scanner de la tête et du cou et un scanner injecté du thorax.

Vers le PET systématique dans le bilan primitif de la tête et du cou ?

– Le deuxième groupe (G2) a bénéficié du bilan durant l’année 2010 et est composé de 39 patients. Ce bilan comprenait les mêmes éléments que le bilan réalisé dans le G1 auquel a été ajouté un FDG-TEP/CT tandis que le scanner thoracique injecté a été remplacé par un CT-scan thoracique acquis sur la machine du TEP/CT.

Les deux groupes étaient homogènes statistiquement en terme d’âge, de sexe, de localisation tumorale, de T et de N (*Tableau I*). Dans le suivi, 9 patients sont décédés précocement et ont été exclus de l’étude (8 patients pour le G1 et 1 pour le G2).

Tableau I. Données démographiques de la population des deux groupes participant à l’étude ($p > 0,05$ pour chaque critère démographique).

| | G1 | G2 |
|----------------------------------|-----------|-----------|
| Nombre de patients | 50 | 39 |
| Âge (ans) | 45-80 | 38-79 |
| Sex ratio | 32/18 | 24/15 |
| Localisation tumorale (%) | | |
| Cavité orale | 20 | 12,8 |
| Oropharynx | 50 | 35,9 |
| Hypopharynx | 20 | 20,5 |
| Larynx | 8 | 18 |
| Autres | 2 | 12,8 |
| Stade tumoral (%) | | |
| T1 | 14 | 18 |
| T2 | 40 | 23 |
| T3 | 22 | 23 |
| T4 | 22 | 28,3 |
| Tx | 2 | 7,7 |
| Stade ganglionnaire (%) | | |
| N0 | 36 | 43,6 |
| N1 | 20 | 15,4 |
| N2a | 2 | 7,7 |
| N2b | 36 | 12,8 |
| N2c | 2 | 15,4 |
| N3 | 4 | 5,1 |

La réalisation du FDG-PET/CT ainsi que le CT-scan thoracique a été paramétrée par les ingénieurs du Service de Médecine Nucléaire du CHU de Liège.

Après injection de 3,7 MBq/kg de ^{18}F FDG, des images de 4 min/pas sont acquises sur un scanner à positons *Philips Gemini TF Big Bore*. Un scanner *low dose* (120 kV, 50 mAs/coupe, CTDIvol 2,6 mGy) en respiration libre est réalisé pour permettre les corrections d'atténuation et de diffusé ainsi qu'un scanner de diagnostique en inspiration bloquée (120 kV 80 mAs/coupe ou 120 mAs/coupe selon le poids du patient, pitch de 1,188, collimation 16x1,5, résolution standard). Le scanner diagnostique est reconstruit en coupe de 2 mm tous les 1 mm avec un filtre *sharp*. Les images volumiques PET (pixel de 2 mm³) sont reconstruites par méthode itérative incluant le temps de vol (LOR-OSEM-TF). Elles sont corrigées pour l'atténuation, pour le diffusé, les événements aléatoires et la décroissance.

Les images de PET/CT ont été revues par une équipe de radiologues et de nucléaristes expérimentés. Les lésions pulmonaires ont été classées sur base du protocole de l'imagerie (soit uniquement radiologique pour le G1 soit métabolique et radiologique pour le G2) en 5 groupes : « lésions métastatiques ou cancers synchrones », « lésion probablement maligne », « lésion probablement bénigne », « sans lésion » et « lésion équivoque ».

Résultats

Quatre-vingt neuf patients ont été inclus dans cette étude rétrospective (50 dans G1 et 39 dans G2). Neuf patients (8 patients dans G1 et 1 dans G2) ont dû être exclus pour cause de décès précoce, de causes non carcinologiques (notamment : septicémie, chute, accident vasculaire cérébral).

Les résultats de la classification en 5 groupes obtenus sur base de la stratégie définie préalablement ont permis de mettre en évidence des lésions considérées comme métastatiques ou synchrones dans 0 % des cas dans G1 *versus* 12,8 % dans G2, des lésions probablement malignes dans 8 % *versus* 10,2 %, des lésions probablement bénignes dans 22 % *versus* 15,4 %, aucune lésion dans 42 % *versus* 56,5 % et des lésions équivoques dans 28 % *versus* 5,1 %. Les lésions métastatiques et les seconds cancers étaient pulmonaires (4/5) et œsophagien (1/5) (dans le G2 uniquement car aucun cas rapporté dans le G1).

L'évolution tant clinique que radiologique des patients a été étudiée. Le suivi moyen était de 10 mois pour le premier groupe (G1) et de 7,6 mois pour le second (G2).

Les « lésions équivoques » ont posé problème dans l'analyse des différents résultats, puisque par définition, elles ne sont ni positives ni négatives. De manière à ne pas biaiser les résultats globaux, nous avons donc pris l'option de les considérer dans un premier temps comme étant toutes positives, et dans un second temps comme étant toutes négatives.

Dans le premier cas, après suivi, nous avons retrouvé 1 vrai positif dans le G1 *versus* 8 dans le G2, 37 vrais négatifs *versus* 27, 1 faux négatif *versus* 2, 3 faux positifs *versus* 1. Dans ces conditions, la sensibilité, spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ainsi que l'exactitude diagnostique étaient respectivement de 50 % (G1) *versus* 80 % (G2), 92,5 % *versus* 96,4 %, 25 % *versus* 88,9 %, 97,4 % *versus* 93,1 %, 90,5 % *versus* 92,1 %.

Dans le second cas, en considérant les lésions équivoques comme positives, nous avons rencontré 1 vrai positif dans le G1 *versus* 8 dans le G2, 28 vrais négatifs *versus* 25, 1 faux négatif *versus* 2, 12 faux positifs *versus* 3. De cette manière, la sensibilité, spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ainsi que l'exactitude diagnostique étaient respectivement de 50 % *versus* 80 %, 70 % *versus* 89,3 %, 7,7 % *versus* 72,7 %, 96,5 % *versus* 92,6 %, 69 % *versus* 86,8 % (Tableau II).

Discussion

L'importance de la stadification n'est plus à démontrer. Une modification du plan thérapeutique peut découler de la découverte d'une maladie métastatique ou d'une néoplasie synchrone [1, 4, 8, 9]. Le pourcentage de mise en évidence de métastases des cancers de la

Tableau II. Ensemble des résultats avec interprétation des lésions équivoques comme négatives d'une part (à gauche) ou positives d'autre part (à droite).

| Performances diagnostiques (%) | Résultats avec lésions équivoques considérées comme négatives | | Résultats avec lésions équivoques considérées comme positives | |
|-----------------------------------|---|----------|---|----------|
| | Groupe 1 | Groupe 2 | Groupe 1 | Groupe 2 |
| Vrai positif | 1 | 8 | 1 | 8 |
| Vrai négatif | 37 | 27 | 28 | 25 |
| Faux négatif | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Faux positif | 3 | 1 | 12 | 3 |
| Sensibilité | 50 | 80 | 50 | 80 |
| Spécificité | 92,5 | 96,4 | 70 | 89,3 |
| Valeur prédictive positive | 25 | 88,9 | 7,7 | 72,7 |
| Valeur prédictive négative | 97,4 | 93,1 | 96,5 | 92,6 |
| Exactitude | 90,5 | 92,1 | 69 | 86,8 |

tête et du cou lors du bilan initial varie entre 1,5 et 16,8 % selon les auteurs avec 70 % de localisations pulmonaires tandis qu'environ 2 % de cancers synchrones sont retrouvés dans le même contexte [2, 3]. Dans ce contexte et sur base de ces chiffres, un bilan fiable et sensible doit être impérativement proposé au patient. L'apport de nouvelles techniques, comme le Tep, doit être étudié avec, à terme, la possible utilisation systématique pour chaque patient se présentant avec un cancer des voies aéro-digestives supérieures. L'objectif de notre étude était d'évaluer ces éventuels avantages et désavantages du TEP/CT lors du bilan initial.

Les indications reconnues du TEP/CT sont les ganglions sans porte d'entrée à la recherche du primitif [10], le suivi en post-(chimio) radiothérapie [11] ainsi que la recherche des métastases à distance et cancers synchrones [11]. Le TEP/CT présente une supériorité par rapport aux autres techniques dans la détection des lésions métaboliquement actives, en présence d'artéfacts (notamment dentaires) ainsi que dans les tissus radiques [6, 12]. Par ailleurs, la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [13], aux États-Unis, recommande l'utilisation systématique du TEP/CT dans les stades avancés (III-IV) des cancers de la tête et du cou lors de la mise au point de départ.

Classiquement, le bilan initial de recherche de lésions à distance est basé principalement sur le CT-scan thoracique. Dans la littérature, cette exploration offre une sensibilité d'environ 70 % et une spécificité d'environ 80 % [2]. Ces résultats semblent être meilleurs que les chiffres rapportés dans notre étude. L'explication de cette différence peut être mise en relation avec la faiblesse de notre échantillonnage et par le fait que les micronodules ont été diagnostiqués comme « équivoques » par nos radiologues.

L'un des points importants de notre étude est le nombre de ces lésions dites « équivoques » : dans le groupe ayant bénéficié uniquement du CT-scan thoracique, 28 % des lésions étaient ainsi étiquetées contre 5,1 % dans le bras « TEP/CT ». Le TEP/CT nous apporte donc une meilleure détermination de ce type de lésions difficilement classifiables pulmonaires. Notons qu'après revue de la littérature, nous n'avons pas retrouvé de description de ce type de lésions et ne savons dès lors pas si ces micronodules sont étiquetés malins ou bénins par les différents auteurs ayant travaillé sur ce sujet. Pourtant, d'après Swensen [14], un nombre non négligeable de nodules non calcifiés pulmonaires sont d'origine maligne. Il faut également noter

que la taille des lésions joue un rôle important dans la sensibilité et la spécificité du CT scanner thoracique. La taille « seuil » pour le médiastin est par exemple considérée comme proche de 1 cm [15]. Cette même taille seuil pour le tep est quant à elle estimée à environ 6-7 mm.

Comme plusieurs auteurs l'ont démontré [8, 12], nos résultats confirment que l'ajout du TEP/CT au bilan permet de retrouver un certain nombre de métastases ou de seconds cancers non mis en évidence dans un bilan classique. Le TEP/CT apparaît dès lors supérieur au CT-scan thoracique. Sur base de ces données de la littérature et sur base des résultats rapportés dans notre étude, un élargissement des indications du TEP/CT pourrait même être proposé pour les stades tumoraux plus précoces. En effet, lors de la revue des dossiers présentés dans cette étude, nous avons mis en évidence des lésions synchrones au TEP/CT même chez des patients présentant un stade I ou II (ces patients ne rentrant pas dans les recommandations de la NCCN pour l'utilisation Du TEP/CT dans le bilan initial).

Sur base de nos résultats, la nouvelle prise en charge proposée apporte un bilan initial plus fiable. Cependant, ces résultats doivent être analysés avec prudence : en effet, il s'agit d'une étude rétrospective portant sur un faible échantillonnage de patients ayant bénéficié d'un suivi relativement court. Par ailleurs, une étude complémentaire devrait être réalisée en proposant à chaque patient d'un TEP/CT ainsi que d'un CT-scan thoracique classique. Ces deux examens seraient alors lus en double-aveugle et comparés.

Notons encore que la problématique du coût de la prise en charge doit également être prise en compte, en effet, l'exigence d'efficacité doit s'accorder aux contraintes budgétaires. Ainsi, un TEP/CT a un coût moyen variant de 600 à 2 000 € selon les pays [5], avec une moyenne de 1000 € par examen. Le CT-scan thoracique avoisine, quant à lui, les 300 € de moyenne. Cette différence doit être prise en compte, malgré qu'il ne faille pas négliger le fait que la modification de stadification précoce va permettre de choisir un traitement plus adapté et dès lors de réduire le coût global de la prise en charge [5, 16].

Conclusion

Les résultats préliminaires de cette étude indiquent que l'adjonction du FDG-TEP/CT au bilan initial des cancers de la tête et du cou réduit le nombre de lésions indéterminées au niveau thoracique et améliore la sensibilité tout en maintenant une spécificité élevée. De cette manière, le scanner thoracique classique pourrait ne plus être proposé en première intention dans la recherche des métastases ou des cancers synchrones thoraciques.

En raison des limitations de cette étude, que sont sa nature rétrospective et le suivi relativement court, d'autres études prospectives devraient déterminer la validité de l'approche, notamment en terme d'efficience.

Résumé

Objectifs : Le but de cette étude est de déterminer si le ¹⁸FDG TEP/CT conduit à un diagnostic plus précoce et plus précis des tumeurs synchrones thoraciques et des métastases à distance.

Patients et méthodes : Les dossiers de 90 patients ont été revus de manière rétrospective. Ces patients ont été distribués en 2 groupes en fonction de la stratégie diagnostique choisie. Le premier groupe (G1) reprend les patients explorés en 2009 et qui ont dès lors bénéficié d'une exploration classique : une fibroscopie souple, une panendoscopie, un scanner de la face et du cou ainsi qu'un scanner pulmonaire injecté. À partir de janvier 2010, le CT scanner pulmonaire a été remplacé par un FDG-TEP/CT incluant un scanner du thorax non injecté. Les patients ayant bénéficié de cette dernière exploration forment le deuxième groupe (G2). Les deux groupes étaient statistiquement comparables en termes de données démographiques, de localisations tumorales et de stades T et N.

Résultats : Les lésions mises en évidence ont été classées en fonction de la probabilité de malignité ou bénignité, décrite par le nucléariste et le radiologue. Métastatique ou cancer synchrones : 0 % dans le G1 versus 12,8 % dans le G2 ; probablement malin : 8 % versus 10,2 % ; probablement bénin : 22 % versus 15,4 % ; pas de lésion : 42 % versus 56,5 % et lésions équivoques : 28 % versus 5,1 %. Considérant les lésions équivoques comme négatives, après suivi, nous avons retrouvé 1 vrai positif dans le G1 versus 8 dans le G2, 37 vrais négatifs versus 27, 1 faux négatif versus 2, 3 faux positifs versus 1. Dans ces conditions, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ainsi que l'exactitude diagnostique étaient respectivement de 50 % (G1) versus 80 % (G2), 92,5 % versus 96,4 %, 25 % versus 88,9 %, 97,4 % versus 93,1 %, 90,5 % versus 92,1 %. En revanche, en considérant les lésions équivoques comme positives, nous avons rencontré 1 vrai positif dans le G1 versus 8 dans le G2, 28 vrais négatifs versus 25, 1 faux négatif versus 2, 12 faux positifs versus 3. De cette manière, la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positive et négative ainsi que l'exactitude diagnostique étaient respectivement de 50 % versus 80 %, 70 % versus 89,3 %, 7,7 % versus 72,7 %, 96,5 % versus 92,6 %, 69 % versus 86,8 %.

Conclusion : Ces résultats préliminaires indiquent que l'ajout du TEP/CT avec ct-thorax réalisé dans le même temps tout en ne réalisant pas de CT-Thorax injecté classique lors du bilan initial des cancers de la tête et du cou diminue le nombre de lésions considérées comme équivoques et augmente la sensibilité en maintenant une spécificité haute. Cette étude est limitée par sa nature rétrospective et son suivi court. En conséquence, sur base de ces données, des études prospectives devraient être réalisées afin de valider cette approche.

Références

1. Gourin CG, Watts TL, Williams HT, Patel VS, Bilodeau PA, Coleman TA. Identification of distant metastases with positron-emission tomography-computed tomography in patients with previously untreated head and neck cancer. *Laryngoscope* 2008 ; 118 : 671-5.
2. Xu GZ, Zhu XD, Li MY. Accuracy of whole-body PET and PET-CT in initial M staging of head and neck cancer : a meta-analysis. *Head Neck* 2011 ; 33 : 87-94.
3. Ghosh SK, Roland NJ, Kumar A, et al. Detection of synchronous lung tumors in patients presenting with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2009 ; 31 : 1563-70.
4. Ng SH, Chan SC, Liao CT, et al. Distant metastases and synchronous second primary tumors in patients with newly diagnosed oropharyngeal and hypopharyngeal carcinomas : evaluation of (18) F-FDG PET and extended-field multi-detector row CT. *Neuroradiology* 2008 ; 50 : 969-79.
5. Buck AK, Herrmann K, Stargardt T, Dechow T, Krause BJ, Schreyogg J. Economic evaluation of PET and PET/CT in oncology : evidence and methodologic approaches. *J Nucl Med* 2010 ; 51 : 401-12.
6. 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.
7. Goerres GW, Schuknecht B, Schmid DT, Stoeckli SJ, Hany TF. Positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of head and neck cancer : comparison with positron emission tomography read together with contrast-enhanced computed tomography. *Clin Imaging* 2008 ; 32 : 431-7.
8. Lonneux M, Hamoir M, Reychler H, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma : a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1190-5.
9. Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, 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 ; 113 : 888-91.

10. Yabuki K, Tsukuda M, Horiuchi C, Taguchi T, Nishimura G. Role of 18F-FDG PET in detecting primary site in the patient with primary unknown carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010 ; 267 : 1785-92.
11. Duet M, Hugonnet F, Faraggi M. Role of positron emission tomography (PET) in head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010 ; 127 : 40-5.
12. Xu GZ, Guan DJ, He ZY. (18)FDG-PET/CT for detecting distant metastases and second primary cancers in patients with head and neck cancer. A meta-analysis. *Oral Oncol* 2011 ; 47 : 560-5.
13. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology. *Head and neck cancers* 2011(version 2.2011).
14. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. Lung cancer screening with CT : Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003 ; 226 : 756-61.
15. Steinert HC, Hauser M, Allemann F, et al. Non-small cell lung cancer : nodal staging with FDG PET versus CT with correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1997 ; 202 : 441-6.
16. Adams S, Baum RP, Stuckensen T, Bitter K, Hor 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 ; 25 : 1255-60.

Évaluation de la TEP-TDM dans le bilan des cancers des voies aéro-digestives supérieures

François BOITTIN¹, Emmanuel BABIN¹, David BLANCHARD¹, Jean-Pierre RAME²,
Dominique DE RAUCOURT²

¹Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, CHU de Caen, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen, France

²Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, Centre François Baclesse, 3 avenue Général Harris, 14076 Caen Cedex 5, France
boittinfrancois@hotmail.fr

La plupart des cancers des voies aérodigestives supérieures sont des carcinomes épidermoïdes. La région cervico-faciale est difficile à analyser que ce soit lors de l'endoscopie ou par l'imagerie classique, et ce d'autant plus que des traitements ont déjà été effectués. La TEP-TDM mesure l'activité métabolique des tissus et permet une étude globale du patient. Cette étude visait à évaluer l'intérêt de cet examen récent dans le bilan des cancers des voies aérodigestives supérieures et dans quelle mesure celui-ci pouvait modifier la prise en charge du patient.

Matériel et méthode

Cette étude rétrospective incluait 54 patients présentant tous un carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (VADS) pour lesquels il avait été réalisé une ou deux TEP-TDM. De ce fait, 76 TEP-TDM avaient été réalisées et analysées entre janvier 2009 à juillet 2010. Les indications de cet examen étaient les suivantes : bilan initial (n= 28), bilan d'une adénopathie primitive (n=11), bilan post-thérapeutique précoce (n=22), recherche de récurrences tardives (n=15) ; ainsi les TEP-TDM étaient effectuées dans le cadre du bilan ou systématiquement pour la recherche clinique. L'indication de ces examens était posée la plupart du temps lors de réunions de concertation pluridisciplinaire. Les TEP-TDM étaient réalisées au sein du service de médecine nucléaire du centre François Baclesse suivant un protocole identique à chaque fois.

Chaque patient avait eu un bilan initial standard comprenant un examen clinique ORL et cervico-facial détaillé, un examen pan-endoscopique sous anesthésie générale avec réalisation de biopsies ainsi qu'un bilan d'imagerie adapté à la situation clinique : c'est-à-dire un scanner cervico-thoracique sans et avec injection de produit de contraste et/ou une IRM cervico-faciale au minimum permettant d'examiner les VADS et de rechercher des atteintes ganglionnaires ou à distance.

L'apport de la TEP-TDM par rapport au bilan standard a été évalué en comparant les stades TNM données par chacun des examens et en mesurant l'impact qu'a eu la TEP-TDM sur de la prise en charge des patients.

Bilan initial

Vingt-huit patients ont bénéficié d'une TEP-TDM dans cette indication. Tous avaient eu un bilan standard classique. Lors de cette étape, quatre éléments étaient étudiés : la tumeur primitive, le statut ganglionnaire, la recherche de métastases, la recherche d'une localisation tumorale synchrones. La majorité des patients présentait une lésion primitive oropharyngée (n=18), de la cavité buccale (n=4), de l'hypopharynx ou du larynx (n=6).

Adénopathie cervicale primitive

Onze patients ont eu une TEP-TDM dans cette indication. Il s'agissait à chaque fois d'un carcinome épidermoïde dont le diagnostic histologique avait été porté après adénectomie/curage avec examen histologique extemporané et/ou ponction cytologique. Le bilan initial standard n'avait pas retrouvé de tumeur primitive. Lorsque la TEP-TDM retrouvait un foyer primitif, une pan-endoscopie avec biopsies ciblées était réalisée afin d'obtenir une preuve histologique.

Surveillance post-thérapeutique précoce

Une TEP-TDM a été réalisée chez 22 patients dans ce but. Tous ces patients présentaient un carcinome épidermoïde évolué traité par radio-chimiothérapie concomitante pour la plupart, ou chimiothérapie puis radiothérapie (protocole de préservation laryngée) ou encore par chirurgie puis radiothérapie. L'évaluation post-thérapeutique était effectuée à trois mois de la fin du traitement, un bilan standard comprenant un examen endoscopique et un scanner cervical et/ou une IRM cervico-faciale était fait parallèlement. La répartition des patients était la suivante : hypopharynx (n = 10), oropharynx (n = 7), larynx (n = 4), cavité buccale (n =1).

Recherche de récidives tardives

Quinze patients ont eu une TEP-TDM pour chercher une récidive tardive tumorale, ganglionnaire ou à distance. L'examen était réalisé lorsque que le bilan standard n'était pas assez contributif et qu'aucune preuve histologique n'avait pu être apportée. L'objectif de la TEP-TDM était de donner une argumentation supplémentaire pour une récidive et de guider d'éventuelles biopsies. La plupart des patients avait bénéficié d'un traitement chirurgical et d'une radiothérapie ou les deux. Tous les patients présentaient une symptomatologie faisant suspecter une récidive.

Résultats

Bilan initial

Vingt patients parmi les 28 qui ont bénéficié de l'examen dans cette indication présentaient une TEP-TDM concordant avec le bilan initial. Il existait des différences pour 8 patients soit 28,5 % des cas.

Au niveau tumoral, un patient présentait une lésion de petite taille de la cavité buccale qui ne fixait pas le FDG, le reste de l'examen était concordant au niveau ganglionnaire et à distance, la prise en charge n'a donc pas été modifiée.

Au niveau ganglionnaire, deux patients avaient des foyers hypermétaboliques alors que le scanner ainsi que l'examen histologique définitif des curages ganglionnaires étaient normaux ; un évidemment ganglionnaire était de toute façon indiqué de part la localisation et du stade tumoral et la prise en charge a donc été la même. Un patient présentant une tumeur latéralisée de l'oropharynx et une adénopathie homolatérale présentait un scanner douteux ; la TEP-TDM a permis de mettre en évidence une fixation controlatérale classant le patient de N2b à N2c prouvé histologiquement ; un évidemment ganglionnaire bilatéral a donc été effectué, modifiant ainsi le geste chirurgical.

Du point de vue des lésions à distances, trois patients présentaient des faux positifs au niveau pulmonaire avec un scanner ne retrouvant pas de lésion évocatrice d'une lésion secondaire, l'un d'eux a eu une cytoponction guidée par l'imagerie, l'un présentait en plus une fixation peu intense en regard d'un tassement vertébral bénin. Un patient présentait des métastases osseuses diffuses non retrouvées au terme du bilan standard, le patient a donc bénéficié d'une prise en charge palliative.

La TEP-TDM présentait par rapport au bilan standard 6 faux positifs et un faux négatif sur 28. Cet examen a permis une modification de la prise en charge dans 10,7 % des cas (3 patients) dans cette indication soit en optimisant le traitement curatif, soit en l'abandonnant ou en changeant la prise en charge diagnostique.

Adénopathie primitive

Onze patients présentaient une adénopathie dont l'histologie était un carcinome épidermoïde. Ni la TEP-TDM, ni le bilan initial standard n'ont permis de mettre en évidence une tumeur primitive pour 8 patients soit 72,7 % des cas. Trois lésions primitives non mises en évidence par le bilan standard ont été trouvées : l'une située au niveau de la base de langue et deux autres au niveau de la cavité buccale. Un des patients présentait en outre des adénopathies controlatérales classant la lésion T1N2M0 au lieu de TxN1M0. La TEP-TDM a donc permis de trouver une lésion primitive dans 27,2 % des cas. L'attitude thérapeutique a été modifiée trois fois (27,2 des cas) : deux patients ont eu une exérèse de leur lésion primitive dont une avec un curage bilatéral, et le troisième patient à eu une irradiation avec un champ plus large. Il existait un faux positif au niveau pulmonaire (patient présentant déjà des lésions pulmonaires chroniques non néoplasiques). Aucun examen faussement négatif n'était noté.

Bilan post-thérapeutique précoce

Sur 22 patients, le bilan standard et la TEP-TDM était concordants 15 fois, Il existait des différences au niveau de la classification TNM concernant 7 cas (32 %). Il existait huit récurrences au total.

Au niveau tumoral : Deux patients présentant des examens endoscopiques et radiologiques douteux avaient une TEP-TDM négative et aucune récurrence n'était prouvée histologiquement. Un patient présentait un bilan standard rassurant alors que la TEP-TDM fixait de manière significative sur le lit tumoral, une chirurgie de rattrapage a été effectuée.

Au niveau ganglionnaire, Un patient présentait une TEP-TDM faussement positive car réalisée trop tôt, une autre objectivait un résidu tumoral qui a nécessité un curage ganglionnaire de rattrapage.

Au niveau métastatique, une TEP-TDM a permis de classer le patient M+ en retrouvant des métastases osseuses et pulmonaires. Un autre patients présentait un foyer hypermétabolique aspécifique en regard d'un tassement vertébral bénin.

Au total La TEP-TDM a donné trois faux positifs, un faux négatif, L'examen a entraîné une modification du traitement pour 4 patients sur 22 soit 18 % des cas, 3 patients présentaient une récurrence non retrouvée par le bilan standard.

Recherche de récidives tardives

Sur 15 patients, 8 présentaient une récidive prouvée par l'examen histologique dont les biopsies avaient été guidées par la TEP-TDM. Le bilan standard ne permettait pas de conclure pour les 15 patients. Une TEP-TDM était faussement négative au niveau d'une lésion de base de langue de petite taille, un examen endoscopique avec biopsie avait été réalisé. Il existait trois examens faussement positifs : un au niveau pulmonaire, et un foyer hypermétabolique au niveau amygdalien. L'amygdalectomie a été effectuée et l'examen histologique n'a retrouvé aucun néoplasme. L'autre examen faussement positif intéressait une lésion hypopharyngée. La TEP-TDM aurait pu éviter une endoscopie dans 4 cas (26,6 %), en revanche 2 patients sur 15 (13,3 %) ont eu une biopsie non contributive.

Discussion

Le principal avantage de la TEP-TDM est qu'il s'agit du seul examen d'imagerie permettant une analyse globale du patient, ce qui est intéressant lorsque l'on veut déterminer le statut TNM. L'examen semble intéressant pour des localisations tumorales comme la cavité buccale ou la base de langue parfois difficile à analyser avec l'imagerie classique. Par contre l'examen peut être faussement négatif pour les lésions de petite taille. La plupart des équipes retient la limite de 6mm comme seuil de significativité [1].

Bilan initial

Dans notre série, Il est important de noter que la sensibilité dans cette indication était faible (78,5 %) mais que la spécificité était bien meilleur (96,4 %). La prise en charge fut modifiée dans 10,6 % des cas, et le traitement dans 7,1 % des cas. Dans une série de 233 patients, Lonueux montre une modification de la prise en charge thérapeutique après réalisation d'une TEP-TDM évaluée à 13,7 % [2]. Dans cette indication notre étude semble montrer que la TEP-TDM semble intéressante pour le dépistage des métastases dont l'évaluation est probablement sous estimée par le bilan standard, Fakhry parvient au mêmes conclusions en retrouvant 2 patients métastatiques sur 47 non dépistés par un bilan initial standard [3]. L'examen ne semble pas plus performant que le l'imagerie classique du point de vue de la tumeur primitive et son rôle reste à déterminer en ce qui concerne les adénopathies qui sont correctement dépistées par le scanner cervical la plupart du temps (96,4 %).

Bilan d'une adénopathie primitive

Dans notre étude, la TEP-TDM a permis d'identifier la lésion primitive dans 27,2 % des cas et de modifier la prise en charge des patients. Dans des études récentes, une tumeur primitive est retrouvée dans environ 25 % des cas [3-5]. La TEP-TDM paraît donc être un examen indispensable dans cette indication en permettant de guider les biopsies lors du bilan endoscopique et surtout d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient.

Évaluation post-thérapeutique précoce

La prise en charge globale était modifiée dans 18 % des cas. 36,3 % des patients étaient en récidive et 13,6 % des patients présentaient une récidive non mise en évidence par le bilan standard. Dans la série de Goerres incluant 26 patients, 19,2 % des patients avait une TEP-TDM positive alors que l'imagerie classique ne pouvait conclure à une récidive [6]. Abgral évalue la sensibilité à 100 % (série de 91 patients) et la spécificité à 85 % [7]. L'examen apparaît donc intéressant pour la plupart des auteurs [6-8] tout en étant complémentaire par rapport au bilan classique qui reste plus rapidement réalisable.

Recherche des récidives tardives

L'intérêt majeur de la TEP-TDM dans cette indication est que le diagnostic des récidives est parfois rendu difficile du fait de patients ayant eu des traitements remaniant l'anatomie normale (chirurgie, radiothérapie). Dans notre série, la TEP-TDM a permis de retrouver efficacement une récidive à distance dans 87,5 % des cas soit pour la plupart des patients, ce qui semble correspondre aux données de la littérature [9, 10]. L'absence de récidive a été mise en évidence dans 80 % des cas. L'examen paraît donc intéressant dans ces cas de figure et pourrait permettre de modifier la prise en charge des patients pour lesquels il existe encore des possibilités thérapeutiques telle qu'une chirurgie de rattrapage.

Conclusion

La TEP-TDM semble être un examen intéressant dans le bilan des cancers des VADS notamment pour la recherche d'une tumeur primitive ou dans le suivi post-thérapeutique précoce ou tardif. Son rôle dans le bilan initial reste à préciser. Cet examen trouve donc progressivement sa place dans le bilan des cancers des VADS, même si l'accessibilité est encore réduite.

Références

1. Lonueux M. Progrès en imagerie des tumeurs de la sphère cervico-maxillofaciale : la tomographie par émissions de positons 5Tep-scan. *Cancer Radiother* 2005 ; 9 : 8-15.
2. Lonueux M, Hamoir M, Reychler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, Bridji B, Digue L, Toubeau M, Grégoire V. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma : a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1190-5.
3. Fakhry N, Barberet M, Lussato D, Mundler O, Giovanni A, Zanaret M. Role of [18]-FDG PET/CT in the initial staging of head and neck cancers. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2007 ; 128 : 3-9.
4. Rusthoven KE, Koshy M, Paulino AC. The role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in cervical lymph node metastases from an unknown primary tumor. *Cancer* 2004 ; 101 : 2641-9.
5. Delgado-Bolton RC, Fernández-Pérez C, González-Maté A, Carreras JL. Meta-analysis of the performance of 18F-FDG PET in primary tumor detection in unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2003 ; 44 : 1301-14.
6. Goerres GW, Schmid DT, Bandhauer F, Huguenin PU, von Schulthess GK, Schmid S, Stoeckli SJ. Positron emission tomography in the early follow-up of advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 130 : 105-9 et 120-1.
7. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianovski R, Pradier O, Bizais Y, Kraeber-Bodéré F, Salaun PY. 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 ; 50 : 24-9.
8. Conessa C, Hervé S, Fohrenbach H, Poncet JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004 ; 113 : 628-35.
9. Farber LA, Benard F, Machtay M, Smith RJ, Weber RS, Weinstein GS, Chalian AA, Alavi A, Rosenthal DI. Detection of recurrent head and neck squamous cell carcinomas after radiation therapy with 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Laryngoscope* 1999 ; 109 : 970-5.
10. 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 ; 23 : 933-41.



III

**Apport de l'imagerie dans le
diagnostic et le bilan d'extension
des cancers des VADS**

Divers



Imagerie dans la mise au point des tumeurs parapharyngées

Linda SPINATO¹, Luisa DIVANO², Georges VEROUGSTRAETE¹, Albert M. JORTAY¹

¹Service d'ORL

²Service d'imagerie, Université Libre de Bruxelles (ULB), CHU Brugmann, place Van-Gehuchten 4, 1020 Bruxelles, Belgique

Albert.Jortay@chu-brugmann.be

La mise au point diagnostique des tumeurs de la région parapharyngée s'est enrichie ces dernières années de nouvelles techniques d'imagerie, à savoir le scanner, l'angiographie sélective et l'IRM [1-3].

Elles ont par ailleurs permis d'orienter les ponctions-biopsies pour affiner le diagnostic anatomo-pathologique [4, 5] ; en précisant la topographie des lésions, elles ont également permis de choisir la meilleure voie d'abord chirurgical [6-8].

Matériel et méthode

Il s'agit d'une série personnelle de 7 cas collectés au cours des 15 dernières années et comportant 4 hommes et 3 femmes, et dont les âges s'échelonnent de 33 à 81 ans. Du point de vue pathologique, les lésions se répartissent en 3 schwannomes, 3 adénomes (1 pléiomorphe, 1 monomorphe, 1 cystadénome) et un *adenoid cystic carcinoma*. Pour la mise au point préopératoire, on a eu recours au scanner avec contraste dans 4 cas et à l'IRM dans les 3 autres cas et pour un patient, l'imagerie a été complétée par l'angiographie.

Résultats

Les images ainsi obtenues ont été décrites comme des masses le plus souvent aux limites nettes, parfois de texture dense (adénome), parfois d'allure kystique (schwannome) ou encore polylobulée (adénome pléiomorphe).

Sur le plan topographique, on a reconnu 3 schwannomes à situation parapharyngée haute, 3 lésions parotidiennes originaires du lobe profond et une tumeur en position rétropharyngée, cette dernière bénéficiant d'une biopsie orientée par l'imagerie pour confirmer le diagnostic d'*adenoid cystic carcinoma*.

L'abord chirurgical a été la voie cervicale chez 4 patients et fut assortie de contre-incisions soit préauriculaire soit sous-maxillaire, en fonction de la topographie de la tumeur ; la mandibulotomie antérieure (*mandibular swing*) fut choisie pour les 3 autres cas en raison de l'implantation profonde ou de la situation rétropharyngée de la masse à extirper.

Discussion

Les localisations topographiques de tous les cas de notre courte série ont été confirmées grâce aux images assorties des différentes incidences frontale, transversale et de profil. Ces constatations rejoignent celles relevées dans la littérature : en particulier par le recours aux images en 3 dimensions [1] et aux angiographies [2, 3] permettant de confirmer l'existence de lésions vascularisées et aussi de préciser les rapports anatomiques des masses parapharyngées avec l'axe jugulo-carotidien.

Notons aussi l'intérêt des ponctions-biopsies guidées par l'imagerie dans des sites généralement peu accessibles ; ainsi l'usage par certains de sondes endocavitaires à ultrasons pour l'exploration et la biopsie des lésions buccopharyngées [1].

Concernant la nature pathologique de ces masses, l'étude de séries de cas [4, 5, 9, 10] et aussi de *case reports* [3, 11, 12] montre la très forte prédominance (80 %) de lésions bénignes se partageant en adénomes, surtout d'origine parotidienne et en tumeurs nerveuses de type schwannome. Encore une fois, signalons la haute valeur prédictive des ponctions dirigées surtout pour les lésions bénignes, dont le rendement dépasse les 90 % [13].

Ainsi renseignés sur la nature et la topographie des masses à opérer, nous avons ajusté notre tactique chirurgicale soit par un abord cervical soit par une mandibulotomie antérieure. Nos conceptions en la matière sont corroborées par certains auteurs [6, 8, 13] mais font l'objet de différentes stratégies par d'autres qui recommandent plutôt l'abord latéral de la mandibule [14] ou bien la section de la branche montante de cette dernière [7].

Conclusion

Cette présentation montre à suffisance la nécessaire collaboration entre les cliniciens et les radiologues dans la recherche diagnostique et dans la tactique opératoire des tumeurs de la région parapharyngée.

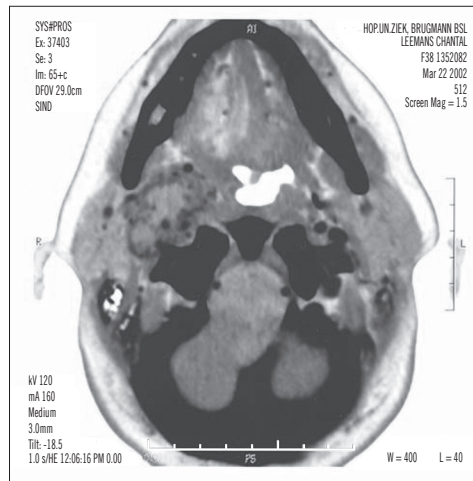


Figure 1. CTscan coupe transversale. Schwannome parapharyngé droit (cas n° 5).

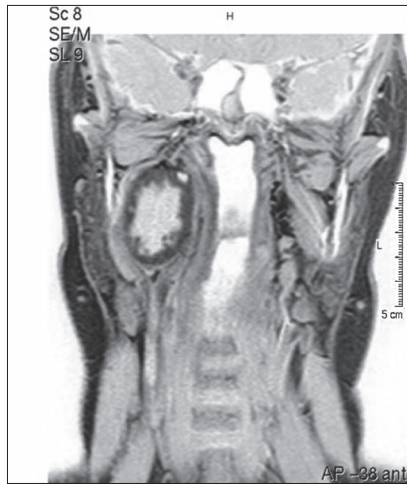


Figure 2. IRM coupe frontale. Schwannome parapharyngé droit (cas n° 5).

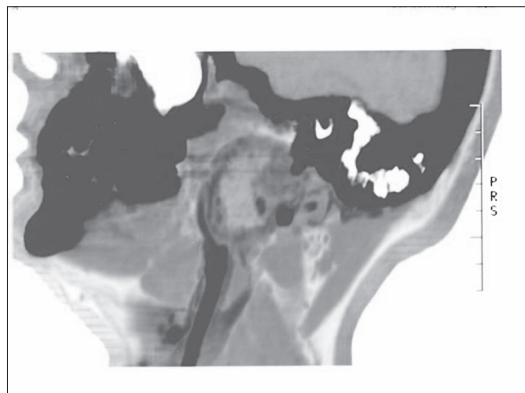


Figure 3. CT profil avec angiographie. Schwannome parapharyngé droit (cas n° 5).

Références

1. Guo YX, Guo CB. The three-dimensional reconstruction of the enhanced CT in infratemporal and parapharyngeal space tumors. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2011 ; 43 : 148-50.
2. Saito DM, Glastonbury CM, El-Sayed IH, Eisele DW. Parapharyngeal space schwannomas : preoperative imaging determination of the nerve origin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 133 : 662-7.
3. Chen ZC, Wang, CP, Hsiao JK. Angiomatous type of jugular foramen meningioma with neck extension : differential diagnosis from paraganglioma and schwannoma. *Head Neck* 2007 ; 29 : 793-8.
4. Riskalla A, Arora A, Vaz F, O'Flynn P. Novel use of ultrasound-guided endo-cavitary probe to evaluate an impalpable parapharyngeal mass. *J Laryngol Otol* 2010 ; 124 : 328-9.
5. Farrag TY, Lin FR, Koch WM. The role of preoperative CT guided FNAB for parapharyngeal space tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 136 : 411-4.

6. Jungehuelsing M, Guntinas-Lichius O, Klussmann JP. Modifications of the midline mandibulotomy for access to the parapharyngeal space. *Laryngoscope* 2010 ; 120 : 1557-62.
7. Zitsch RP, Patenaude B, Tidmore T. An extraoral parapharyngeal space approach via vertical ramus osteotomy. *Am J Otolaryngol* 2007 ; 28 : 330-3.
8. Kanzaki S, Nameki H. Standardized method of selecting surgical approaches to benign parapharyngeal space tumours, based on preoperative images. *J Laryngol Otol* 2008 ; 122 : 628-34.
9. Panda S, Behera SK, Ray R. Parapharyngeal tumours : a review of 16 cases. *J Indian Med Assoc* 2010 ; 108 : 357-60.
10. Dimitrijevic MV, Jesic SD, Mikic AA, Arsovic NA. Parapharyngeal space tumors : 61 case review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010 ; 39 : 983-9.
11. Saussez S, De Maesschalk T, Mahillon V. Second branchial cyst in the parapharyngeal space : a case report. *Auris Nasus Larynx* 2009 ; 36 : 376-9.
12. Kuo LT, Uang AP, Kuo KT, Tseng HM. Extradural dumbbell schwannoma of the hypoglossal nerve : a case report. *Surg Neurol* 2008 ; 70 (suppl) : 34-8.
13. Bradley PJ, Bradley PT, Olsen KD. Update on the management of parapharyngeal tumours. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 ; 19 : 92-8.
14. Salvoldelli C, Righini C, Reyt E. Abord transmandibulaire latéral pour l'exérèse des tumeurs du lobe profond de la parotide. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2009 ; 110 : 150-4.

Mélanomes muqueux de la sphère ORL et TEP-TDM au ^{18}F -FDG

Didier VILAIN¹, Isabelle WAGNER², Laurence BOZEC LE MOAL³,
Anne-Catherine BAGLIN⁴, Patricia MOISSON³, Elise LE STANC¹,
Catherine TAINURIER¹, Héroïse DE KERMADEC², Bertrand BAUJAT²,
Caroline CARDINNE², Christine BACH², Frédéric CHABOLLE²

Services de ¹Médecine Nucléaire, ²d'ORL et ³d'Oncologie, Hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151
Suresnes, France
d.vilain@hopital-foch.org

La tomographie par émission de positons (TEP) au ^{18}F Fluoro-déoxyglucose (^{18}F -FDG) couplée à la tomodensitométrie (TDM) est largement utilisée dans l'évaluation des mélanomes cutanés. Les données sont plus pauvres sur les mélanomes muqueux (MM) de la sphère ORL. Dans les rares séries publiées [1], les MM ORL fixent habituellement le ^{18}F -FDG. Dans les formes avec mutation ou amplification de c-kit (7 à 27 % des mélanomes muqueux), la TEP-TDM au ^{18}F -FDG a été utilisée pour évaluer l'efficacité de traitement par inhibiteurs des tyrosine kinases [2].

Notre expérience sur six patients (19 examens réalisés dans cette indication de 2003 à 2010) est assez univoque.

Dans un cas sur six, il n'existait pas de fixation significative du FDG en TEP-TDM chez une patiente présentant un MM de la fosse nasale gauche (*Figure 1*). Cette absence de fixation contrastait avec l'extension clinique. Après traitement chirurgical, cette patiente n'a pas présenté de récurrence après 5 ans de suivi.

Cinq patients avaient des lésions fixant le FDG en TEP-TDM. Ces cinq patients ont tous présentés une récurrence. Une patiente de 34 ans avec un MM de la fosse nasale gauche (*Figure 2*) a connu des récurrences locales puis hépatique et osseuse (*Figure 3*) après 2,5 ans de suivi. Un patient âgé de 75 ans avec un mélanome jugal a présenté une métastase digestive opérée (perdu de vue après 7 mois de suivi). Trois patients de 57, 65 et 86 ans (MM des fosses nasales pour deux et de la gencive pour un) sont décédés après récurrences locales ou métastatiques.

Le pronostic de nos patients concordent avec une série récente de 10 patients [3] avec MM naso-sinusiens rapportant une survie globale à 5 ans de 40 % avec 70 % de récurrence locale à 16 mois. Le pronostic favorable de notre patiente sans fixation du FDG (faux négatif de la TEP) s'explique vraisemblablement par une lésion localement étendue mais de faible épaisseur, nettement en dessous de la résolution de la TEP.

La gravité des MM ORL a conduit récemment à une classification TNM spécifique (TNM 7^e édition, UICC, Décembre 2009). Les mélanomes muqueux de la tête et du cou sont ainsi classés T3 d'emblée. Les tumeurs T4a correspondent à des formes dites localement

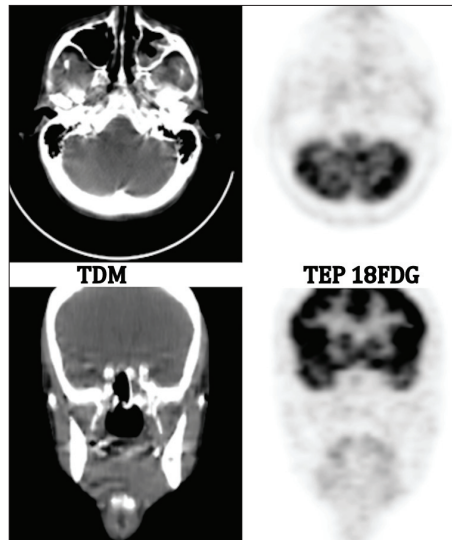


Figure 1. Femme de 34 ans avec un MM de la fosse nasale gauche sans fixation significative sur la TEP initiale. Évolution favorable après chirurgie, sans récurrence après 5 ans de suivi. L'absence de fixation initiale était discordante avec l'extension clinique, jugée large.

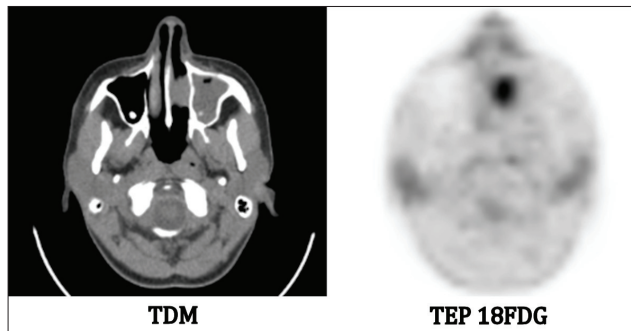


Figure 2. Femme de 34 ans présentant un MM de la fosse nasale gauche avec une fixation initiale (SUVmax à 7). Récidive locale à 10 mois après chirurgie puis récurrences hépatique et osseuse à 19 mois.

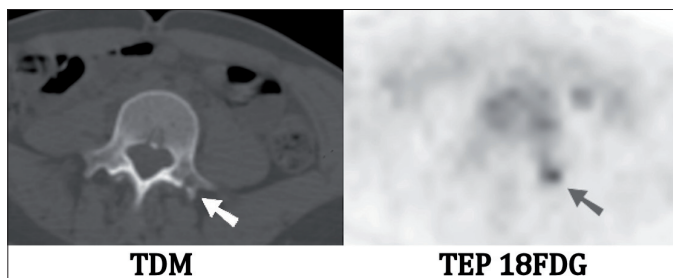


Figure 3. Même patiente que sur la Figure 2, présentant une métastase centimétrique de l'apophyse transverse gauche de L4, fixant le FDG avec une ostéolyse en TDM.

modérément étendues avec atteinte de contiguïté à l'os, au cartilage, aux parties molles profondes (hors T4b) ou à la peau. Les formes T4b sont dites localement très étendues (atteinte par contiguïté du cerveau, de la base du crâne, de l'espace masticateur, de la carotide, de l'espace prévertébral ou du médiastin). Le N ne comprend que deux catégories N0 ou N1 (extension ganglionnaire régionale) de même que le M.

Dans ces formes de tumeurs ORL rares fixant habituellement le FDG et habituellement lymphophiles, la TEP-TDM semblent très utile pour apprécier l'extension à distance et la survenue de récurrence après traitement.

Références

1. Goerres GW, Stoeckli SJ, von Schulthess GK, Steinert HC. FDG PET for mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2002 ; 112 : 381-5.
2. Woodman SE, Trent JC, Stemke-Hale K, *et al.* Activity of dasatinib against L576P KIT mutant melanoma : molecular, cellular, and clinical correlates. *Mol Cancer Ther* 2009 ; 8 : 2079-85.
3. Liétin B, Montalban A, Louvrier C, *et al.* Sinonasal mucosal melanomas. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2010 ; 127 : 70-6.



Tomographie par émission de positons au ^{18}F -fluorodéoxyglucose et tomодensitométrie dans le cancer anaplasique de la thyroïde

Thomas POISSON, Désirée DEANDREIS, Sophie LEBoulLEUX, François BIDAULT, Guillaume BONNIAUD, Sylvain BAILLOT, Anne AUPÉRIN, Abir AL GHUZLAN, Jean-Paul TRAVAGLI, Jean LUMBROSO, Eric BAUDIN, Martin SCHLUMBERGER

Service de Médecine Nucléaire et de Cancérologie Endocrinienne, Institut Gustave Roussy, 39 rue Camille Desmoulins, 94800 Villejuif, France
poisson.t@gmail.com

Le carcinome anaplasique de la thyroïde (CAT) est une tumeur rare, représentant moins de 5 % de l'ensemble des cancers de la thyroïde [1-3]. Il est l'un des cancers les plus agressifs chez l'homme, avec une survie médiane de 3 mois en l'absence de thérapie efficace [4]. Le contrôle local de la maladie est obtenu chez 2/3 des patients lorsque la résection chirurgicale tumorale complète est faisable et que l'association de chimiothérapie et radiothérapie externe peut être tolérée [4-7]. Ce traitement combiné permet une survie prolongée dans moins de 20 % des cas. Les métastases à distance peuvent survenir sur toute une variété d'organes, sont faiblement sensibles à la chimiothérapie et sont associées à un pronostic réservé. De plus, la combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie externe est hautement toxique et devrait être administrée seulement lorsqu'un bénéfice est attendu.

C'est pourquoi, il est important de disposer d'un bilan d'extension initial complet et d'un suivi attentif, qui sont certes permis par la tomодensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), et la scintigraphie osseuse (SO), mais qui pourraient être plus fiables avec la tomographie par émission de positons (TEP) au ^{18}F -fluorodéoxyglucose (^{18}F -FDG) (TEP-FDG). Jusqu'à maintenant, l'intérêt de la TEP-FDG dans les CAT a été étudié dans seulement une série [8] et quelques cas cliniques [9-13]. L'intérêt de la TEP-FDG a aussi été montré dans les carcinomes non anaplasiques de la thyroïde pour le bilan d'extension, le pronostic, et la prédiction de la réponse au traitement à l'iode radioactif [14].

Vingt patients pris en charge à l'Institut Gustave Roussy (IGR) pour un CAT ont bénéficié d'une TEP/TDM et d'une TDM corps entier avec injection de produit de contraste lors du bilan initial, puis au cours du suivi. Dans cette étude, nous avons comparé rétrospectivement les intérêts de ces examens pour le bilan initial, le pronostic et l'évaluation de la réponse tumorale au traitement.

Patients et méthodes

Patients

De 2003 à 2008, vingt patients consécutifs pris en charge à l'IGR pour un CAT confirmé histologiquement ont bénéficié d'une TEP/TDM et d'une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste lors du bilan initial de leur maladie. L'intervalle de temps moyen entre la TEP/TDM et la TDM était de 8 jours.

Les patients ont été traités par chirurgie lorsque celle-ci était possible, chimiothérapie (6 cycles de doxorubicine-cisplatine) combinée à une radiothérapie externe bifractionnée et accélérée au niveau du cou et du médiastin réalisée après le 2^e cycle de chimiothérapie [6].

Les TEP/TDM et TDM ont été réalisées de nouveau après 2 cycles de chimiothérapie (chez 7 patients) et/ou après la radiothérapie externe (chez 6 patients) et/ou à la fin de la radio-chimiothérapie (chez 5 patients) et lors du suivi ultérieur (chez 4 patients).

Cette étude a été approuvée par les comités éthique et scientifique de l'IGR.

Techniques d'imagerie

TEP/TDM au FDG.

Toutes les acquisitions ont été réalisées avec un système intégré TEP/TDM Biograph LSO (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Allemagne). Les TEP/TDM étaient réalisées 60 à 90 minutes après une injection de 5 MBq/kg de ¹⁸F-FDG. Le SUVmax (Maximum Standardized Uptake Value) et le volume tumoral fixant le FDG ont été déterminés pour chaque patient.

TDM

Les acquisitions ont été réalisées sur une TDM spiralee (Light Speed 16, General Electric Healthcare, Buc, France) après injection intraveineuse de produit de contraste en l'absence de contre-indication.

SO

Les scintigraphies osseuses ont été réalisées chez 11 patients 2 à 4 h après injection intraveineuse de 500-700 MBq de ^{99m}Tc-hydroxyméthylène diphosphonate, utilisant une gamma-caméra double tête à large champ de vue avec un collimateur de faible énergie à haute résolution.

Analyse quantitative des images

Les sites tumoraux étaient considérés comme « vrais positifs » en cas de progression ou persistance sur l'imagerie de suivi (TDM ou TEP/TDM) ou en cas de confirmation sur une autre modalité d'imagerie, type IRM. La masse thyroïdienne, les ganglions cervicaux, les ganglions médiastino-hilaires, les poumons, le foie, les surrénales, le squelette, les ganglions abdominaux ont été considérés comme des organes distincts. Les résultats des TEP/TDM et TDM ont été comparés par patient et par organe atteint. Les modifications thérapeutiques basées sur les résultats de la TEP/TDM ont été enregistrées.

Les recommandations EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) et les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) ont été utilisés pour évaluer la réponse en TEP/TDM [15] et TDM [16], respectivement.

Résultats

Patients

Les caractéristiques cliniques des 20 patients sont présentées dans le *Tableau I*. Ils étaient 9 hommes et 11 femmes avec un âge moyen au diagnostic de 66 ans (39-84 ans). Lors du bilan initial, 16 patients avaient du tissu tumoral au niveau du lit thyroïdien (absence de chirurgie dans 12 cas et chirurgie incomplète chez les 4 autres) ; les 4 patients restants ont bénéficié d'une résection chirurgicale complète 140, 28, 44, 106 jours respectivement avant la première TEP/TDM. Avant les résultats de la TEP/TDM initiale, 15 patients présentaient des métastases connues au niveau pulmonaire (12 patients), médiastinal (5 patients), hépatique (3 patients), et surrénalien (1 patient) ; les 5 patients restants avaient une maladie locale avec la tumeur thyroïdienne et un envahissement ganglionnaire cervical.

Tableau I. Patients : caractéristiques cliniques et extension de la maladie selon la TDM et la TEP/TDM.

| Patient (N°) | Sexe | Âge (Années) | Stade basé sur la classification TNM selon : | | Traitement |
|--------------|------|--------------|--|------------|--------------------------------|
| | | | TDM | TEP/TDM | |
| 1 | H | 61 | IVC | IVC | Radio-chimiothérapie |
| 2 | F | 66 | IVC | IVC | Chirurgie+radio-chimiothérapie |
| 3 | F | 68 | IVC | IVC | Chirurgie+chimiothérapie |
| 4 | F | 64 | IVC | IVC | Chimiothérapie |
| 5 | H | 78 | IVC | IVC | Chimiothérapie |
| 6 | H | 63 | IVC | IVC | Chirurgie+chimiothérapie |
| 7 | H | 64 | IVC | IVC | Chirurgie+radio-chimiothérapie |
| 8 | F | 68 | IVC | IVC | Chirurgie+chimiothérapie |
| 9 | F | 73 | NA | IVC | Radiothérapie |
| 10 | H | 58 | IVC | IVC | Radio-chimiothérapie |
| 11 | H | 84 | IVC | IVC | Radio-chimiothérapie |
| 12 | F | 69 | IVB | IVB | Radio-chimiothérapie |
| 13 | H | 55 | IVC | IVC | Radio-chimiothérapie |
| 14 | H | 39 | IVC | IVC | Chirurgie+radio-chimiothérapie |
| 15 | H | 73 | IVA | IVC | Chirurgie+radio-chimiothérapie |
| 16 | F | 68 | IVB | IVC | Radio-chimiothérapie |
| 17 | F | 74 | IVC | IVC | Radio-chimiothérapie |
| 18 | F | 58 | IVB | IVB | Radio-chimiothérapie |
| 19 | F | 61 | IVC | IVC | Chirurgie+chimiothérapie |
| 20 | F | 75 | IVA | IVC | Chirurgie+radio-chimiothérapie |

H, homme ; F, femme ; stade IVA, tumeur localisée au lit thyroïdien ; stade IVB, tumeur présentant une extension cervicale en dehors de la thyroïde ; stade IVC, présence de métastases à distance.

Le suivi médian après le diagnostic était de 21 mois (6-38 mois). À la fin de l'étude, 4 patients étaient toujours vivants, dont 2 en rémission complète à 14 et 38 mois après le diagnostic initial, et 2 avec une maladie métastatique. Seize patients sont décédés après un temps médian de 6 mois après le diagnostic, 15 de progression de la maladie et un de toxicité liée au traitement.

Imagerie

Les valeurs de SUVmax et de volume tumoral fixant le FDG sont reportées dans le *Tableau II*. Deux patients ont été exclus de cette analyse parce qu'aucune TDM n'a été réalisée dans un cas, et une radiothérapie externe a été initiée entre les TEP/TDM et TDM dans l'autre cas.

Tableau II. Données TEP/TDM.

| Patient (N°) | Indication de la TEP | TEP initiale | | |
|--------------|----------------------|-------------------------|------------|------------------------|
| | | Volume fonctionnel (mL) | SUVmax | Localisation du SUVmax |
| 1 | BE | 587 | 42,8 | Tumeur primitive |
| 2 | BE | 39 | 10,1 | Ganglions médiastinaux |
| 3 | BE | 350 | 29,6 | VCS |
| 4 | BE | 343 | 13,2 | Tumeur primitive |
| 5 | BE | 731 | 38,4 | Tumeur primitive |
| 6 | BE | 57 | 11,9 | Os |
| 7 | BE | 406 | 39,4 | Ganglions médiastinaux |
| 8 | BE | 3 | 7,3 | Ganglions médiastinaux |
| 9 | BE (TDM ND) | 671 | 18,7 | Foie |
| 10 | BE+R1 | 496 | 39,7 | Tumeur primitive |
| 11 | BE+R2 | 392 | 37,6 | Ganglions médiastinaux |
| 12 | BE+R4 | 243 | 14,2 | Tumeur primitive |
| 13 | BE+R1+R2 | 155 | 16,5 | Tumeur primitive |
| 14 | BE+R1+R2 | 361 | 28,8 | Ganglions médiastinaux |
| 15 | BE+R1+R2+R4 | 43 | 9,4 | Os |
| 16 | BE+R1+R2+R3+R4 | 199 | 55,8 | Tumeur primitive |
| 17 | BE+R1+R2+R3+S+R4 | 309 | 50,9 | Tumeur primitive |
| 18 | BE+R2+R3+S+R4x3 | 145 | 16,4 | Tumeur primitive |
| 19 | BE+R1+R3+Sx2 | 41 | 8,9 | Poumons |
| 20 | BE+R2+R3+Sx2 | 1 | 5,6 | Ganglions médiastinaux |
| Moyenne ±ET | | 279 ±225 | 24,8 ±15,8 | |

BE, bilan d'extension initial ; TDM ND, tomodensitométrie avec injection de produit de contraste non disponible ; R1, évaluation après 2 cycles de doxorubicine-cisplatine ; R2, évaluation après 2 cycles de doxorubicine-cisplatine et radiothérapie ; R3, évaluation à la fin du traitement ; S, surveillance post-thérapeutique (après radio-chimiothérapie) (x2, 2 fois) ; R4, évaluation lors d'une deuxième ligne de chimiothérapie (x3, 3 fois) ; SUVmax, maximum *standard uptake value* ; VCS, veine cave supérieure ; ET, écart-type.

Analyse par patient

Les 18 patients avaient une ou des lésions sur la TEP/TDM et/ou sur la TDM. Les deux examens étaient anormaux chez 17 patients. Pour le patient restant avec une TDM normale, la TEP/TDM a montré des lésions osseuses visualisées également sur la SO et l'IRM, mais pas sur la TDM en fenêtre osseuse. De plus, chez 2 patients, la TDM n'a montré qu'une maladie locale, alors que des lésions à distance ont été visualisées sur la TEP/TDM (au niveau du médiastin pour l'un et au niveau du foie et du squelette pour l'autre) (*Tableau 1*). Au total, la TEP/TDM a montré chez 3 patients des lésions à distance qui n'étaient pas visibles sur la TDM. Les TDM et TEP/TDM n'ont pas montré de métastases à distance chez seulement 2 patients qui avaient une maladie locale isolée.

Analyse par organe

Le nombre total d'organes atteints étaient de 63. La TEP/TDM a détecté des lésions dans 62 (98 %) des organes envahis (seulement une atteinte hépatique n'a pas été vue en TEP/TDM) et la TDM dans 41 (65 %) des organes envahis ($p < 0,001$). La sensibilité de la TEP/TDM était de 100 % pour le diagnostic d'atteinte cervicale (IC 95 % 77-100 %), médiastinale (IC 95 % 66-100 %), pulmonaire (IC 95 % 74-100 %) et osseuse (IC 95 % 59-100 %). La sensibilité de la TDM était de 57 % (IC 95 % 29-82 %) pour l'atteinte cervicale ($p < 0,02$), 56 % (IC 95 % 21-86) pour l'envahissement médiastinal ($p < 0,06$), 83 % (IC 95 % 52-100 %) pour l'atteinte pulmonaire ($p < 0,35$), et 0 % (IC 95 % 0-41 %) pour l'envahissement osseux ($p < 0,01$). La sensibilité de la TEP/TDM pour les autres lésions (foie, surrénales, ganglions abdominaux, ou cardiaque) était de 88 % (IC 95 % 47-100 %) et celle de la TDM de 50 % (IC 95 % 16-84 %) ($p < 0,2$). La TEP/TDM a détecté chez 18 patients l'atteinte de 22 organes qui n'a pas été visualisée en TDM (6 du squelette, 6 du cou, 4 du médiastin, 2 des poumons, 1 du foie, 1 des surrénales, 1 de la rate, 1 du cœur). L'envahissement de ces organes uniquement détecté par la TEP/TDM a été confirmé par la progression dans 11 cas, la persistance sur une TEP/TDM ultérieure dans 4 cas, et par une autre imagerie dans 7 cas.

Comparaison entre TEP/TDM et SO

Parmi les 11 patients qui ont bénéficié initialement d'une SO, 3 avaient des métastases osseuses. Toutes les lésions ont été visualisées sur la TEP/TDM. La SO réalisée 2 et 17 jours avant la TEP/TDM était normale chez 2 des 3 patients présentant des métastases osseuses. Aucune lésion osseuse n'a été vue sur la TDM.

Impact sur la thérapie

La TEP/TDM a induit des changements de traitement chez 5 patients (25 %), indiquant une radiothérapie externe sur des métastases osseuses chez 2 patients, et une augmentation du volume cible pour la radiothérapie au niveau du médiastin et des hiles pulmonaires chez 3 patients.

Signification pronostique de la TEP/TDM initiale

Les médianes des SUVmax (SUVmax le plus élevé pour chaque patient) et de volume tumoral fixant le FDG pour les 20 patients étaient de 18 (min 5,6 ; max 55,8) et de 300 mL (min 1 ; max 731), respectivement. L'intensité de fixation était corrélée de manière importante avec le volume fonctionnel ($p < 0,0002$). L'analyse univariée a montré que le SUVmax et le volume fonctionnel étaient pronostiques de la survie ($p < 0,015$ et $0,004$ respectivement) (*Figure 1*) : 80 % des patients avec un SUVmax supérieur à 18 et seulement 20 % des patients avec un SUVmax inférieur à 18 sont décédés dans les 6 mois après le diagnostic ; 90 % des patients avec un volume tumoral fixant le FDG de plus de 300 mL et seulement 10 % des patients avec un volume tumoral fixant le FDG de moins de 300 mL sont décédés dans les 6 mois. Le nombre d'organes envahis sur la TEP/TDM n'avait pas de rôle pronostique

($p < 0,24$). Dans l'analyse bivariée, seulement le volume fonctionnel restait pronostique ($p < 0,004$).

Réponse thérapeutique et suivi

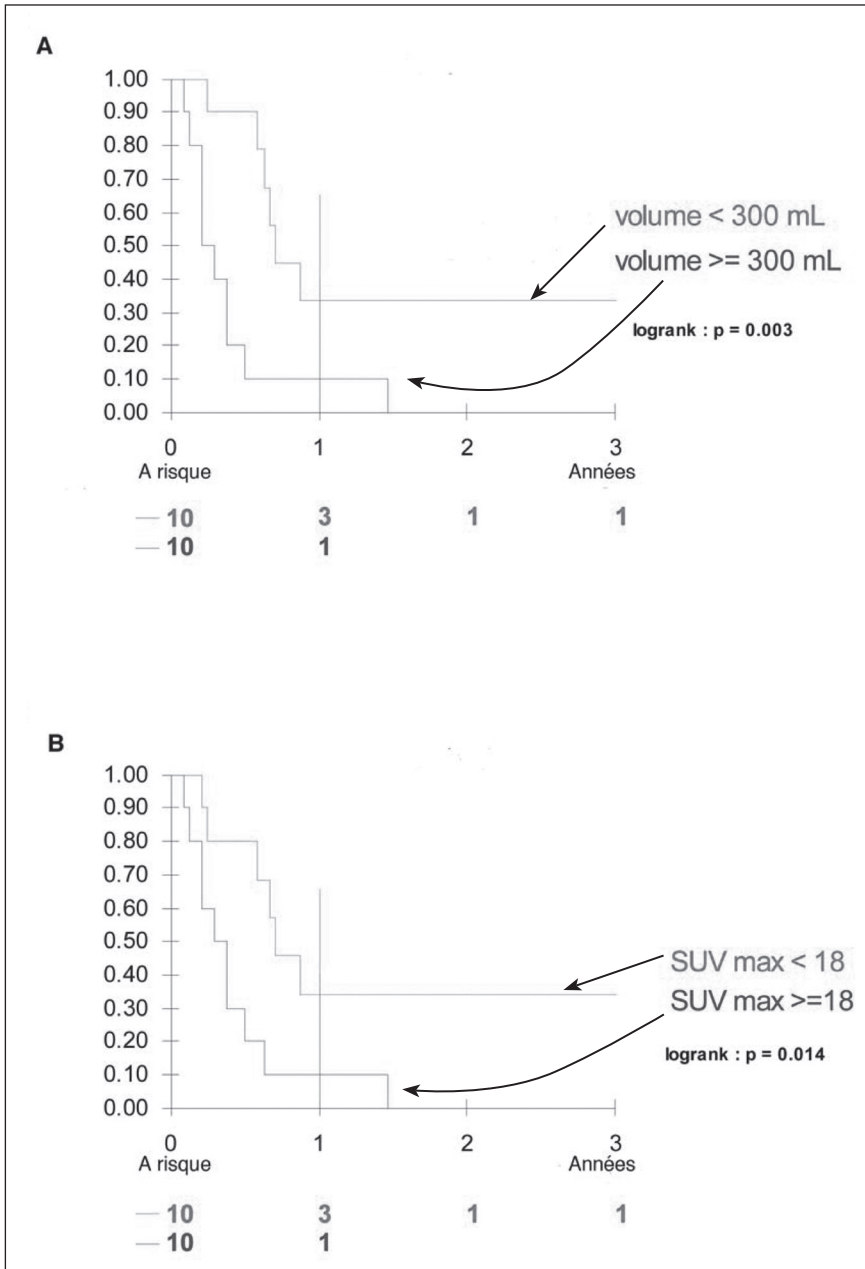
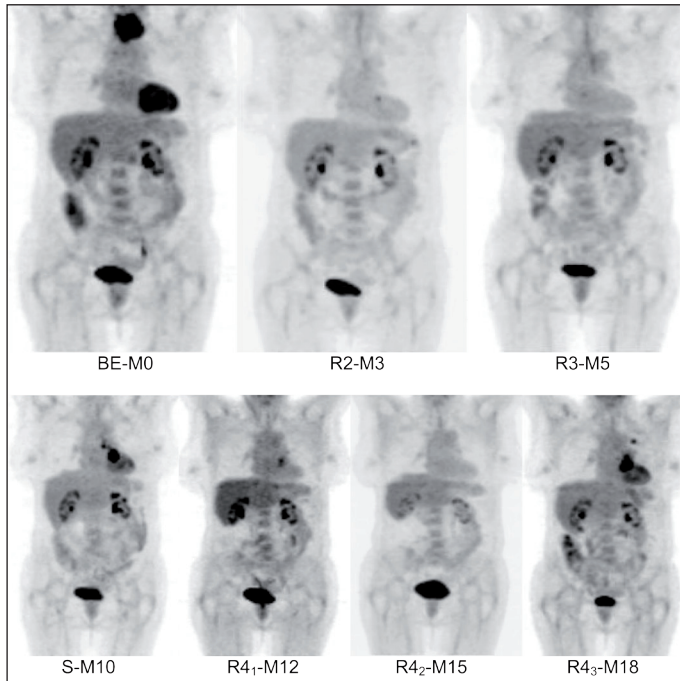


Figure 1. Survie selon le volume fonctionnel ($p = 0,003$) (A) et le SUVmax ($p = 0,014$) (B).

Une à quatre TEP/TDM et TDM ont été réalisées encore durant le traitement chez 11 patients, l'intervalle de temps moyen entre les TEP/TDM et TDM étant de 6 jours (ET 8,5 j ; min 0 j ; max 36 j). Il n'a pas été réalisé d'autre TEP/TDM chez les autres patients qui sont décédés de leur maladie. Les résultats des TEP/TDM et TDM étaient concordants chez 6 patients, avec une réponse partielle, une stabilisation et une progression chez 1, 4 et 1 patients, respectivement ; ces résultats étaient discordants chez les 5 autres patients : chez 2 d'entre eux, la TEP/TDM a montré une réponse métabolique complète qui a été ensuite confirmée, alors que la TDM montrait seulement une réponse partielle ; chez 1 patient, la TEP/TDM a montré une progression de la maladie qui a été confirmée par une progression rapide et le décès 2 mois plus tard, alors que la TDM montrait une maladie stable ; chez 1 patient, la TEP/TDM a montré une réponse métabolique partielle et la TDM une maladie stable, et la réponse partielle a été confirmée par la suite par la TDM, et le patient a survécu 17,5 mois après le diagnostic initial ; finalement chez 1 patient (*Figure 2*), la TEP/TDM a montré une réponse métabolique complète et la TDM une réponse partielle, mais des métas-



BE : bilan d'extension initial : Masse thyroïdienne hypermétabolique.

R2 : TEP d'évaluation après 2 cycles de doxorubicine-cisplatine et radiothérapie (3 mois après le diagnostic), montrant une réponse locale, mais l'apparition d'un hypermétabolisme ganglionnaire médiastinal gauche.

R3 : évaluation après 3 cycles supplémentaires de doxorubicine-cisplatine (à 5 mois) : Réponse complète

S : TEP de surveillance (à 10 mois), montrant une rechute ganglionnaire médiastinale gauche.

R4₁ : évaluation après 2 cycles de deuxième ligne de chimiothérapie (à 12 mois) : Réponse partielle.

R4₂ : évaluation après 4 cycles de deuxième ligne de chimiothérapie (à 15 mois) : Réponse complète.

R4₃ : évaluation après 6 cycles de deuxième ligne de chimiothérapie (à 18 mois) : Rechute médiastinale et pulmonaire gauche.

Figure 2. Suivi thérapeutique en TEP-FDG du patient n°18.

tales sont apparues 5 mois après ; cependant, ce patient est toujours vivant avec sa maladie à 20 mois après la découverte de son cancer.

Une TEP/TDM a été réalisée durant le suivi chez 4 patients à 4, 6, 6, et 4 mois respectivement après la fin du protocole combiné de chimio- et radiothérapie. La TEP/TDM était normale chez 2 patients qui sont toujours vivants et en rémission complète à 29 et 7 mois après la fin du traitement. La TEP/TDM était anormale chez 2 patients : un qui est décédé d'une progression 12 mois après la fin du traitement, et un qui est toujours vivant avec une maladie métastatique 16 mois après la fin du traitement.

Discussion

Dans la présente série, 18 des 20 patients présentant un CAT (90 %) avaient des métastases à distance initiales. Cela est plus élevé que les 20 % de notre étude précédente (6), et pourrait expliquer le taux plus faible de rémission complète, 10 % versus 23 %. En fait, la présence de métastases à distance initiales est le principal facteur pronostique [17].

Des études ont montré que la captation de FDG est élevée chez les patients présentant un carcinome de la thyroïde peu différencié [14, 18] ; cependant, des données limitées sont disponibles pour le CAT, et seulement une série [8] et quelques cas cliniques [9-13] ont montré que la fixation du FDG est élevée dans cette maladie. Notre étude confirme de manière claire que la captation du FDG par le CAT est élevée, que ce soit au niveau de la tumeur primitive thyroïdienne, des ganglions cervicaux et médiastinaux, et des métastases à distance.

Grâce à cette captation élevée du FDG, la TEP/TDM permet un meilleur bilan initial que la TDM et la SO. La TEP/TDM a une meilleure sensibilité que la TDM pour la détection des ganglions cervicaux et médiastinaux. Les TEP/TDM et TDM ont une sensibilité similaire pour la détection des métastases pulmonaires, parce que les micronodules pulmonaires sont facilement visualisés sur la TDM et lorsqu'ils sont petits ils n'ont pas fréquemment de fixation significative du FDG. Dans la présente série, l'étendue initiale de la maladie était modifiée chez 3 patients (17 %) avec la TEP/TDM qui a montré des métastases à distance non observées sur la TDM. De plus, seulement une lésion hépatique non visualisée sur la TEP/TDM a été vue sur la TDM, mais ce patient avait déjà d'autres métastases connues. Donc, la TDM n'a apporté aucune information significative supplémentaire pour le bilan d'extension initial. La TDM cervico-thoracique reste cependant importante pour la localisation précise pré-opératoire, pour la détermination de l'extension locale de la tumeur par rapport notamment aux vaisseaux, et pour le diagnostic des thromboses veineuses fréquentes.

La TEP/TDM apparaît également plus sensible que la SO, et parmi les 3 patients présentant des métastases osseuses qui ont bénéficié à la fois d'une SO et d'une TEP/TDM, tous ont eu une TEP/TDM anormale mais 2 ont eu une SO normale. Donc, lorsqu'une TEP/TDM a été réalisée, il n'y a pas d'indication à réaliser de manière routinière une SO.

La TEP/TDM a eu un impact important sur la thérapie qui a été modifiée dans 25 % de nos patients. C'est moins que lors d'une série précédente [8] dans laquelle 50 % des modifications étaient apportées par la TEP au FDG, probablement parce que seuls les patients présentant une imagerie conventionnelle normale ont été sélectionnés.

La principale limite de cette étude, comme dans beaucoup d'autres études, est l'absence de caractérisation histopathologique des lésions visualisées sur les TEP/TDM et TDM ; cependant, l'importance de la fixation est très évocatrice de lésions néoplasiques.

L'intensité de fixation et le volume fonctionnel étaient tous deux très pronostiques de la survie dans les CAT, comme montré auparavant dans les cancers différenciés de la thyroïde [18].

La TEP/TDM a permis une évaluation plus précoce de la réponse tumorale au traitement chez 4 des 11 patients ayant bénéficié d'une TEP/TDM de suivi, et cela suggère que la TEP/TDM pourrait être utilisée pour contrôler la thérapie, comme c'est le cas pour de nombreux autres types de cancer.

La TEP/TDM a également un intérêt pronostique important durant et après le traitement, comme c'est le cas pour d'autres types de cancer. Les 3 patients avec une TEP/TDM normale durant le traitement étaient toujours vivants à la fin de l'étude, 14, 20 et 38 mois après la découverte de la maladie, avec 2 patients en rémission complète. Tous les 8 patients qui avaient une TEP/TDM anormale durant le traitement avaient une rechute clinique et sont décédés. Cela est également en accord avec une étude précédente [8].

En conclusion, la TEP/TDM apporte un meilleur bilan d'extension de la maladie que la TDM et la SO, et devrait être réalisée de manière routinière lors du bilan initial des patients présentant un CAT. Lorsqu'une TEP/TDM a été réalisée, il n'y a pas d'indication à réaliser de manière routinière une SO et une TDM abdomino-pelvienne, mais la TDM cervico-thoracique reste importante. Le volume fonctionnel et l'intensité de fixation du FDG sont pronostiques de la survie. La TEP/TDM pourrait permettre une évaluation précoce de la réponse tumorale à la thérapie et un suivi fiable des patients après traitement.

Références

1. O'Neill JP, O'Neill B, Condron C, Walsh M, Bouchier-Hayes D. Anaplastic (undifferentiated) thyroid cancer : improved insight and therapeutic strategy into a highly aggressive disease. *J Laryngol Otol* 2005 ; 119 : 585-91.
2. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma : biology, pathogenesis, prognostic factors, and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 453-64.
3. Cornett WR, Sharma AK, Day TA, et al. Anaplastic thyroid carcinoma : an overview. *Curr Oncol Rep* 2007 ; 9 : 152-8.
4. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005 ; 103 : 1330-5.
5. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ, Couette JE, Droz JP, Sarrazin D. Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1991 ; 67 : 564-6.
6. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, et al. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 60 : 1137-43.
7. Kim TY, Kim KW, Jung TS, et al. Prognostic factors for Korean patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Head Neck* 2007 ; 29 : 765-72.
8. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008 ; 18 : 713-9.
9. Jadvar H, Fischman AJ. Evaluation of rare tumors with [F-18]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Clin Positron Imaging* 1999 ; 2 : 153-8.
10. Poppe K, Lahoutte T, Everaert H, Bossuyt A, Velkeniers B. The utility of multimodality imaging in anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004 ; 14 : 981-2.
11. Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K. Review of fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the follow-up of medullary and anaplastic thyroid carcinomas. *Cancer Control* 2005 ; 12 : 254-60.
12. Iagaru A, McDougall IR. F-18 FDG PET/CT demonstration of an adrenal metastasis in a patient with anaplastic thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2007 ; 32 : 13-5.
13. Nguyen BD, Ram PC. PET/CT staging and posttherapeutic monitoring of anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2007 ; 32 : 145-9.
14. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 ; 3 : 112-21.
15. Young H, Baum R, Cremerius U, 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 ; 35 : 1773-82.

16. Therasse P, Arbutk SG, Eisenhauer EA, *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 ; 92 : 205-16.
17. Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, Pogacnik A, Grazio-Frkovic S, Auersperg M. Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid-a multivariate survival analysis of 188 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2005 ; 390 : 203-8.
18. Wang W, Larson SM, Fazzari M, *et al.* Prognostic value of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 1107-13.

Reconstruction mandibulaire par lambeau microanastomosé de fibula Modélisation radiologique préopératoire par le logiciel Osirix® : intérêts per-opératoires

Sébastien ALBERT, Jean-Pierre CRISTOFARI, Sophie DENEUVE,
Jean-Loup BENSIMON, Charles GUEDON, Béatrix BARRY

*Service de chirurgie ORL et cervico-faciale, Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard,
75018 Paris, France
sebastien.albert@gmail.com*

Les procédés de reconstruction mandibulaire font généralement appel aux lambeaux composites microanastomosés. Le lambeau microanastomosé de fibula est le lambeau de choix dans les reconstructions mandibulaires, initialement décrit par Hidalgo en 1989 [1], et maintenant largement utilisé par les équipes chirurgicales entraînées. Ce type de reconstruction est le plus souvent indiqué après une exérèse interruptrice de la mandibule envahie par une tumeur maligne.

L'imagerie médicale a fait ces dernières années des progrès remarquables tant sur la qualité des images que la rapidité des examens, cela en partie grâce aux progrès informatiques. Un logiciel d'imagerie médicale, nommé Osirix®, a été développé depuis 2004 par une équipe de radiologues de Genève et d'UCLA [2], utilisable sur ordinateurs Apple® et téléchargeable gratuitement dans sa version non professionnelle (version professionnelle approuvée FDA disponible pour les radiologues) [3]. Son utilisation est simple et ses applications médicales sont multiples [3]. Nous rapportons l'utilisation de ce logiciel en chirurgie reconstructrice mandibulaire chez 17 patients dont le but était de modéliser en préopératoire la perte de substance et permettant de prévoir les modalités de la reconstruction.

Matériel et méthode

Dix-sept patients ont bénéficié d'une modélisation de reconstruction mandibulaire par le logiciel Osirix® entre janvier 2007 et novembre 2008. Un scanner cervico-facial a été réalisé pour chaque patient dans le cadre du bilan pré-opératoire. À partir des données du scanner,

une modélisation virtuelle en trois dimensions (3D) de la mandibule a été obtenue avec le logiciel Osirix®.

La population étudiée comprenait seize hommes et 1 femme. L'âge moyen était de 54,1 ans (extrêmes : 41 et 76 ans). Il s'agissait d'une exérèse interruptrice de la mandibule pour un cancer dans 14 cas et pour une ostéoradionécrose au stade fracturaire dans 3 cas. Six patients (35 %) présentaient un antécédent de radiothérapie cervico-faciale. Tous les patients ont bénéficié d'une reconstruction mandibulaire par lambeau microanastomosé de fibula après mandibulectomie interruptrice.

Résultats

La durée moyenne d'intervention a été de 7 heures et 19 minutes (extrêmes de 5 heures à 9 heures). Lors de la chirurgie d'exérèse, il n'a pas été constaté de différence notable entre le fragment d'os mandibulaire réséqué et le modèle défini en pré-opératoire, permettant une bonne prévision du nombre de fragments et du niveau des ostéotomies fibulaires pour la reconstruction. Le nombre moyen de fragments fibulaires nécessaires à la reconstruction des différentes sous-unités mandibulaires était de 2, variant de 1 à 3. L'exérèse chirurgicale, sur le plan osseux, correspondait à la prévision pré-opératoire dans 12 cas sur les 17. Pour les 5 cas restants, l'exérèse était plus importante que prévue en raison d'impératifs carcinologiques ou de contraintes locales dentaires. Cependant, la mise en place du lambeau n'a pas posé de problème car une marge osseuse de sécurité avait été préservée (+2 cm) dans la partie proximale et distale de l'os fibulaire, permettant ainsi un réajustement lors de la mise en place du lambeau. En postopératoire, la vitalité du lambeau a été excellente chez 16 patients. Un cas de nécrose du lambeau a nécessité une reprise chirurgicale à J6 avec le remplacement du lambeau de fibula par un lambeau musculo-cutané de grand pectoral.

Discussion

Le lambeau microanastomosé de fibula est le transfert tissulaire de choix dans les reconstructions des pertes de substance mandibulaires en raison de la longueur d'os disponible d'environ 25 cm, des possibilités d'effectuer plusieurs ostéotomies afin de modeler au mieux le lambeau par rapport à la perte de substance, des possibilités d'associer des prélèvements des tissus musculaires et/ou cutanées pour la réparation, mais aussi en raison de l'épaisseur de l'os permettant la pose d'implants ultérieurs et une réhabilitation dentaire [1, 4-7].

Une grande partie des fonctions d'imagerie en radiologie sont devenues plus accessibles grâce à l'augmentation de la puissance et des capacités des ordinateurs personnels et des progrès importants de l'imagerie médicale. Il suffit maintenant de quelques secondes sur un ordinateur portable pour réaliser une reconstruction en 3D. Les applications de l'imagerie en chirurgie reconstructrice sont donc devenues multiples [8-10], notamment pour les reconstructions complexes orbitaires, médio-faciales et mandibulaires. Le logiciel d'imagerie médicale utilisé ici est Osirix®. Les avantages de ce logiciel sont multiples ; en premier lieu sa gratuité dans sa version de base [2, 3] sous réserve d'utiliser un ordinateur Macintosh, mais également son utilisation simple et ses applications dans de nombreuses spécialités médicales [3]. Ce logiciel offre un intérêt certain dans les reconstructions osseuses faciales. Il permet de bien déterminer en pré-opératoire la localisation de la perte de substance osseuse et de déterminer le plan de mesure des différents fragments avant la modélisation 3D. D'autres logiciels d'imagerie sont bien sûr utilisables : soit par les radiologues et fournis par les constructeurs sur les stations de travail de scanner ; soit d'utilisation plus générale destinés à un panel plus large d'utilisateurs sur ordinateurs PC et Macintosh avec des fonctions équivalentes.

Concernant les pertes de substance osseuse mandibulaires, il est nécessaire de se placer dans différents plans de l'espace en fonction du type reconstruction à réaliser. Par exemple,

une mesure dans un plan axial est nécessaire pour les pertes de substance symphysaires, parasymphysaires et de la branche horizontale, et plutôt dans un plan sagittal pour les pertes de substance angulaires et de la branche montante. La modélisation virtuelle des 17 patients inclus dans l'étude correspondait aux constatations per-opératoires dans tous les cas concernant le nombre de fragments de fibula et le niveau des ostéotomies. Il semble néanmoins raisonnable de garder une marge osseuse de sécurité d'environ 1 cm à chaque extrémité du lambeau, utile en cas d'exérèse mandibulaire supplémentaire et imprévue, ce qui a été utile dans 30 % des cas dans notre étude en raison d'impératifs carcinologiques ou de contraintes locales, notamment dentaires.

Avant l'utilisation de ce logiciel, la position des ostéotomies sur l'os du lambeau était déterminée en per-opératoire à l'aide d'un patron métallique conformable, méthode classique et néanmoins utile. Le fait de déterminer en pré-opératoire la position des ostéotomies et la longueur de chaque fragment pour la reconstruction nous semble très utile afin d'optimiser le travail en double équipe avec une bonne précision. Cette modélisation permet de raccourcir la durée d'intervention de 30 à 60 minutes selon notre expérience. Certains auteurs proposent, à partir d'une modélisation 3D de la reconstruction mandibulaire, de réaliser un matériel guide chirurgical en métal, sous forme de plaque d'ostéosynthèse préformée ou par une stéréolithographie laser [10-14]. Ces modèles permettent d'améliorer la précision et la rapidité des reconstructions. Ces techniques semblent effectivement séduisantes et optimales mais représentent cependant des difficultés d'organisation pour la confection du modèle et aussi un surcoût non négligeable.

Conclusion

L'utilisation du logiciel d'imagerie Osirix® dans le bilan pré-opératoire des reconstructions mandibulaires nous semble un outil performant permettant à l'équipe chirurgicale de planifier l'intervention. Il permet de prévoir de manière simple, reproductible et sans surcoût, le type de reconstruction mandibulaire à réaliser.

Résumé

Les procédés de reconstruction mandibulaire font généralement appel aux lambeaux composites microanastomosés. Ce type de reconstruction est réalisé après une exérèse large et interruptrice de la mandibule le plus souvent pour une tumeur maligne. Pour préparer au mieux ces interventions chirurgicales, nous proposons ici l'utilisation d'un logiciel informatique d'imagerie médicale permettant des reconstructions mandibulaires en trois dimensions à partir d'un scanner cervico-facial. Le logiciel utilisé est Osirix®, téléchargeable gratuitement dans sa version de base. Nous rapportons ici l'expérience de l'utilisation de ce logiciel chez 17 patients ayant bénéficié d'une reconstruction mandibulaire par lambeau de fibula.

Références

1. Hidalgo DA. Fibula free flap : a new method of mandible reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1989 ; 84 : 71-9.
2. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX : an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging* 2004 ; 17 : 205-16.
3. <http://www.osirix-viewer.com>
4. Gbara A, Darwich K, Li L, Schmelzle R, Blake F. Long-term results of jaw reconstruction with microsurgical fibula grafts and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 ; 65 : 1005-9.

5. Wu YQ, Huang W, Zhang ZY, Zhang CP, Sun J. Clinical outcome of dental implants placed in fibula-free flaps for orofacial reconstruction. *Chin Med J (Engl)* 2008 ; 121 : 1861-5.
6. Cariou JL, Bellavoit A. Les lambeaux libres composites avec péroné et leur adaptation à la chirurgie reconstructrice mandibulaire. A propos de neuf cas. *Ann Chir Plast Esthet* 1992 ; 37 : 269-84.
7. Cariou JL. Les transferts ou lambeaux libres de et avec péroné ou fibula. Anatomie chirurgicale, techniques de prélèvement et de préparation, indications. *Ann Chir Plast Esthet* 2000 ; 45 : 219-71.
8. Fuller SC, Strong EB. Computer applications in facial plastic and reconstructive surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 15 : 233-7.
9. Devauchelle B. Troisième dimension et chirurgie plastique cranio-faciale. *Ann Chir Plast Esthet* 1995 ; 40 : 666-75.
10. Chassagne JF, Corbel S, Gimenez F, Chassagne S, Gerard H. Prototypage rapide et reconstruction osseuse. *Ann Chir Plast Esthet* 1999 ; 44 : 515-24.
11. Eckardt A, Swennen GR. Virtual planning of composite mandibular reconstruction with free fibula bone graft. *J Craniofac Surg* 2005 ; 16 : 1137-40.
12. Zhang T, Zhang Y, Li YS, Gui L, Mao C, Chen YN, et al. Application of CTA and CAD/CAM techniques in mandible reconstruction with free fibula flap. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi* 2006 ; 22 : 325-7.
13. Leiggener C, Messo E, Thor A, Zeilhofer HF, Hirsch JM. A selective laser sintering guide for transferring a virtual plan to real time surgery in composite mandibular reconstruction with free fibula osseous flaps. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009 ; 38 : 187-92.
14. Liu Y, Gong Z, He L, Zhao J, Yu B, Zhang H. Individual digital design and functional reconstruction of large mandibular defect with computer-aided design/computer aided manufacture technique. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2005 ; 19 : 803-6.

Indications des modèles stéréolithographiques en chirurgie reconstructrice de la face

Olivier DUNAUD, Stéphanie DAKPE, Sébastien LAVAQUERIE, Philippe CUVELIER,
Sylvie TESTELIN, Bernard DEVAUCHELLE

*Service de Chirurgie maxillo-faciale, CHU d'Amiens, Institut Faire Faces, Université Picardie Jules
Verne, Place Victor Pauchet, 80054 Amiens Cedex 1, France*
Testelin.Sylvie@chu-amiens.fr

Si la visualisation de la 3^e dimension à partir des premières coupes tomодensitométriques s'impose comme nécessaire à la pratique clinique dans les années 1980 [1, 2], il fallut encore attendre dix années pour que l'image donne naissance, par prototypage, au modèle solide, réplique de tout ou partie des structures craniofaciales étudiées [3]. Les modèles sont alors taillés, par couches successives, en CAO (conception assistée par ordinateur), sur un bloc de polyuréthane. La mise à disposition de la machine (Endoplan) dans certaines cliniques universitaires (Kiel, Bâle, Vienne, Graz...) en permit un large développement [4].

Simultanément, les travaux menés à Amiens en collaboration avec l'École des Arts et Métiers de Lille (Pr Bauchat), a conduit à proposer dans le même esprit une modélisation tridimensionnelle d'une pièce anatomique complexe, l'orbite, en utilisant la technique stéréolithographique [5] (*Figure 1*). Au-delà, la participation au programme européen Phidias, en collaboration avec la Société *Materialise*, a conforté nos intuitions premières.

Il s'agit là de photopolymérisation par rayonnement laser, et en couches ultramillimétriques, d'un monomère de résine selon l'exact tracé des contours des structures osseuses acquises par l'examen tomодensitométrique. Sans revenir sur les améliorations techniques qui ont été apportées au principe de stéréolithographie [6] (reproduisant ni plus ni moins que le principe de Born en embryologie), le chirurgien dispose aujourd'hui de modèles en dur du squelette de son patient, à l'exacte mesure du sujet, matérialisation du rendu réaliste que les logiciels d'imagerie offrent quotidiennement à notre étude.

Matériel et méthode

Sur un peu plus de dix années (1999-2010) (*Figure 2*), une centaine de modèles ont donc été utilisés à des fins pré-thérapeutiques. Il s'agissait, dans les déformations craniofaciales complexes, d'analyser (*ex-vivo*, mais *in-mano*) les répercussions squelettiques, de simuler le cas échéant les corrections (tracés d'ostéotomies inhabituelles), de fabriquer des fantômes de pertes de substance osseuse, de conformer plaques ou endoprothèses... Compte tenu du coût

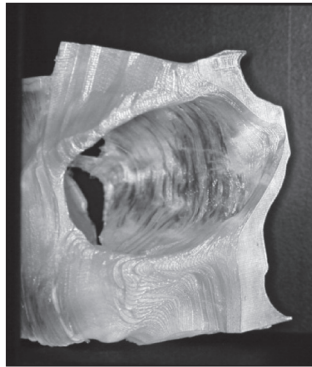


Figure 1. Prototype stéréolithographique de l'orbite.

des modèles, indépendamment du fait qu'un certain nombre d'entre eux aient été financés par des programmes de recherche, les demandes relevaient de problèmes cliniques de chirurgie reconstructrice inhabituels (du moins pour l'équipe chirurgicale concernée) même si, au fil des ans, dans une volonté d'en mieux exploiter l'usage, d'en corriger les défauts et d'en repousser les limites, les indications en ont été élargies.

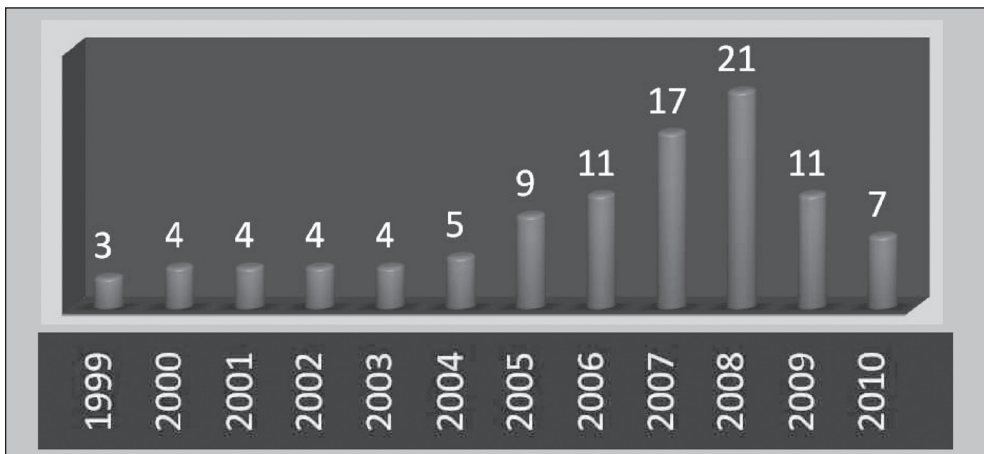


Figure 2. Répartition dans le temps du nombre de modèles (1999-2010).

On verra cependant, au gré de l'apparition de nouvelles technologies nées directement de l'exploitation des données numériques des images, que le recours au prototypage stagne en nombre, voire diminue ces deux dernières années.

L'étude ici rapportée est rétrospective : il s'agit d'un pur regard, sans volonté d'évaluation comparative en terme d'indication ou de bénéfice. Elle est le témoin d'un cheminement expérimental. Partant, elle fait maintenant devoir d'entreprendre dans le cadre des technologies innovantes, une analyse prospective multicentrique plus étayée (STIC).

Résultats

Toutes pathologies confondues, les prototypes utilisés ont concerné les patients âgés de neuf mois à 77 ans. On ne s'étonnera pas que les modèles demandés pour des reconstructions secondaires affectent une population plus âgée (44 à 77 ans) : dans ce cadre rentrent plus volontiers les séquelles des amputations à visée carcinologique non reconstruites.

Les étiologies (*Figure 3*) sont représentées en premier lieu par les malformations cranio-faciales (craniofaciosténoses complexes, dysplasies frontonasales...) : 30 %. Reprenant ce que Paul Tessier avait en son temps essayé de faire [7], la duplication du modèle permet de simuler l'acte chirurgical en précisant les traits d'ostéotomie, en positionnant les ostéosynthèses, le cas échéant en préformant le matériel de fixation. À terme, le gain de temps lors de l'intervention est considérable. La précision des gestes s'en trouve renforcée.

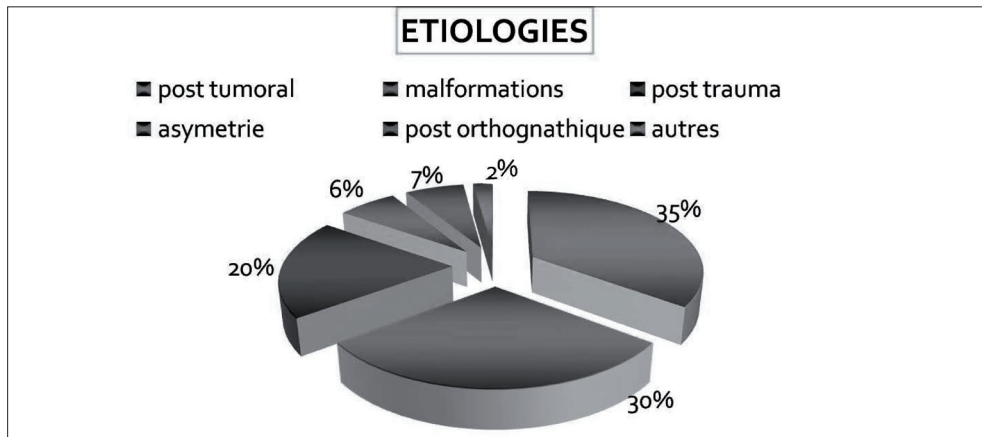


Figure 3. Répartition des pathologies concernées.

Dans six observations d'asymétrie faciale (syndrome du premier arc...), les modèles ont permis d'étudier les vecteurs et de simuler les directions de distraction, rejoignant en cela le travail expérimental mené par l'un des nôtres [8], où un guide de centrage a pu être mis au point (*Figure 4*).

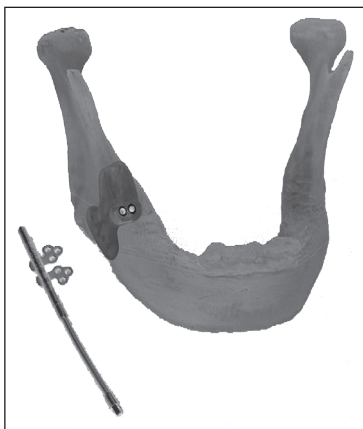


Figure 4. Guide chirurgical pour le positionnement de distracteur (conception numérique selon les repères anatomiques (dents, nerf alvéolaire inférieur).

De la pathologie tumorale où les prototypes ont été usinés à 35 reprises, il faut distinguer les pathologies bénignes (9 cas), complexes, évolutives et déformantes (améloblastome géant, maladie de Von Recklinghausen, malformation artério-veineuse...), des séquelles des traitements chirurgicaux et par irradiation des malades porteurs de cancers des voies aéro-digestives supérieures, en rémission clinique depuis plusieurs années mais dont la qualité de vie médiocre justifie une reconstruction secondaire. Plus de 25 patients ont donc fait l'objet d'une évaluation pré-chirurgicale des formes à reconstruire. Des lambeaux osseux ont ainsi pu être préformés à l'exacte mesure (lambeau composite de scapulum et de côte), des endoprothèses ont été préconformées après repositionnement du squelette restant. Car, à l'étage mandibulaire, la respatialisation des moignons osseux restants est condition à reconstruction correctement positionnée, même si les tissus préalablement irradiés invitent souvent à sous-corriger, faute de pouvoir expandre convenablement la peau (16 observations concernent des ostéoradionécroses).

La mesure fut ainsi rapidement prise qu'en chirurgie carcinologique les sacrifices condyliens inutiles sont en plus délétères et que la non reconstruction du pilier canin dans les maxillectomies rend illusoire toute symétrisation secondaire.

Vingt modèles furent employés dans des séquelles de traumatismes faciaux sévères, balistiques souvent, où la reconstruction nécessite à la fois un apport squelettique substitutif accompagné d'un repositionnement des restes osseux dystopiques ou rétractés.

Six observations de complications de chirurgie orthognathique complètent cette série : pseudarthrose et cal vicieux d'ostéotomie mandibulaire ont engendré des déplacements secondaires qui, une fois remis en place, révèlent des pertes de substance à corriger dans les trois plans de l'espace. L'avantage est qu'ici les tissus de recouvrement sont le plus souvent sains. L'exigence de la restitution d'une occlusion, aussi parfaite que possible, justifie le recours à la méthode.

Deux cas, enfin, concernaient des déhiscences osseuses crâniennes et cranio-orbitaires où il convenait de mettre en place une prothèse substitutive. Certes, ce temps intermédiaire du modèle ne s'impose plus nécessairement aujourd'hui. Il fut précieux à cette époque (Figure 5).

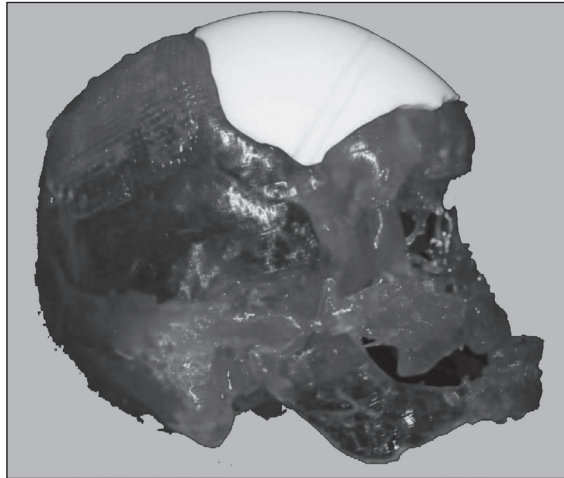


Figure 5. Prothèse fronto-pariétale en céramique modélisée en phase numérique : contrôle ultime pré-chirurgical sur le modèle stéréolithographique.

Discussion

À l'instar des autres équipes chirurgicales qui ont dans le champ craniofacial largement employé la modélisation tridimensionnelle (et il s'agit essentiellement du monde alémanique avec lequel nous avons collaboré au projet européen Phidias), il est commode de décliner les avantages et intérêts d'un outil paraclinique indispensable à parfaire la vision en tridimensionnel que nous avons du squelette craniofacial déstructuré : précision d'analyse de la déformation, simulation chirurgicale à partir d'une réplique du modèle unique (Figure 6), modélisation des endoprothèses, repérage de structures osseuses envahies par la tumeur [9] ou de structures anatomiques nobles à conserver (nerf alvéolaire), reconstruction par image en miroir et réalisation de prothèses substitutives sur mesure, fabrication de guide chirurgical ou aide à la conformation de segments osseux sont à mettre au crédit de la technique. L'implantologie s'en est inspirée.

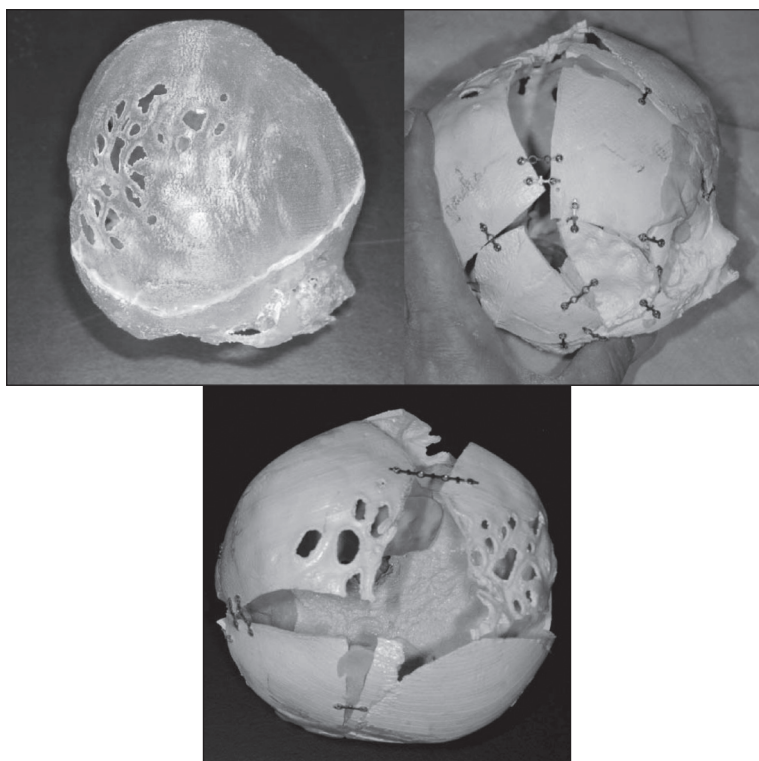


Figure 6. Simulation des ostéotomies pour craniosténose sur modèles stéréolithographiques dupliqués.

De ces vertus facilitatrices, le concept de prototypage stéréolithographique permet de gagner en qualité morphologique de reconstruction, avec en corollaire une amélioration du résultat fonctionnel et une diminution du temps chirurgical [10].

Le modèle stéréolithographique est également un outil pédagogique : répliqué à l'en-*vivo*, il permet la répétition *ex-vivo* d'actes chirurgicaux de découpes complexes du squelette. Montré au patient, il illustre la déformation et justifie à ses yeux la méthode de reconstruction proposée.

Dans la pratique clinique, il n'est cependant pas sans inconvénients. Coût non négligeable (960 Euros en moyenne dans notre série), délais d'obtention (plusieurs semaines) parfois non compatibles notamment en carcinologie primaire.

Le principe même de la méthode, la persistance de quelques artéfacts de lecture qui imposeraient dans l'idéal une relecture des images initiales, la discrimination relative des acquisitions, les ajustements nécessaires au lissage rendent la précision suffisante pour des épaisseurs osseuses habituelles, mais laissent quelques doutes quant à la réalité de quelques déhiscences de parois fines, orbitaires ou ethmoïdales. De plus, la solidarisation de la mandibule à la glène temporale oblige à une découpe parfois aléatoire. Le même inconvénient dans l'intercuspidation des dents nous a amenés [11], avec d'autres [4], à repositionner le modèle dentaire pris après empreintes sur la structure en résine issue du modèle stéréolithographique.

Ces modèles valent pour des structures indéformables, donc pour l'os. Rien n'interdit cependant de penser que sur la base d'acquisitions analogues l'on puisse matérialiser des parties molles. Mais quel intérêt, sauf à les restituer dans une substance ayant la même déformabilité que le tissu étudié.

Cette question de déformabilité ou non des formes à reconstruire illustre l'écueil auquel se trouve confronté le chirurgien reconstructeur, notamment en chirurgie carcinologique secondaire, après irradiation. Refaire par pièce prothétique ou osseuse, en miroir, une hémimandibule ou un hémimaxillaire réséqué ne vaut que si les tissus de recouvrement s'y prêtent. Dans la série rapportée, il a fallu à quatre reprises reconfigurer extemporanément l'endoprothèse initialement conformée. Et nous avons mémoire de néocondyles mandibulaires ayant, sous la pression exercée par des tissus irradiés, migré l'un dans la fosse temporale, l'autre vers la région mastoïdienne et ce en dépit de leur parfait positionnement primaire.

Conclusion

Faut-il penser que le prototypage rapide des pièces anatomiques dans le champ craniofacial, et plus particulièrement dans le domaine de la cancérologie ou de la malformation, doit être désormais d'usage étendu ? Faut-il qu'il s'inscrive dans la liste des équipements complémentaires devant faire l'objet d'un financement spécifique ? Nous en sommes convaincus, dès lors qu'une évaluation plus large en nombre, multicentrique, qu'une méta-analyse prospective puisse en être faite. C'est l'objet du STIC que nous venons de déposer et qui vient de recevoir un premier agrément.

En attendant, et sans rendre caduque cette étude, il conviendrait d'améliorer encore l'usage et la réalisation du prototype : en raccourcissant les délais de réalisation de manière à pouvoir les employer en reconstruction primaire, en développant l'usage dans la préconformation per-opératoire des substituts manquants, en imaginant d'autres emplois, notamment en navigation chirurgicale. Le prix de ces équipements devrait alors être largement compensé par la réduction des coûts (encore prohibitifs) de leur fabrication et par les bénéfices que pourront en tirer les malades.

Résumé

Initié par la volonté de matérialiser, au-delà des images virtuelles, les orbites détruites avant que de les reconstruire, le prototypage par stéréolithographie de modèles anatomiques a rejoint les préoccupations d'autres équipes médicales européennes et outre-Atlantique qui, comme nous, avaient initialement fait le choix de la conception assistée par ordinateur au moyen d'une machine trois axes et cinq axes et celles d'industriels souhaitant accélérer le passage obligé par des maquettes de pièces à usiner.

Accessoire utile, sinon indispensable à la préformation (au sens large du terme) des interventions reconstructrices et correctrices des grandes déformations, le modèle

stéréolithographique est employé depuis plus de 15 années dans notre Département de Chirurgie Maxillo-faciale à des fins strictement cliniques [1]. C'est l'étude rétrospective d'une série de cent modèles fabriqués entre 1990 et 2010 qui est ici proposée et tout particulièrement ceux usités en chirurgie carcinologique. Voir comment cet outil peut inférer sur les choix thérapeutiques, en préparer et guider leur réalisation, dépasser son simple rôle de représentation, mesurer les limites de la technique (coût, délai), mais aussi les développements possibles, constitue l'objet de ce travail.

Références

1. Devauchelle B. Troisième dimension et chirurgie plastique cranio-faciale. *Ann Chir Plast Esthet* 1995 ; 40 : 666-75.
2. Hermann GT, Liu HK. Display of three dimensional information in computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1997 ; 1 : 155-60.
3. Brix F, Lambrecht JT. Individuelle schädelmodellherstellung auf der grundlage computer-tomographischer informationen. *Fortschr Kiefer Gesicht Chir* 1987 ; 32 : 74-7.
4. Kärcher H. *Functional surgery of the head and neck*. Proceedings of the second international meeting on functional surgery of the head and neck. Graz, Austria, 1995 : 187-196 (abstract).
5. Bauchat JL, Devauchelle B, Wattelier A. Conception et fabrication assistées par ordinateur d'un prototype de cavité orbitaire. *Ann Chir Plast Esthet* 1995 ; 40 : 23-30.
6. Cohen A, Laviv A, Berman P, Nashef R, Abu-Tair. J.Mandibular reconstruction using stereolithographic 3-dimensional printing modeling technology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009 ; 108 : 661-6.
7. Guichard B. *Le crayon rouge*. Amiens : Thèse de médecine, 2011.
8. D'Hauthuille C, Taha F, Devauchelle B, Testelin S. Comparison of two computer-assisted surgery techniques to guide a mandibular distraction osteogenesis procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005 ; 34 : 197-201.
9. Kermer C, Lindner I, Friede A, Wagner A, Millesi W. Preoperative stereolithographic model planning for primary reconstruction in craniomaxillofacial trauma surgery. *J Cranio-Max Fac Surg* 1998 ; 26 : 136-9.
10. Albert S, Cristofari JP, Cox A, Bensimon JL, Guedon C, Barry B. Reconstruction mandibulaire par lambeau microanastomosé de fibula. Modélisation radiologique préopératoire par le logiciel Osirix. *Ann Chir Plast Esthet* 2009 ; 6 : 677-88.
11. Taha F, Testelin S, Deschepper B, Devauchelle B. Orthognathic surgery and stereolithographic models. A new technic of dental occlusion transfer. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2000 ; 101 : 72-3.



IV

Apport de l'imagerie en cours de traitement des cancers des VADS



La chirurgie carcinologique cranio-faciale assistée par ordinateur

Expérience du Centre Alexis Vautrin

Sophie CORTESE¹, Romina MASTRONICOLA¹, Pierre GANGLOFF¹,
Bérangère PHULPIN¹, Philippe HENROT², Gilles DOLIVET¹

¹Unité de chirurgie cervico-faciale, Département de chirurgie oncologique

²Service d'imagerie

Centre Alexis Vautrin, avenue de Bourgogne, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France

s.cortese@nancy.fnclcc.fr

« Navigation : action de conduire d'un point à un autre un véhicule maritime, aérien ou spatial et d'en déterminer la position à chaque instant ».

Dans le domaine chirurgical, la navigation est une technique informatique qui, à partir des images de scanner ou d'IRM, assiste le chirurgien dans la préparation et la réalisation de son acte chirurgical.

D'une part, elle permet de simuler une intervention en planifiant le trajet opératoire le plus approprié à une zone anatomique donnée. D'autre part, elle lui assure en temps réel, une précision du geste chirurgical en lui indiquant la position exacte de l'extrémité de l'instrument dans l'espace.

Initialement développés pour leurs applications en neurochirurgie, les systèmes de navigation suscitent très vite l'intérêt d'équipes chirurgicales oto-rhino-laryngologiques elles aussi confrontées au problème du repérage anatomique en per-opératoire [1, 2].

Matériel et patients

Principes techniques de la navigation per-opératoire

Pour fonctionner, il faut ; un système de localisation spatiale, une station informatique, une imagerie pré-opératoire adéquate (scanner, IRM) et de qualité. Les données morphologiques du patient sont ensuite traitées grâce à un logiciel pour être transférées vers la station du navigateur (Cd-rom).

Le logiciel offre la possibilité de réaliser des coupes selon les trois principaux axes anatomiques (axial, sagittal, coronal) à des niveaux variés. Les images produites sont des images reformatées, qui permettent au chirurgien de se repérer de façon très précise dans l'espace.

En pré-opératoire immédiat, une acquisition directe sur le patient permet de recalibrer les images acquises et de les mettre en correspondance avec la réalité (*matching*, Figure 1).

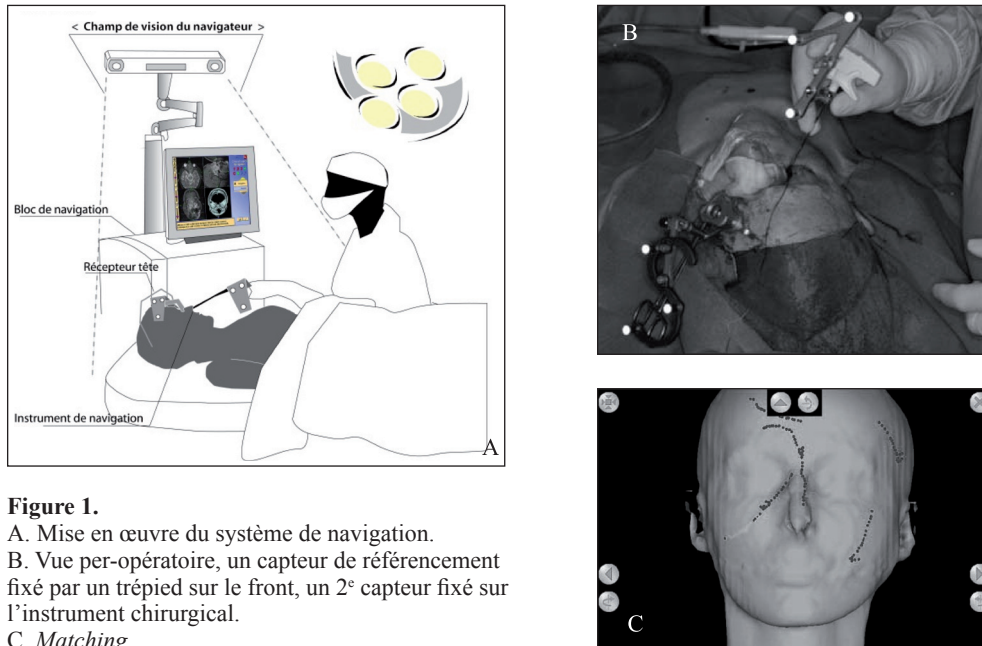


Figure 1.

- A. Mise en œuvre du système de navigation.
 B. Vue per-opératoire, un capteur de référencement fixé par un trépied sur le front, un 2^e capteur fixé sur l'instrument chirurgical.
 C. Matching.

Une référence réfléchissante est fixée d'une part sur la zone opératoire et d'autre part sur l'instrument chirurgical utilisé. Le capteur dit de référencement est fixé de manière stable sur le front par l'intermédiaire dans notre cas précis, d'un trépied vissé dans l'os frontal.

La reconnaissance du système est basée sur un système d'optique fonctionnant avec une caméra infrarouge grâce à une console intégrée à la fois émettrice et réceptrice par caméra stéréo. Le patient, la console et les instruments peuvent être mobiles durant la procédure pour peu que les capteurs de référencements restent fixes. Il est important de veiller à rester dans le champ de repérage des caméras tout au long de l'intervention. L'instrumentation au décours d'une navigation peut varier, un simple recalage est alors nécessaire, il s'agit d'indiquer à la machine les caractéristiques dimensionnelles de l'instrument.

Enfin, avant de débiter l'intervention chirurgicale il est essentiel de vérifier la cohérence des informations retournées par le système sur des repères simples et variés (racine du nez, pointe du nez, cantus) et ce selon les trois axes principaux. Il est conseillé d'effectuer ces vérifications de façon régulière tout au long de l'intervention.

Matériel utilisé pour notre étude : station Surgetic PRAXIM-medvision, Grenoble, France. Logiciel : CranialLogics PRAXIM-medvision, Grenoble, France.

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant 24 patients pris en charge au Centre Alexis Vautrin depuis 2007.

Les principaux buts de cette étude étaient de contrôler les capacités du système à déterminer des marges virtuelles et à repérer les structures à risque.

Résultats

Les indications de la navigation dans notre série clinique étaient :

- Aide au diagnostic histologique avec réalisation de biopsies guidées dans 6 cas.

- Exérèse carcinologique de la tumeur pour 16 patients. Les différentes localisations sont représentées (Figure 2).
- Lutte contre la douleur en situation palliative grâce à une radiofréquence guidée, pour 2 patients.

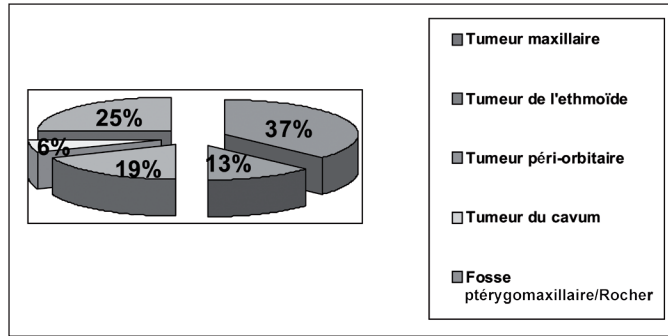


Figure 2. Localisations tumorales.

Parmi les 16 patients opérés, 8 étaient en situation de rattrapage et avaient déjà bénéficié d'une radiothérapie externe.

Sept patients sont à l'heure actuelle en rémission clinique, 4 en évolution métastatique sans signe de ré-évolution locale, 3 patients ont présenté une récurrence locale et 2 sont perdus de vue.

À chaque fois que la procédure a été utilisée à des fins diagnostiques, la biopsie a été contributive.

Nous n'avons eu aucune complication post-opératoire.

Discussion

La chirurgie assistée par ordinateur offre au chirurgien une aide précieuse sous forme de guidage lors de la réalisation de gestes dans des régions anatomiques complexes à haut risque fonctionnel [3-5]. Même si à l'heure actuelle elle n'a pas encore forcément sa place en chirurgie oncologique, elle ouvre néanmoins sur des perspectives nouvelles en offrant la possibilité d'envisager des exérèses chirurgicales dans des régions anatomiques réputées difficiles d'accès, voire inabordables. Pour 6 de nos patients, la navigation a permis d'obtenir le diagnostic histologique en guidant précisément le chirurgien lors de la biopsie sous contrôle de l'image. Ces patients avaient tous eu auparavant des biopsies itératives non contributives sous anesthésie générale.

Seize de nos patients ont bénéficié de cette procédure pour guider le chirurgien au moment de l'exérèse carcinologique. La répartition des différentes localisations (Figure 2) montre qu'il s'agissait essentiellement de tumeurs du maxillaire (37 %), de récurrences tumorales de la fosse ptérygomaxillaire et du rocher (25 %). À chaque fois, le chirurgien pouvait contrôler ses marges de résections tumorales par rapport aux structures anatomiques environnantes sous contrôle de l'image. Dans tous les cas, des recoupes extemporanées ont été réalisées et sont revenues négatives. Le système s'est avéré être très utile, en particulier pour déterminer les limites de résection en profondeur. Cas d'un patient présentant une récurrence locale intra-orbitaire d'un adénocarcinome des voies lacrymales (Figure 3) : dans ce cas précis, la navigation a permis au chirurgien de déterminer les marges de résection par rapport au nerf optique et à l'ethmoïde. La localisation des structures à risque étant plus fiable

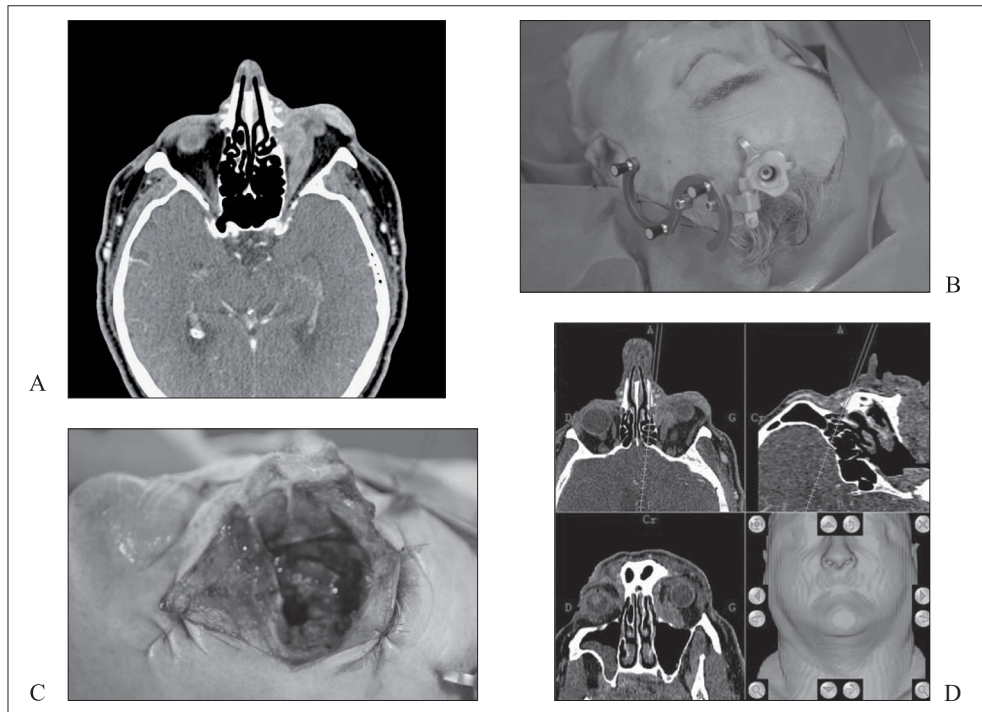


Figure 3. Récidive intra-orbitaire d'un adénocarcinome des voies lacrymales.

A. Scanner coupe axiale.

B, C. Vue per-opératoire.

D. Détermination des marges virtuelles par rapport à l'ethmoïde selon les trois axes principaux.

(nerf optique, carotide interne, méninges) le geste chirurgical est plus précis et les suites fonctionnelles améliorées.

L'autre intérêt, est de fournir au chirurgien une assistance lors de délabrements chirurgicaux importants qui occasionnent fréquemment une perte des repères spatiaux.

Nakumara *et al.* [6] ont mis en avant les avantages d'une telle procédure dans le cadre de résections tumorales larges avec en particulier la possibilité d'obtenir des marges saines.

Pour deux patients en situation palliative, nous avons combiné la navigation à la radiofréquence (RITA HF 1500X, Medical System, inc. Mountain View, CA, USA) (*Figure 4*). La finalité était d'améliorer les symptômes, en particulier la douleur [7].

Dans le premier cas, il s'agissait d'une jeune patiente présentant une récidive d'un synoviosarcome des espaces profonds de la face traité par une association radiothérapie et chimiothérapie et pour laquelle les douleurs étaient difficilement supportables. La bonne mise en place de la sonde de radiofréquence a été réalisée sous contrôle de la navigation par voie externe trans-faciale, après repérage chez cette patiente du trajet du nerf facial. La radiofréquence a permis très nettement d'améliorer la symptomatologie douloureuse.

Le deuxième patient présentait une volumineuse récidive d'un adénocarcinome ethmoïdal multi-opéré, irradié, comprimant les voies optiques. Nous avons réalisé une radiofréquence guidée selon le même principe, mais cette fois par voie endonasale. Nous avons pu observer une récupération partielle de la fonction visuelle ainsi qu'un effet antalgique. Plusieurs séances ont été nécessaires.

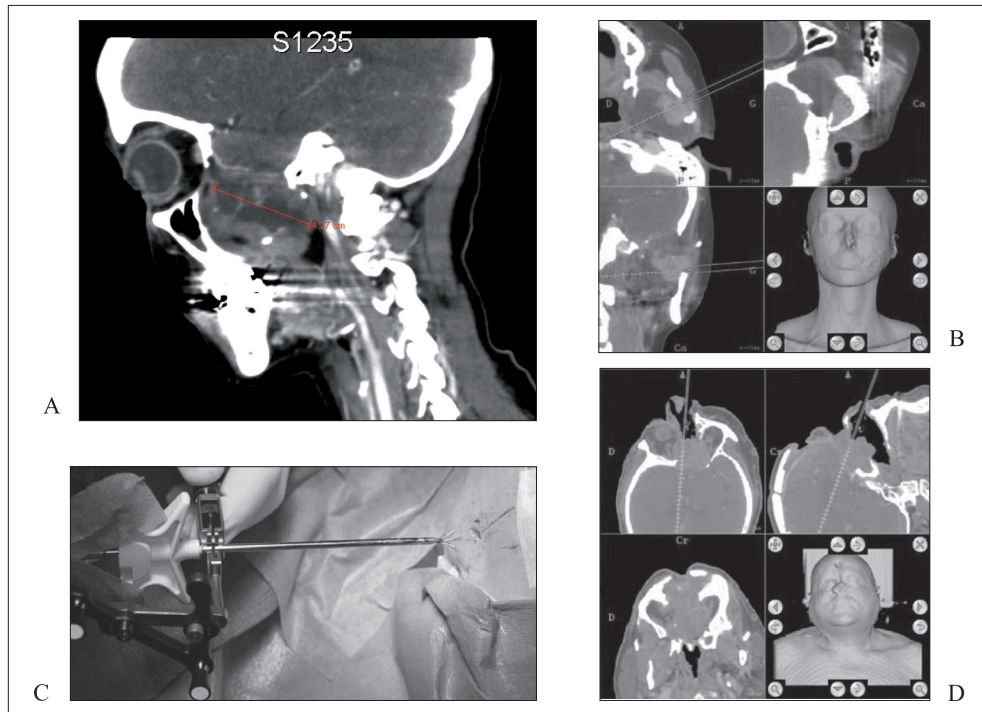


Figure 4. Combinaison de la navigation et de la radiofréquence.

A, B. Récidive d'un synoviosarcome des espaces profonds de la face.

C. Sonde de radiofréquence RITA déployée.

D. Radiofréquence pour une énième récurrence d'un adénocarcinome de l'ethmoïde comprimant les voies optiques.

Depuis leur apparition, les systèmes de navigation ont largement évolué. Ils offrent une bonne ergonomie. Le surcoût en temps d'installation du système est d'environ 15 minutes, mais permet très probablement d'en gagner au moins autant. La précision du navigateur de l'ordre de 1 à 2 mm apparaît stable dans le temps [8-10].

Conclusion

Même si à l'heure actuelle l'utilisation des systèmes de navigation en chirurgie oncologique ne sont pas de pratique courante, notre expérience montre tout son intérêt, en particulier pour déterminer en per-opératoire des marges virtuelles et contrôler ainsi la qualité de la résection tumorale effectuée.

L'autre avantage non négligeable de cette technique est de pouvoir la veille l'acte opératoire, planifier son intervention, prévoir les difficultés éventuelles, optimiser, voire simuler l'acte chirurgical.

Dans ce contexte, nous pouvons imaginer d'autres champs d'applications tels que la curiethérapie guidée, mais aussi ou encore la PDT guidée.

Résumé

La chirurgie assistée par ordinateur a pour but d'offrir à l'opérateur une assistance sous forme de guidage dont le but est d'améliorer la précision et la qualité du geste. Dans le domaine de la chirurgie oncologique, elle offre la possibilité de déterminer des marges virtuelles et de localiser les structures à risque lors d'exérèses carcinologiques dans des régions réputées difficiles d'accès. 24 patients, tous pris en charge au Centre Alexis Vautrin, ont bénéficié de cette procédure dans plusieurs situations ; réalisation de biopsies profondes dans des régions peu accessibles pour 6 patients, assistance du chirurgien au moment de l'exérèse carcinologique pour 16 patients et, enfin, réalisation d'une radiofréquence guidée à visée antalgique dans deux cas.

Nous n'avons rencontré aucun problème avec le système et confirmons sa capacité à déterminer des marges virtuelles et à repérer des structures à risques avec fiabilité.

Références

1. Luebbers HT, Messmer P, Obwegeser JA, Zwahlen RA, Kikinis R, Graetz KW, Matthews F. Comparison of different registration methods for surgical navigation in cranio-maxillofacial surgery. *J Craniomaxillofac Surg* 2008 ; 36 : 109-16.
2. Fuller SC, Strong EB. Computer applications in facial plastic and reconstructive surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 15 : 233-7.
3. Casap N, Wexler A, Eliashar R. Computerized navigation for surgery of the lower jaw : comparison of 2 navigation systems. *J Oral Maxillofac Surg* 2008 ; 66 : 1467-75.
4. Lombard B. Chirurgie ORL assistée par ordinateur. *EMC (Elsevier, Paris) Techniques chirurgicales tête et cou* 2006 ; 46-545.
5. Schramm A, Suarez-Cunqueiro MM, Barth EL, Essig H, Bormann KH, Kokemueller H, Rucker M, Gellrich NC. Computer-assisted navigation in craniomaxillofacial tumors. *J Craniofac Surg* 2008 ; 19 : 1067-74.
6. Nakamura M, Stover T, Rodt T, Majdani O, Lorenz M, Lenarz T, Krauss JK. Neuronavigational guidance in craniofacial approaches for large (para)nasal tumors involving the anterior skull base and upper clival lesions. *Eur J Surg Oncol* 2009 ; 35 : 666-72.
7. Sanou R, Bazin C, Krakowski I, Boccaccini H, Mathias J, Beot S, Marchal F, Regent D. Radiofrequency ablation for palliation of soft tissue tumor pain. *J Radiol* 2010 ; 91 : 281-6.
8. Caversaccio M, Freysinger W. Computer assistance for intraoperative navigation in ENT surgery. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2003 ; 12 : 36-51.
9. Stieve M, Schwab B, Haupt C, Bisdas S, Heermann R, Lenarz T. Intraoperative computed tomography in otorhinolaryngology. *Acta Otolaryngol* 2006 ; 126 : 82-7.
10. Strong EB, Rafii A, Holweg-Majert B, Fuller SC, Metzger MC. Comparison of 3 optical navigation systems for computer-aided maxillofacial surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008 ; 134 : 1080-4.

Utilisation de l'imagerie optique peropératoire pour l'amélioration de la chirurgie tumorale dans un modèle animal de micro-métastases *in vivo*

Christian Adrien RIGHINI¹⁻²⁻³, Émile REYT¹⁻², Michelle KERAMIDAS³,
Véronique JOSSERAND³, Claire FAURE⁴, Jean-Luc COLL³

¹Clinique Universitaire d'ORL, Pôle TCCR-CHU de Grenoble, 1 avenue des Maquis du Grésivaudan,
38043 Grenoble Cedex 09, France

CRighini@chu-grenoble.fr

²Université de médecine Joseph Fourier-Grenoble I, Grenoble, France

³Unité Inserm UJF/U823, Centre de recherche Albert Bonniot, Grenoble, France

⁴Laboratoire d'anatomopathologie, Pôle Biologie, CHU de Grenoble, France

La chirurgie reste le traitement de référence pour la majorité des cancers. La qualité de l'exérèse tumorale est liée à la localisation et au stade tumoral. Qualité d'exérèse tumorale et survie des patients sont étroitement liées. Dans la majorité des cas, le chirurgien doit se fier à sa vision et à la palpation des tissus pour réaliser l'exérèse des tissus pathologiques avec une marge d'exérèse optimale. La détection de petits îlots tumoraux reste toutefois très difficile, voire impossible. Pour pallier cette difficulté, des équipes de recherche ont mis au point des molécules fluorescentes pouvant être injectées par voie veineuse ; ces molécules se fixent spécifiquement sur les cellules tumorales. L'association à un système d'imagerie détectant la fluorescence en peropératoire semble très prometteuse pour améliorer la qualité de l'exérèse tumorale [1]. Pour l'instant l'utilisation de ces molécules n'est possible que chez l'animal.

Nous avons mis au point un peptide couplé à un traceur fluorescent qui, associé à un système de détection per-opératoire, améliore l'efficacité de la chirurgie. L'association peptide-traceur est le RAFT-c(RGDfk)₄-Alexa 700 (RAFT-RGD : Anglioney® ; Fluoptics, Grenoble, France) (*Figure 1A*) ; l'Alexa 700 est un fluorochrome qui, lorsqu'il est excité par une source de lumière (laser) située dans l'infrarouge, restitue une lumière avec une longueur d'onde légèrement supérieure qui peut être captée par une caméra (*Figure 1B*). L'ensemble peptide-fluorochrome se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha v \beta 3$. Cette protéine trans-membranaire est fortement exprimée au niveau des cellules endothéliales de la néo-vascularisation tumorale et d'un faible pourcentage de cellules tumorales de nombreuses tumeurs : poumon, cerveau, mélanome, sein [2-4]. Au sein de l'unité Inserm UJF/U823, en collaboration avec le service d'anatomopathologie du CHU de Grenoble, nous avons pu démontrer la présence de cette intégrine au sein de carcinomes malpighiens invasifs des voies aéro-digestives supérieures

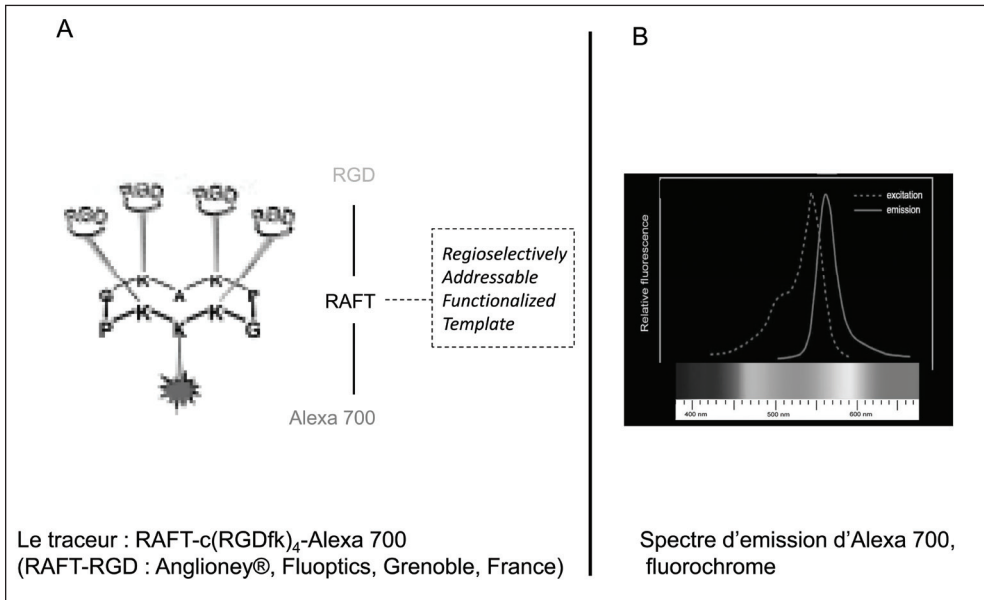


Figure 1. Composantes du traceur RAFT-c(RGDfk)₄-Alexa 700.

A. Peptide RAFT (*Regioselectively Addressable Functionalized Template*) avec une double polarité : la zone d'encrage, RGD, groupement d'acides aminés (Arginine, Glycine, Aspartate) et le fluochrome Alexa 700.

B. Spectre d'émission d'Alexa 700 dans les infra-rouge.

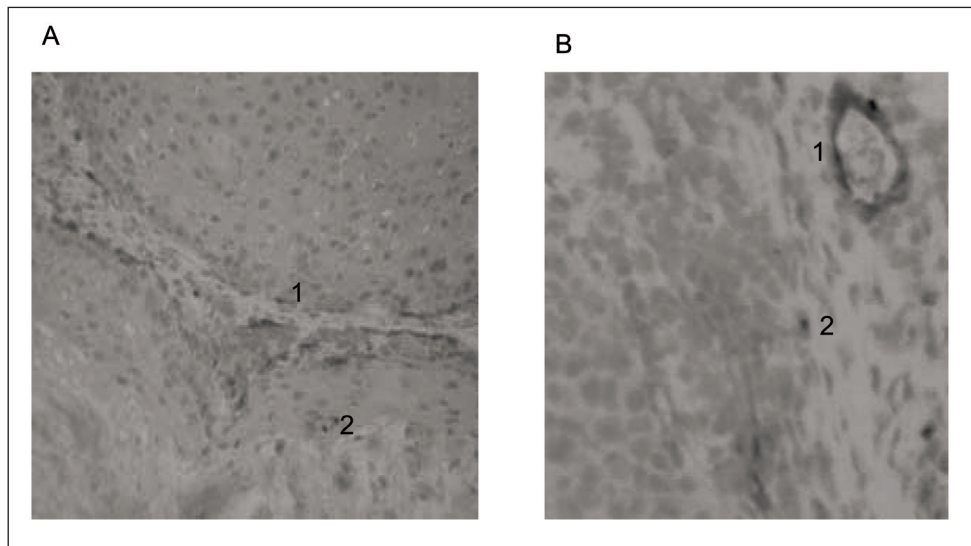


Figure 2. Étude immuno-histochimique de l'intégrine alpha-v-bêta3. Marquage avec anticorps monoclonal Anti-ERCC1-Ab2/Chemicon®. A. Grossissement x 40. B. Grossissement x 100. 1. Marquage des cellules endothéliales des vaisseaux tumoraux. 2. Marquage d'une cellule tumorale.

(VADS) grâce à l'utilisation d'un anticorps monoclonal spécifique de cette intégrine (Anti-ERCC1-Ab2 / Chemicon®) ; dans tous les cas les vaisseaux tumoraux étaient marqués et 20 % des cellules l'étaient également (résultats non publiés) (Figure 2). Ces résultats nous permettent d'envisager l'utilisation de la molécule chez les patients atteints d'un cancer mal-pighien des VADS. Le système de détection per-opératoire Fluobeam® (Fluoptics) est une sonde de détection de fluorescence 2D, portable. Ce système repose sur la détection optique bidimensionnelle de la réflexion de fluorescence. Cette technique d'imagerie non invasive permet de travailler en temps réel avec une excellente résolution spatiale (nanomètre > millimètre) et une grande sensibilité (femtomole > picomole) en explorant les tissus situés en surface mais également en profondeur [5]. Les fluochromes injectés émettent, lorsqu'ils sont excités par un laser, un signal situé dans l'infrarouge (650-900 nm) dont la capture peut être perturbée par l'épaisseur des tissus biologiques [6]. La sonde que nous utilisons permet de minimiser ce défaut technique grâce à une modification de la source laser et du système de détection optique ; elle est également utilisable en environnement de lumière blanche et donc dans des conditions de bloc opératoire. Les images obtenues sont recueillies sur un écran et permet au chirurgien d'opérer en temps réel (Figure 3).

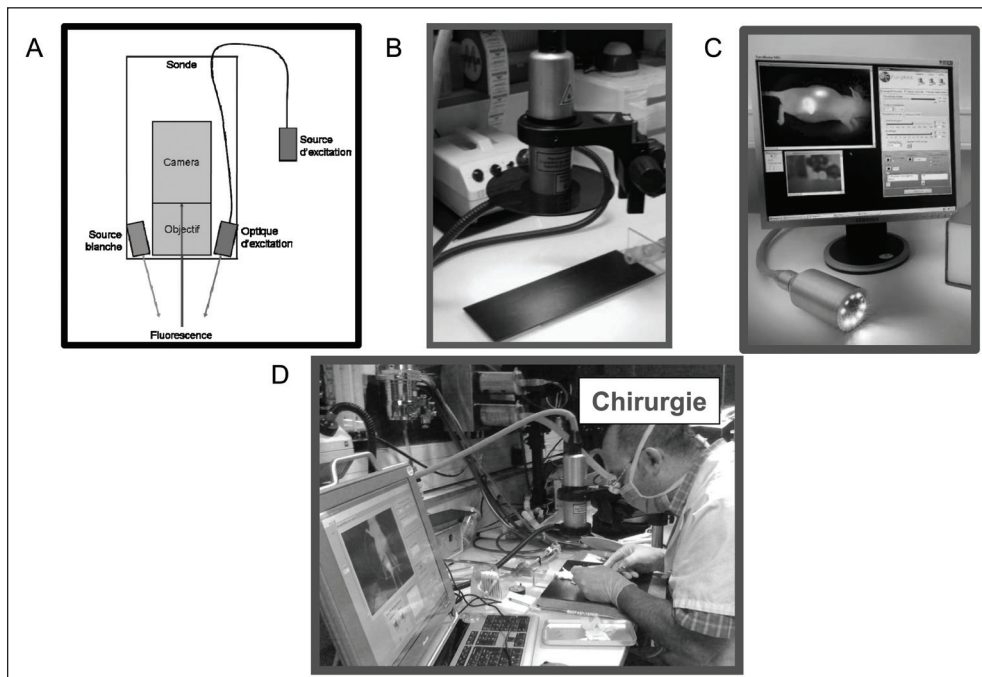


Figure 3. La sonde fluobeam.

A. Constitution de la sonde.

B. Sonde de première génération.

C. Sonde de seconde génération.

D. Utilisation de la sonde en temps réel lors de la chirurgie réalisée en lumière blanche avec contrôle des images sur écran.

Grâce à ce système, nous avons déjà montré chez le petit animal l'amélioration significative de la qualité de l'exérèse de tumeurs primitives (la plus petite tumeur détectable et

extirpable ne comportant que 240 cellules) tout en diminuant le temps opératoire par deux [7]. L'objectif de cette étude était d'évaluer ce que le système traceur-sonde pouvait apporter dans l'exérèse des métastases et l'impact que cela pouvait avoir sur la survie des animaux. Pour cela, nous avons mis au point un modèle animal qui développe des micro-métastases suite à l'implantation d'une tumeur primaire.

Matériel et méthodes

Cette étude a été menée selon les recommandations de l'expérimentation animale (Institut National de la Santé Publique, n° 86-23, version révisée 1985) et approuvée par le comité d'éthique de la protection animale de la région Rhône-Alpes (4/02/10-n° 12).

La lignée cellulaire utilisée était la lignée TSA-pGL3. Il s'agit d'une lignée cellulaire dérivée de la lignée originale TS/Apc, lignée stable d'adénocarcinome mammaire de souris, transfectée avec le gène rapporteur *pGL3* (Promega, Charbonnières, France).

Les souris étaient toutes des souris femelle *nude* (*athymic Swiss nude mice*, le Genest-Isle, France), élevée en atmosphère confinée à l'abris de tout germe pathogène.

Une laparotomie sous-costale gauche était réalisée et le rein gauche extériorisé. Les cellules étaient injectées sous la capsule rénale (15 000 cellules dans 20 µl de PBS), grâce à une seringue Amilton en ayant fait préalablement une micro-puncture au niveau de la capsule rénale à l'aide de la pointe d'une lame de bistouri n° 11.

La croissance tumorale était suivie par imagerie toutes les 48 heures grâce à une injection intra-péritonéale de Luciférine (150 mg/kg), 5 minutes avant l'imagerie en bioluminescence selon la technique déjà décrite [8]. Sept jours après l'implantation, le rein était enlevé en réalisant la même voie d'abord après résection de la cicatrice précédente. Le développement des métastases intra-abdominales était suivi par imagerie en bioluminescence (*Figure 4A*). Six jours plus tard (J+13), 10 nmol de traceur RAFT-c(RGDfk)₂-Alexa 700 était injecté en intraveineuse avec contrôle par imagerie en autofluorescence (*Figure 4B*). Le lendemain (J+14), les micro-métastases étaient excisées, sous anesthésie générale grâce à la sonde Fluobeam[®], en réalisant une laparotomie médiane. Tous les jours, les souris étaient pesées et leur comportement (jeux, alimentation, agressivité) observé. Lorsque la perte de poids était supérieure à 10 % du poids initial et/ou que la souris ne s'alimentait plus ou lorsque l'animal était prostré ou agressif, il était sacrifié.

La survie a été calculée dans une population d'animaux opérés 2 fois avec exérèse de la tumeur primitive, puis des métastases (groupe I). La survie dans ce groupe d'animaux a été comparée à deux autres groupes : 1) animaux opérés 1 fois avec exérèse de la tumeur primitive seule, (groupe II) ; 2) animaux non opérés, groupe III.

Résultats

Chaque sous-groupe comportait 4 souris. Dans le groupe III, les micro-métastases sont apparues à J+14 et ont augmenté en nombre et en volume de façon exponentielle avec comme corolaire une dégradation physique des souris telle qu'elles ont dû être sacrifiées, en moyenne, au 20^e jour. Dans le groupe II, la croissance des métastases a été moindre et a imposé un sacrifice des animaux, en moyenne, au 25^e jour. Dans le groupe I, la survie moyenne des animaux a été de 40 jours, significativement supérieure aux groupes II, et III. La survie dans le groupe I a été, en moyenne, doublée par rapport au groupe III (*Figure 5*).

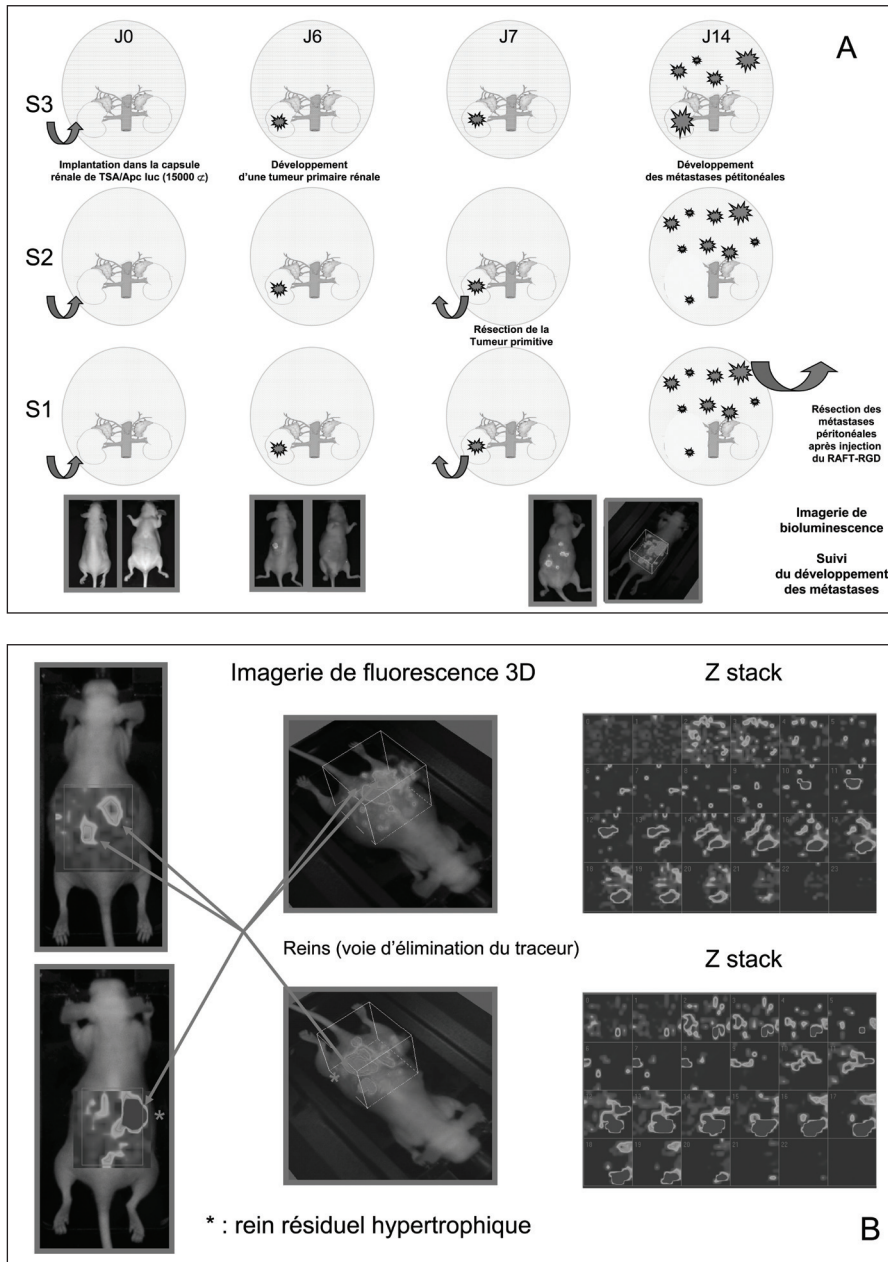


Figure 4. Suivi du développement de la tumeur primaire et des métastases grâce à l'imagerie par bioluminescence et fluorescence.

A. Injection des cellules sous la capsule rénale avec suivi par imagerie en bioluminescence avant exérèse des métastases péritonéales. S1 = groupe I ; S2 = groupe II ; S3 = groupes III.

B. Contrôle de la présence de métastases intra-péritonéales après injection du traceur (imagerie en fluorescence). T-Zack : décomposition multiplanaires des images obtenues en reconstruction 3D.

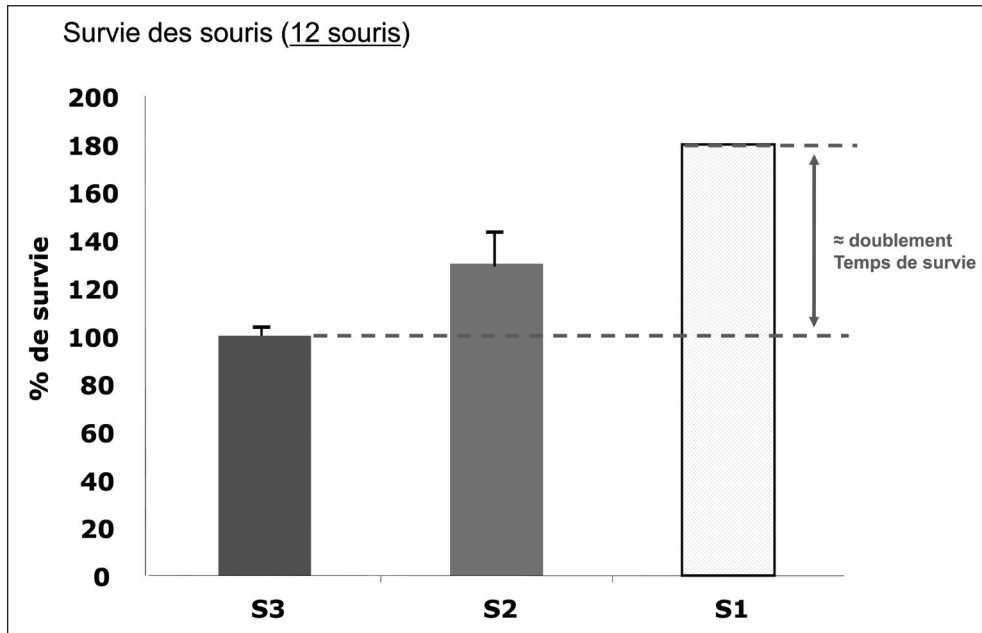


Figure 5. Survie des différents groupes de souris.

Discussion-conclusion

Nous avons développé un modèle animal original pour étudier l'apparition et le développement de micrométastases après implantation et exérèse d'une tumeur primaire. L'imagerie en bioluminescence permet un suivi longitudinal du développement tumoral et métastatique. L'utilisation du traceur (RAFT-c(RGDfk)₄-Alexa 700) couplé à la sonde de détection 2D de fluorescence (Fluobeam®) permet la détection de micrométastases, leur exérèse, avec comme corolaire une augmentation significative de la survie des animaux opérés. Cette sonde a comme avantage déterminant de pouvoir être utilisée avec un éclairage par une source de lumière blanche, ce qui permet d'envisager son utilisation dans des conditions de bloc opératoire.

Avant de pouvoir envisager l'application de cette technique chez l'humain dans le cadre d'une étude pilote, la technique devra être validée chez les gros animaux (chat, chien), ce qui est en cours de réalisation en collaboration avec l'école vétérinaire de Lyon. Les études pharmacologiques du traceur (pharmacocinétique, biodisponibilité, toxicité) devront également être validées ; cette étude est sur le point d'être finalisée en collaboration avec l'Université Joseph Fourier-Grenoble I.

Dans un premier temps, nous envisageons d'utiliser cette technique pour l'exérèse chirurgicale des tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx en traitant la tumeur primitive et les aires ganglionnaires. Pour cela, il est nécessaire de faire évoluer la sonde de détection en la miniaturisant, ce qui impose des aménagements techniques comme indiqué dans la Figure 6A. La sonde a été miniaturisée et mesurée, dans sa version la plus aboutie, 250 mm de long pour un diamètre de 30 mm. Les rendements physiques (détection et qualité d'image) de cette sonde sont en cours d'optimisation et nécessitent de faire des choix de matériel optique dont il ne nous est pas possible de faire état dans cet article (obligation de confidentialité). Dans un premier temps, elle devrait pouvoir être utilisée fixée à un bras articulé, relié au

système informatique avec deux écrans, un pour l'opérateur et un autre pour un technicien qui aura en charge d'optimiser en temps réel le rendu des images obtenues (Figure 6B). À terme, la présence d'un technicien ne sera plus nécessaire.

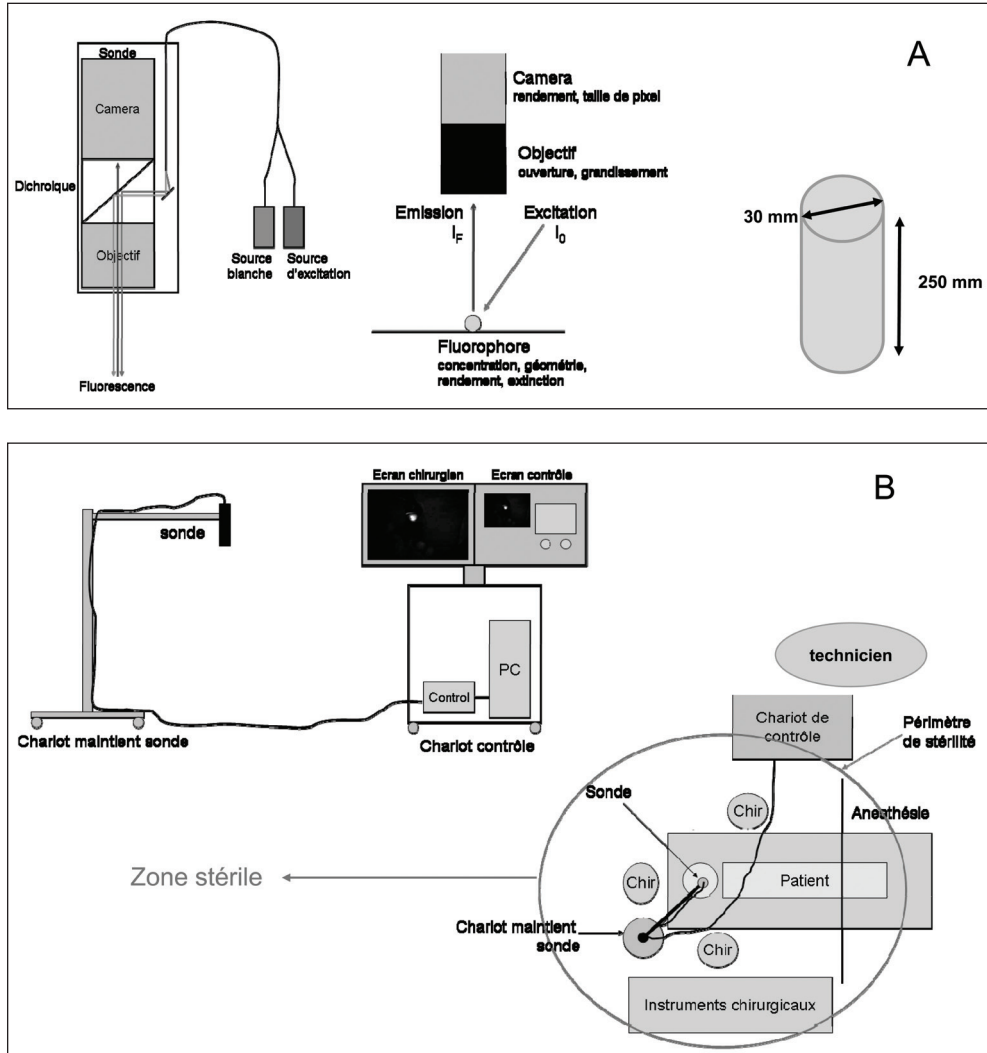


Figure 6.

A. Modifications techniques de la sonde dans un but de miniaturisation.

B. Utilisation envisagée en situation clinique dans le cadre d'une étude pilote au CHU de Grenoble.

Résumé

Introduction : La chirurgie reste le traitement de référence pour la majorité des cancers. La qualité de l'exérèse tumorale et des métastases ganglionnaires influent sur la survie. Nous avons développé un traceur fluorescent couplé à un système de détection per-opératoire pour améliorer l'efficacité de la chirurgie qui se lie spécifiquement à l'intégrine $\alpha v\beta 3$, fortement exprimé au cours de l'angiogenèse des tumeurs. Le système de détection per-opératoire est une sonde de détection de fluorescence 2D, portable, utilisable en environnement de lumière blanche et donc dans des conditions de bloc opératoire. Nous avons déjà montré chez le petit animal, l'amélioration significative de la qualité de l'exérèse de tumeurs primitives (TP) grâce à ce système. L'objectif de cette étude était d'évaluer ce qu'il apporte dans l'exérèse des métastases et l'impact sur la survie.

Matériel et méthodes : Des cellules tumorales luciférase positives étaient injectées sous la capsule rénale d'un rein de souris *nude*, la croissance tumorale étant suivie par imagerie en bioluminescence. 7 jours après l'implantation, le rein était enlevé et le développement des métastases intra-abdominales était suivi par imagerie de bioluminescence. 7 jours plus tard (J+14) et après injection intra-veineuse du traceur, les micro-métastases étaient excisées grâce à la sonde. La survie était calculée dans une population d'animaux opérés 2 fois (exérèse de la TP, puis des métastases, groupe I), *versus* : 1) des animaux opérés 1 fois (exérèse de la TP seule, groupe II) ; 2) des animaux non opérés, groupe III.

Résultats : Dans le groupe III, les micro-métastases apparaissent à J+14 et augmentent de façon exponentielle avec comme corollaire une dégradation physique des souris telle qu'elles doivent être sacrifiées, en moyenne, au 20^e jour. Dans le groupe II, la croissance des métastases est moindre et impose un sacrifice des animaux, en moyenne, au 25^e jour. Dans le groupe I, la survie moyenne des animaux est de 40 jours, significativement supérieure aux groupes II, et III.

Conclusion : L'utilisation du système augmente la qualité de résection des métastases avec comme corollaire une amélioration significative de la survie des animaux. Ce modèle constitue une base au développement de cette technique chez les gros animaux (chat, chien) et une étude pré clinique chez l'humain. Pour l'étude chez l'homme, une étude de toxicité du traceur est nécessaire. Elle est en cours.

Summary

Use of optical-guided surgery to improve the quality of tumour surgery in an animal model which develops micro metastases *in vivo*

Objectives : The surgery represents the most important treatment for the majority of cancers. The quality of tumour resection and metastases affect the patient survey. We developed a fluorescent tracer associated with per operative detection system to improve the quality of the surgery. The tracer binds specifically to the integrin $\alpha v\beta 3$, a receptor overexpressed in angiogenesis and many tumours. The system of per operative detection is a portable 2D fluorescent imager probe working under white light conditions and usable during surgery. We have made the demonstration in a small animal model that the quality of the tumour resection was up graded with this system. The aim of the present study is to evaluate the survey after removing the metastases.

Methods : Luciferase positive tumour cells were injected in the kidney capsule of nude mice and the growth of the tumour was observed with bioluminescence imaging. 7 days later the tumour of the kidney was removed. The metastases development after excision was followed by *in vivo* bioluminescence imaging. 7 days later (J+14), after injection of the tracer, the metastases excision followed in presence of the imager probe. The survey was determined in an animal population operated twice (excision of the TP, then metas-

tases, group I), compared to : 1) animals operated one time (excision of the TP only, group II) ; 2) non operated animals, group III.

Results : Among the group III, the micro-metastases appear about 14 days later and increase rapidly with a rapid physical alteration of the animals imposing to kill them about 20 days. Among the group II, the metastases increase lower and impose to kill animals about 25 days. Among the group I, the median survey is 40 days, significantly superior compared to the group II and III.

Conclusions : Our system improves the quality of the metastases resection which improves significantly the animal survey. It constitutes the base to develop this system using bigger animals (cat, dog) and a prior study for application among human population. For human application, a study of the tracer toxicity is necessary. It is running on.

Références

1. Gutowski M, Carcenac M, Pourquier D, Larroque C, Saint-Aubert B, Rouanet P, *et al.* Intraoperative immuophotodetection for radical resection of cancers : evaluation in an experimental model. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 1142-8.
2. Chen X, Sievers E, Hou Y, Park R, Tohme M, Bart R, *et al.* Integrin alphav beta 3-targeted imaging of lung cancer. *Neoplasia* 2005 ; 7 : 271-9.
3. Gehlsen KR, Davis GE, Sriramamo P. Integrin expression in human melanoma cells with differing invasive and metastatic properties. *Clin Exp Metastasis* 1992 ; 10 : 111-20.
4. Rolli M, Fransvea E, Pilch J, Saven A, Felding-Habormann B. Activated integrin alphavbeta 3 cooperates with metalloproteinase MMP-9 in regulating migration of metastatic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 9482-7.
5. Jumar S, Richards-Kortum R. Optical molecular imaging agents for cancer diagnostics and therapeutics. *Nanomed* 2006 ; 1 : 23-30.
6. Ntziachristos V, Ripoll J, Wang LV, Weissleder R. Looking and listening to light : the evolution of whole-body photonic imaging. *Nat Biotechnol* 2005 ; 23 : 313-20.
7. Kerasidas M, Jossierand V, Righini CA, Wenk C, Faure C, Coll JL. Intraoperative near-infrared image-guided surgery for peritoneal carcinomatosis in a preclinical experimental model. *Br J Surg* 2010 ; 97 : 737-43.
8. Jin ZH, Jossierand V, Razkin J, Garanger E, Boturny D, Favrot MC, *et al.* Non invasive optical of ovarian metastases using Cy5-labeled RAFT-c (-RGDfk)₄. *Mol Imaging* 2006 ; 5 : 188-97.



Apports de la lymphoscintigraphie pour la détection des micrométastases ganglionnaires dans les carcinomes de la cavité buccale et de l'oropharynx cT1T2N0

Renaud GARREL¹, Delphine DE VERBIZIER², César CARTIER¹, Marc MAKEIEFF¹,
Vincent BURCIA¹, Valérie COSTES³, Sébastien ARNAUD¹, Louis CRAMPETTE¹,
Bernard GUERRIER¹

¹Département ORL et Carcinologie cervico-faciale

²Service Médecine Nucléaire

³Service d'anatomopathologie, CHU de Montpellier, 80 avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier
Cedex 5, France

r.garrel@chu-montpellier.fr

La recherche de métastases ganglionnaires cervicales est un enjeu majeur de la prise en charge des patients atteints de cancers des voies aéro-digestives supérieures classés cliniquement cN0. Il s'agit en effet du facteur de pronostic le plus important.

Le bilan pré-opératoire en imagerie échoue dans la détection des métastases ganglionnaires dans 30 % à 40 % des cas. Le curage cervical systématique avec analyse anatomopathologique de routine reste à l'heure actuelle le *gold standard* qui permet d'établir le stade pN, stade qui conditionnera ensuite la décision quant à la thérapeutique adjuvante ou sur la participation à des études cliniques.

Cette approche méconnaît le diagnostic de métastase ganglionnaire, puisque dans les séries publiées, il existe un taux de 10 % à 15 % de récurrence ganglionnaire cervicale chez les patients pourtant classés pN0. Ainsi la question de l'amélioration de diagnostic de l'atteinte ganglionnaire chez les patients classés cN0 se pose-t-elle. Quel peut-être l'apport de la lymphoscintigraphie et de la technique des ganglions sentinelles dans cette indication. Nous avons publié récemment un article à propos l'amélioration du *staging* ganglionnaire grâce à l'analyse approfondie en anatomopathologie des ganglions sentinelles dans les cancers T1-T2 10 de la cavité buccale et de l'oropharynx. Nous présentons ici les grandes lignes des résultats. Le but de l'étude était : 1) d'évaluer le taux d'amélioration du *staging* par la pratique de différents niveaux de coupe sur les ganglions sentinelles, 2) d'évaluer la différence de *staging* pour un patient entre la méthode classique curage systématique et analyse de routine *versus* ganglions sentinelles avec analyse anatomopathologique approfondie et 3) d'apprécier la valeur pronostique des micrométastases occultes.

Patients et méthode

Ont été inclus dans l'étude, 53 patients consécutifs traités de 2003 à 2006. Il s'agissait de 46 % de T1 et 54 % de T2. Il y avait trois cas d'échec de procédure.

Tous les patients ont bénéficié de la recherche de ganglions sentinelles puis d'un évidement cervical fonctionnel intéressant les niveaux I à IV.

Concernant l'analyse des ganglions, tous les ganglions prélevés lors du curage cervical ainsi que les ganglions sentinelles ont été analysés en technique de routine avec une section tous les 2 mm et une coloration en hématoxyne-éosine (HES). Les ganglions sentinelles ont été analysés également en extemporanée comprenant un seul niveau de coupe puis tous les 2 mm comme les ganglions du curage puis en coupes semi-sérialées de 5 µm tous les 250 µm avec coloration par pancytopkératine. Le degré d'invasion ganglionnaire a été classé en micrométastases pour une taille tissu tumoral de plus de 200 µm, macrométastase pour des lésions de plus de 2 mm et cellules tumorales isolées pour des lésions de moins de 200 µm.

Résultats

L'analyse des ganglions sentinelles a montré qu'un seul niveau de coupes permettait de diagnostiquer cinq macrométastases, la réalisation de coupes tous les 2 mm permettait de diagnostiquer 2 micrométastases et 2 macrométastases supplémentaires. La réalisation des coupes semi-sérialées avec IHC a permis le diagnostic de 14 ganglions porteurs de cellules tumorales isolées, 13 micrométastases supplémentaire et deux macrométastases supplémentaire (Figure 1).

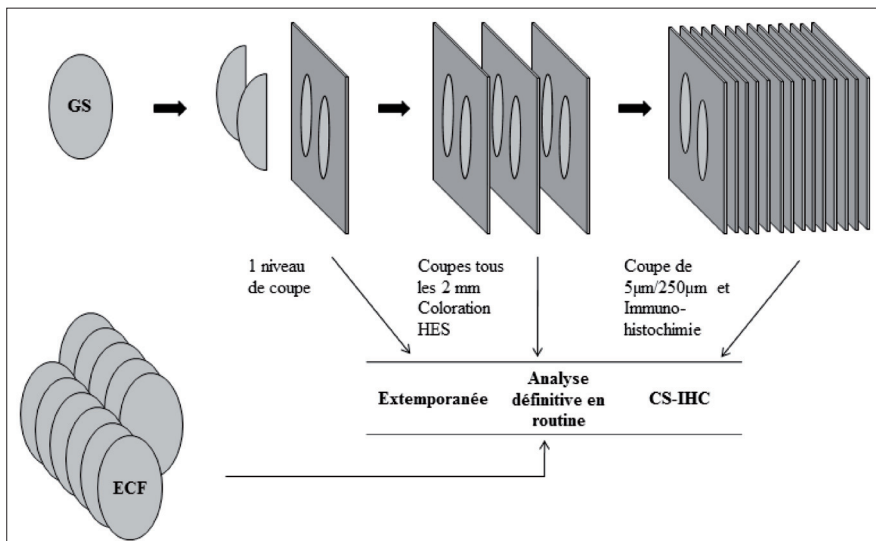


Figure 1. Analyse des ganglions sentinelle (GS) selon trois étapes, et analyse des ganglions issus de l'évidement cervical fonctionnel (ECF).

La sensibilité de l'extemporanée est donc que de 20,8 %, celle de l'analyse de routine de 37,5 % et celle de l'analyse en coupes sérialées avec IHC de 100 %. Concernant la comparaison entre les deux méthodes de *staging* pour un même patient. La technique de routine montre 9 patients faux négatifs (Tableau I).

Tableau I. Comparaison des 2 méthodes de *staging* : *staging* en routine basé sur ECF + GS analysés en technique de routine *versus* *ustrastaging* basé sur le GS analysés en CS-IHC.

| | pN+ | pN0 | Total |
|-------|----------|-----------|------------|
| pGS+ | 9 (18 %) | 9 (18 %) | 18 (36 %) |
| pGS0 | 0 | 32 (64 %) | 32 (64 %) |
| Total | 9 (18 %) | 37 (74 %) | 50 (100 %) |

Un *upstaging* est noté pour 30 % des patients (Tableaux I et II).

Tableau II. Reclassement des patients par l'*ultrastaging*, soit un total de 15 patients sur 50 = 30 %.

| Mode de reclassement | | | Nombre de patients |
|----------------------|---|----------|--------------------|
| pN0 | → | pN(GS)1 | 4 |
| pN0 | → | pN(GS)2b | 5 |
| pN1 | → | pN(GS)2b | 6 |

Concernant la valeur pronostique de la présence de micrométastases occultes chez les patients reclassés, les suites oncologiques avec recul médian de 31 mois ont montré deux cas de récurrence cervicale correspondant à deux patients reclassés pN0 puis pGS+. Ces deux patients sont décédés de l'évolution ganglionnaire cervicale avec métastases pulmonaire. Il n'y a pas eu d'autre cas de rechute cervicale. Il y a eu trois cas de récurrence tumorale et 7 cas de deuxième cancer [1-21].

Discussion

La lymphoscintigraphie, technique de repérage et l'analyse approfondie des ganglions sentinelles a permis une amélioration du stade d'invasion des patients cN0 dans les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. Cette technique permet d'identifier les cellules tumorales isolées, les micrométastases et certaines macrométastases [1-21].

L'invasion ganglionnaire débutante semble avoir une valeur pronostique puisque les deux patients décédés faisaient partie des patients reclassés pN0-pGS+ et ce malgré un évidement cervical complet. « Tous les patients pN0 sont pas pN0 » et sont porteurs dans un pourcentage avoisinant les 10 % de micro et de macrométastases. L'analyse de routine manque le diagnostic d'atteinte ganglionnaire minimale. Il faut donc prêter une attention toute particulière notamment dans la lecture des articles scientifiques ou dans la décision thérapeutique pour des patients étiquetés « pN0 ».

Il existe une nécessité d'études prospectives à grande échelle pour préciser la valeur pronostique de ce type d'atteinte ganglionnaire débutante. Dans un second temps, il sera possible d'évaluer l'intérêt thérapeutique de traitement adjuvant dans ces situations cliniques jusqu'alors méconnues.

Références

1. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer-surgery. *Oral Oncol* 2009 ; 45 : 394-401.
2. Van den Brekel MWM, Van der Waal I, Meijer CJLM. The incidence of micro metastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. *Laryngoscope* 1996 ; 106 : 987-91.
3. Schiff BA, Roberts DB, El-Naggar A, Garden AS, Myers JN. Selective versus modified radical neck dissection and postoperative radiotherapy versus observation in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 ; 131 : 874-8.
4. Kerrebijn JD, Freeman JL, Irish JC, et al. Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic ? *Head Neck* 1999 ; 21 : 39-42.
5. Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral Oncol* 2008 ; 44 : 1134-8.
6. Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, et al. The First international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer and adoption of a multicenter trial protocol. *Ann Surg Oncol* 2002 ; 9 : 406-10.
7. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Steinert H, Schmid S. Histopathological features of occult metastasis detected by sentinel lymph node biopsy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002 ; 112 : 111-5.
8. Garrel R, Dromard M, Costes V, et al. The diagnostic accuracy of reverse transcription-PCR quantification of cytokeratin mRNA in the detection of sentinel lymph node invasion in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma : a comparison with immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 2498-505.
9. Sobin LH, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. New York : Wiley-Liss, 2002.
10. Garrel R, Makeieff M, Aloviseiti C, et al. Sentinel lymph nodes in oropharyngeal and oral carcinomas. *J Fr ORL* 2005 ; 88 : 108-15.
11. Crean SJ, Hoffman A, Potts J, Fardy MJ. Reduction of occult metastatic disease by extension of the supraomohyoid neck dissection to include level IV. *Head Neck* 2003 ; 25 : 758-62.
12. Asthana S, Deo SV, Shukla NK, Jain P, Anand M, Kumar R. Intraoperative neck staging using sentinel node biopsy and imprint cytology in oral cancer. *Head Neck* 2003 ; 25 : 368-72.
13. Van Diest PJ, Torrensa H, Meijer S, Meijer CJ. Pathologic analysis of sentinel lymph nodes. *Semin Surg Oncol* 2001 ; 20 : 238-45.
14. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International union against cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999 ; 86 : 2668-73.
15. Robbins KT, Clayman GL, Levine PA, et al. Neck dissection classification update : revisions proposed by the American head and neck society and the American academy of otolaryngology-head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 128 : 751-8.
16. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, et al. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 ; 134 : 460-5.
17. Ferlito A, Shaha AR, Buckley JG, Rinaldo A. Selective neck dissection for hypopharyngeal cancer in the clinically negative neck : should it be bilateral ? *Acta Otolaryngol* 2001 ; 121 : 329-35.
18. Nieuwenhuis EJ, van der Waal I, Leemans CR, et al. Histopathologic validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2005 ; 27 : 150-8.
19. Barrera JE, Miller ME, Said S, Jafek B, Campana JP, Shryper KR. Detection of occult cervical micrometastases in patients with head and neck squamous cell cancer. *Laryngoscope* 2003 ; 113 : 892-6.
20. Stoeckli SJ. Sentinel node biopsy for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2007 ; 117 : 1539-51.
21. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, Nakashiro K, Hamakawa H. Detection of lymph node micro-metastases in patients with squamous carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008 ; 265 : 1147-53.

Estimer la dose reçue aux dents, mandibule et maxillaire et le risque de complications post-radiques en cas de soins dentaires

Juliette THARIAT

*Service de Radiothérapie, Centre Antoine Lacassagne, Institut Universitaire de la Face et du
Cou (IUFC), 33 avenue de Valombrose, 06189 Nice Cedex 2, France*
jthariat@hotmail.com

Introduction

L'irradiation des cancers de la tête et du cou induit dans un grand nombre de cas une xérostomie au moins transitoire. Cette xérostomie associée aux effets directs des radiations ionisantes à dose thérapeutique sur la cavité buccale et les glandes salivaires peut générer à moyen et long termes des altérations de la denture. En pratique quotidienne, la connaissance de ce risque accru d'altérations de la denture après irradiation, nécessite une préparation dentaire avant même l'irradiation. Les bonnes pratiques avant radiothérapie sont toujours un compromis qui tient compte de paramètres connus, tels que l'état dentaire, les champs et la dose d'irradiation envisagés, et de paramètres liés au patient (tabac, alcool, hygiène alimentaire, gouttières de fluoration, brossage, cofacteurs psychologiques et sociaux, observance). Les buts poursuivis sont la prévention des complications et la préservation de la qualité de vie du patient (sa réhabilitation masticatoire, phonétique et esthétique) (voir revues récentes [1, 2]). Les extractions dentaires post-irradiation sont un facteur de risque de survenue d'une ostéoradionécrose (dont 65 % sont post-traumatiques). Ce risque a été corrélé à la dose délivrée à l'os de soutien (mandibule ou maxillaire). Cependant, les rares abaques existants ont été établis de façon empirique sur les données rétrospectives d'une littérature alors basée sur des études d'irradiation essentiellement bidimensionnelle. Gourmet *et al.* ont défini trois niveaux de risque pour guider la pratique : une dose de 40 Gy est généralement considérée comme à risque de complication dans moins de 6 % des cas ; entre 40 et 60 Gy dans 14 % ; et après 60 Gy de plus de 20 % [3]. Ces doses correspondent en fait à une dose maximale sur la mandibule (jusqu'à présent considérée comme un organe en série), sans néanmoins de corrélation cartographique précise avec la zone d'extraction dentaire. Ainsi, de façon caricaturale, une dose de 70 Gy sur l'angle de la mandibule gauche a pu être incriminée dans la survenue d'une ostéoradionécrose de la dent numéro 44. Cette corrélation « approximative » n'étant pas loin de la réalité dosimétrique en cas d'irradiation 2D par 2 champs opposés par exemple pour une irradiation de la base de langue. En revanche, pour une irradiation en RCMI ou même 3D complexe, cette dose peut être très différente et les abaques établis par Gourmet sont potentiellement

obsolètes. En effet, les nouvelles techniques d'irradiation modifient les distributions de dose (plus complexes et plus imprévisibles) et imposent une concertation d'autant plus étroite entre chirurgien-dentiste (ou chirurgien maxillo-facial ou stomatologue) et radiothérapeute. Pour le radiothérapeute, l'estimation de la dose à des petites structures comme les dents est fastidieuse et imprécise en l'absence d'outils automatiques de contourage car consommatrice de temps et difficile compte tenu des hétérogénéités de dose et des gradients de dose abruptes.

Nous avons cherché à construire un outil simple applicable à la routine, un atlas, pour renseigner les dentistes de façon précise dans des délais brefs sur la cartographie de dose reçue aux dents.

Matériel et méthode

La démarche basée sur les données empiriques

Dans les services amenés à réaliser des irradiations pour tumeurs de la tête et du cou, il n'y a pas une semaine sans un appel de dentiste. Les dentistes libéraux ou hospitaliers amenés à recevoir pour soins dentaires des patients préalablement irradiés craignent en effet de provoquer une ostéoradionécrose dont on sait qu'elle est dans la majorité des cas traumatique (et notamment iatrogène provoquée par une extraction). Dans ces cas, le radiothérapeute référent est amené à documenter la dose reçue sur l'os en regard de la dent concernée grâce une estimation de la cartographie dosimétrique au vu des champs d'irradiation.

Cette démarche est décomposable en plusieurs étapes : La dent à soigner est-elle sur la mandibule ou le maxillaire ? Le risque sur la mandibule est supérieur et en dehors des cas de tumeurs des sinus ou du palais dur, la dose au maxillaire est généralement $\leq 40-50$ Gy. Sur la mandibule, s'agit-il des 2 dernières molaires ? Le patient a-t-il des facteurs de risque associés généraux (exemple : diabète) ou locaux (exemple : parodontopathie) ? A-t-il/elle une bonne hygiène bucco-dentaire ? Quelle était la technique d'irradiation ?

Une irradiation 2D avec des champs d'irradiation standard pour une tumeur T2N0 de l'amygdale traitée par des champs latéraux à mi-mandibule épargnera les incisives, qui pourront être extraites sans risque. Une irradiation 3D ou une RCMi impliquera au contraire de désarchiver la dosimétrie pour mesurer une dose précise car les faisceaux d'irradiation ont des angles et des points d'entrée différents et la dose n'est pas facilement prévisible. Quelle est la dose reçue en regard de la dent concernée (en évitant les *a priori*, en l'absence de données solides, tels que les dents du maxillaire et celles des segments antérieurs de la mandibule) ne sont pas à risque ?

Compte tenu des incertitudes sur le domaine de validité des abaques empiriques à l'ère des nouvelles techniques, un outil de segmentation a été conçu (méthode décrite dans [4, 5]). La segmentation des dents a des spécificités, notamment la présence fréquente d'artefacts dentaires liés aux couronnes et aux amalgames métalliques, la méthode de moyennage pouvant avoir des limitations dans ce contexte, d'autres méthodes de segmentation sont potentiellement plus adaptées [6].

Acquisition des données

Des scanners dosimétriques de patients ayant un cancer de la tête et du cou et non édentés ont été utilisés. Un radiothérapeute (J. Thariat) a contouré manuellement le maxillaire, la mandibule et toutes les dents, en plus (= 2 heures de préparation) des structures tumorales et des organes à risque habituels. Pour porter la décision de soin dentaire radical ou conservateur, il a été fait l'hypothèse que la dose maximale obtenue à une dent était représentative de la dose maximale à la racine. Cette décision a été prise en raison de la petite taille des dents. De plus, la pertinence de cette dose est surtout liée, *a priori*, à la dose en fait reçue par l'os

de soutien sous-jacent (mandibule or maxillaire) en regard de la dent d'intérêt. Les images et leurs segmentations manuelles ont été utilisées pour la base de données.

Construction d'un atlas

L'image résultat du moyennage des images des patients de la base était, comme attendu, brouillée autour des structures dentaires en raison des artéfacts liés aux amalgames dentaires métalliques ou couronnes des patients de la base de données, limitant ainsi les possibilités de recalage précis non linéaire et segmentation automatique autour des structures dentaires. Une méthode de segmentation multi-atlas a donc été utilisée [7]. Pour cette étape, chaque dent a été considérée indépendamment des autres. Nous avons ensuite réalisé un post-traitement morphologique. Nous avons aussi pris en compte d'éventuels chevauchements entre 2 dents voisines. Ces contours ont ensuite été utilisés pour estimer la dose maximale reçue à chaque dent dans les fichiers de dosimétrie.

Évaluation de l'outil Dentalmaps

Nous avons restreint l'évaluation à des patients traités en RCMI pour tester l'atlas dans des situations dosimétriques complexes. La validation a été réalisée en deux étapes : d'une part, une évaluation de la segmentation automatique par rapport aux contours manuels, d'autre part, qualitative par rendu visuel et quantitative entre les doses visuelles, manuelles et automatiques. La dose était estimée visuellement à partir des dosimétries archivées en format papier, souvent imprimées tous les 1 ou 2 cm, et ne comportant aucune structure dentaire contourée. De plus, ces dosimétries étaient imprimées le plus souvent en fenêtrage tissulaire adapté plutôt aux tissus mous (pour visualisation de la tumeur) et donc peu aux dents. Les dosimétries sont théoriquement actuellement accessibles électroniquement en fenêtrage interactif mais cela est rarement vrai plus de 6 mois après la fin de l'irradiation en raison des contraintes d'archivage des dossiers. Une précision considérée cliniquement pertinente à 2 Gy près a été choisie pour l'usage clinique de cet outil de segmentation. Le critère 5 Gy a également été étudié.

Résultats

Qualité de la segmentation

Évaluation qualitative de la segmentation

Une comparaison visuelle entre contours automatiques et manuels a permis de montrer que la taille globale et la position des dents étaient bien estimées en utilisant les contours automatiques grâce à Dentalmaps. Les principales différences entre le contourage manuel et l'outil automatique étaient liées à des différences locales prédominant sur les molaires mandibulaires.

Précision de l'estimation de la dose

Nous avons évalué la méthode pour chaque dent au vu des histogrammes dose-volume (HDV), et en particulier la dose maximale, en prenant comme référence la dose maximale estimée à partir des contours manuels. Les contours automatiques généraient de plus petites sous-estimations ou sur-estimations moyennes de la dose maximale de l'ordre de quelques dixièmes de Gy. L'erreur médiane pour l'estimation de la dose maximale avec les contours automatiques était de 0,9 Gy. L'erreur absolue pour l'estimation de la dose était inférieure à 2 Gy dans 75 % des cas, et 5 Gy dans 93 % des cas. En comparaison, cette erreur était inférieure à 2 Gy dans 30 % des cas, et 5 Gy dans 59 % des cas avec l'estimation sur contours visuels.

L'atlas a été testé de façon préliminaire sur des dosimétries de patients d'irradiation par CyberKnife et montré une bonne correspondance entre dose estimée visuellement au curseur et DVH obtenus sur contours automatiques.

Discussion

L'estimation visuelle de la dose maximale peut sous-estimer ou sur-estimer de 10 Gy, introduisant une incertitude sur le niveau de risque guidant les soins dentaires, communiqué au dentiste. Bien que le contourage manuel et l'estimation visuelle de la dose aux dents soient tous deux possibles, ils sont fastidieux et trop consommateurs de temps pour être utilisables en clinique. Le taux d'ostéoradionécrose a été corrélé à une dose de 70 Gy à 1 cm³ de mandibule [8]. Il y a très peu de données, en dehors de quelques cas cliniques d'échecs d'implants sur les segments antérieurs, sur le maxillaire ; or ces segments peuvent être dans l'axe des faisceaux de RCMI et recevoir des doses de l'ordre de 30 Gy ou plus [9]. Le risque d'ostéoradionécrose peut être dépendant de critères dentaires tels que la dose (risque faible en dessous de 40 Gy, moyen de 40 à 60 Gy, élevé au-delà de 60 Gy surtout sur les segments postérieurs de la mandibule [1-3], le segment et l'os de soutien et d'autres critères tels que diabète, maladie vasculaire, chimiothérapie concomitante, thérapie ciblée comme les anti-angiogéniques, ou les biphosphonates. L'incidence de l'ostéoradionécrose était dans les années 1980 de 1-10 % contre 5-9 % en 2010 avec une irradiation conventionnelle [10-12]. Les répercussions cliniques des nouvelles techniques d'irradiation sont encore en cours d'investigations. L'avènement de la RCMI devrait par son potentiel à la fois de protection des glandes salivaires et de la mandibule, lorsque cela est carcinologiquement raisonnable, s'accompagner dans les années qui viennent d'une diminution de l'incidence de l'ostéoradionécrose [13]. La précision de l'estimation de la dose maximale avec cet outil était de l'ordre de 2 Gy. Cette dose était supposée représentative de la dose à la racine et ainsi de la dose à l'os de soutien sous-jacent. L'automatisation du contourage et ainsi de la dose permet ainsi de fournir prospectivement une cartographie dentaire précise, et indirectement mandibulaire et maxillaire, avec un rapport de dose.

Il existe quelques limitations à Dentalmaps pour proposer des corrélations entre niveaux de risque entre dose à l'os de soutien et extraction dentaire et pose d'implant. En effet, Dentalmaps devrait permettre de proposer de vraies corrélations entre dose à la mandibule, ou au maxillaire moins décrit. Néanmoins, il y a une latence entre l'irradiation et la survenue d'une ostéoradionécrose de généralement plusieurs années. Il faudra donc attendre au moins cinq ans avant de pouvoir réévaluer les corrélations proposées par Gourmet *et al.* [3]. Par ailleurs, certaines données récentes encore publiées uniquement sous forme d'abstract à l'ASTRO 2010 [12], laisseraient supposer que la mandibule n'est pas forcément qu'un organe en série (mais aussi en parallèle) et que la dose à 50 % de l'organe pourrait être déterminante dans la survenue d'une ostéoradionécrose. Pour ce qui est des caries radiques, l'effet direct des radiations ionisantes pourrait aussi être indirectement un facteur de risque d'ostéoradionécrose (*via* notamment des caries non restaurables (odontonécrose pour certains) sur des dents, en conséquence, à extraire). De plus, il est possible que les histogrammes dose-volume mandibulaires soient plus pertinents lorsque le calcul est fait uniquement sur la branche horizontale. Dans notre étude, la mandibule entière était contourée mais l'outil permettra de facilement diviser la mandibule segmentée en deux portions, la branche horizontale et la branche ascendante. On notera que la littérature est relativement peu documentée sur le mode de contourage de la mandibule. En conséquence, pendant la période des cinq ans après implémentation de cet outil de segmentation en clinique, Dentalmaps pourra être un support pour valider ou modifier les tables de risque proposées par Gourmet *et al.* Il faudra garder en tête l'inexactitude potentielle de ces tables du fait du manque de précision des corrélations dose-effets utilisées sur la période étudiée par Gourmet *et al.* et des incertitudes sur la structure des deux os de soutien,

mandibule et maxillaire. Cet outil devrait permettre d'améliorer nos connaissances sur la physiopathologie de l'ostéoradionécrose et des caries radiques.

La deuxième limitation potentielle est liée à l'épaisseur des coupes de scanners dosimétriques utilisées. Quoique fines pour l'usage courant correspondant aux habitudes de la majorité des établissements de radiothérapie pratiquant la RCMi, l'arthérapie ou la tomothérapie ORL, il pourrait être avantageux d'utiliser des coupes millimétriques ou infra-millimétriques afin d'obtenir une segmentation plus fine, notamment au niveau des racines [14]. Il faut néanmoins noter que le contournage manuel au niveau des racines a été simplifié, c'est-à-dire que chaque racine n'a pas été contournée individuellement mais que le contournage a au contraire inclus les racines d'une même dent dans un même volume afin de limiter l'effet de la variabilité anatomique inter-individuelle.

Avec ce choix de méthode de contournage, l'atlas était applicable à la routine avec un niveau de précision pertinent pour l'usage clinique. La qualité de la segmentation était un peu moins bonne sur les molaires. Ceci est lié en grande part au fait qu'au moins une molaire manquait chez 75 % des patients (extractions fréquentes), un ordre de grandeur assez semblable ou un peu supérieur à celui de la population générale. La variabilité anatomique des racines peut aussi intervenir. Ces phénomènes peuvent induire quelques erreurs de recalage. Un moyen de résoudre ce problème serait de créer des modules Dentalmaps différents pour prendre en compte tous les cas différents de molaire(s) manquante(s) (dents de sagesse en particulier) mais cette méthode serait relativement peu pratique pour le clinicien, à moins de créer un algorithme permettant de reconnaître le « module molaire » automatiquement. Un autre moyen de minimiser l'effet de cette variabilité inter-individuelle serait d'augmenter le nombre de patients dans la base.

On notera par ailleurs que l'outil n'a pas été testé dans des conditions de bouchon endobuccal ou moule buccal et que sa validité dans des situations où l'occlusion dentaire est incomplète est à vérifier.

Une troisième limitation est le choix de la dose maximale comme critère de décision pour estimer le risque. Cet atlas a été réalisé avant la parution de l'ICRU 83 [15]. Au regard de l'ICRU 83, une « dose near max », c'est-à-dire une dose maximale dans un petit volume donné de l'organe contourné en totalité, semblerait plus appropriée pour les techniques dérivées de la RCMi. Le choix d'une dose maximale ponctuelle peut en effet engendrer une inexactitude de l'estimation de la dose maximale. Celle-ci varie notamment avec la taille du voxel, de l'algorithme de calcul de la dose, de l'épaisseur de coupes et de la résolution utilisés et soulève le problème de la pertinence d'une relation dose-effet sur un seul voxel. Dans le cas des dents, le choix du volume le plus petit pertinent peut être difficile compte tenu de la petite taille de l'organe. Le volume moyen dentaire était de 1 cm³ et seulement 3 % des dents contournées excédaient 1 cm³. L'exactitude avec laquelle un logiciel de planification de radiothérapie (TPS) peut calculer la dose dans un voxel de 1x1x1 cm³ ou 2 % de l'organe à risque volume sera évaluée à l'occasion de la phase de validation pour plusieurs logiciels de planification chez plusieurs constructeurs différents. La dose maximale ponctuelle était cependant la seule possible pour pouvoir la comparer à une dose estimée visuellement.

Finalement, Dentalmaps permettra d'affiner de façon prospective et bien documentée les niveaux de risque d'ostéoradionécrose, établis du temps des irradiations 2D, en cas d'extraction et aussi d'échec d'implant. Il sera proposé dans des logiciels de planification de radiothérapie (TPS) sous forme d'un module – atlas dentaire Dentalmaps.

D'autres applications sont possibles. Les amalgames ou couronnes dentaires sont un problème majeur pour l'irradiation des tumeurs de la tête et du cou car ils sont de très forte densité. Ces zones de très forte densité sont mal prises en compte lors du calcul de la dose par certains TPS soit à cause de l'algorithme de calcul (*ray tracing* ou Monte Carlo par exemple) et des corrections d'hétérogénéités adaptées aux artéfacts mais aussi à cause de la densité trop élevée du matériau sur les courbes d'étalonnage unités Hounsfield/densité électronique. Ces matériaux sont par ailleurs à l'origine d'un rétrodiffusé d'électrons dans la cavité buccale [16]. Les amalgames génèrent des artéfacts qui ne sont pas corrigés par les scanners de

radiothérapie, ni en amont par l'optimisation des paramètres d'acquisition des images tels que les Kv (cela est rarement fait en routine, des *presets* étant largement utilisés). On notera que le choix de ces paramètres doit aussi prendre en compte les contrastes de tissus mous pour permettre une bonne qualité de la délimitation tumorale. L'outil de segmentation dentaire pourrait permettre de minimiser certaines imprécisions dosimétriques liées aux artéfacts de durcissement du faisceau. En affectant les vraies densités des matériaux des amalgames dentaires, on ne s'affranchirait pas des artéfacts et des lignes de transition hypo-hyperdenses mais on pourrait recalculer la dosimétrie [17-20].

Il y a aussi une très forte demande des dentistes pour connaître la cartographie de dose prévisionnelle, c'est-à-dire avant irradiation et non plus seulement après irradiation, dans le but de déterminer quels dents pourront être conservées, et ce dans un but conservateur visant à améliorer la qualité de vie des patients dans le long terme. Il serait bien sûr théoriquement nécessaire de refaire le scanner dosimétrique et la dosimétrie en cas d'extractions dentaires. L'atlas permet de simuler des extractions et nous sommes en train d'évaluer l'impact sur la dose en cas d'extractions de 1, 3, ou plus de 6 dents avec et sans matériau métallique.

Conclusion

Dentalmaps apparaît comme un outil novateur, utile et simple d'utilisation pour guider les soins dentaires (extractions, implants) et la planification de radiothérapie pour les cancers de la tête et du cou. Il est prévu de le tester dans des conditions cliniques diverses. La validité des niveaux de risques établis sur des données empiriques par Gourmet *et al.* pourra être réévaluée prospectivement pour fournir des corrélations dose-effets mieux documentées et plus précises. Cet outil constitue une interface entre dentistes et radiothérapeutes.

Résumé

Rationnel : le risque associé aux soins dentaires est un problème de pratique quotidienne pour les radiothérapeutes et les dentistes. En cas d'extraction dentaire post-irradiation, ce risque est corrélé à la dose d'irradiation reçue localement. La documentation de la dose est fastidieuse et imprécise en l'absence d'outil de segmentation automatique dentaire.

Matériel et méthodes : un outil de segmentation automatique dentaire de type atlas, Dentalmaps, a été mis au point à partir d'une base de données de patient traités pour cancer de la tête et du cou.

Résultats : cet atlas permet, de façon simple et rapide, une estimation à 2 Gy près, ce qui est tout à fait pertinent pour l'usage clinique à partir des consoles de planification de radiothérapie.

Conclusion : cet outil crée une interface entre dentistes et radiothérapeutes d'autant plus nécessaire que les nouvelles techniques d'irradiation complexifient l'estimation visuelle de la dose. Il devrait permettre d'améliorer la compréhension des complications dentaires et de l'ostéoradionécrose post-irradiation.

Références

1. Thariat J, De Mones E, *et al.* Teeth and irradiation in head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2010 ; 14 : 128-36.
2. Thariat J, De Mones E, *et al.* Teeth and irradiation : dental care and treatment of osteoradionecrosis after irradiation in head and neck cancer. *Cancer Radiother* 2010 ; 14 : 137-44.
3. Gourmet R, Chaux-Bodard AG. Tooth extraction in irradiated areas. *Bull Cancer* 2002 ; 89 : 365-8.
4. Thariat J, Ramus L, *et al.* Dentalmaps : automatic dental delineation for radiotherapy planning in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 (sous presse).
5. Ramus L, Thariat J, *et al.* Automatic segmentation using atlases in head and neck cancers : methodology. *Cancer Radiother* 2010 ; 14 : 206-12.
6. Ramus L, Commowick O, *et al.* Construction of patient specific atlases from locally most similar anatomical pieces. In : MICCAI 10-Beijing, China, 2010. Proceedings of the 13th International conference on Medical image computing and computer-assisted intervention-part III. Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 2010.
7. Garcia V, Commowick O, *et al.* A robust and efficient block matching framework for non linear registration of thoracic CT images. Miccai Workshop on Grand challenges in medical image analysis. Beijing, China, 2010.
8. Studer G, Studer SP, *et al.* Osteoradionecrosis of the mandible : minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol* 2006 ; 182 : 283-8.
9. Rosenthal DI, Chambers MS, *et al.* Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 72 : 747-55.
10. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, *et al.* Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009 ; 73 : 1096-103.
11. Peterson DE, Doerr W, *et al.* Osteoradionecrosis in cancer patients : the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010 ; 18 : 1089-98.
12. Tsai J, Lindberg ME, *et al.* Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 78 : S153.
13. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, *et al.* Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer : likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; 68 : 396-402.
14. Guimond A, Meunier J, *et al.* Average brain models : a convergence study. *Computer Vision Image Understanding* 2000 ; 77 : 192-210.
15. Commowick O, Grégoire V, Malandain G. Atlas-based delineation of lymph node levels in head and neck computed tomography images. *Radiother Oncol* 2008 ; 87 : 281-9.
16. Rosengren B, Wulff L, *et al.* Backscatter radiation at tissue-titanium interfaces. Analyses of biological effects from 60Co and protons. *Acta Oncol* 1991 ; 30 : 859-66.
17. Kim Y, Tome WA, *et al.* The impact of dental metal artifacts on head and neck IMRT dose distributions. *Radiother Oncol* 2006 ; 79 : 198-202.
18. O'Daniel JC, Rosenthal DI, *et al.* The effect of dental artifacts, contrast media, and experience on interobserver contouring variations in head and neck anatomy. *Am J Clin Oncol* 2007 ; 30 : 191-8.
19. Baek CH, Chung MK, Son YI, *et al.* Tumor volume assessment by 18F-FDG PET/CT in patients with oral cavity cancer with dental artifacts on CT or MR images. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 1422-8.
20. Nahmias C, Lemmens C, *et al.* Does reducing CT artifacts from dental implants influence the PET interpretation in PET/CT studies of oral cancer and head and neck cancer ? *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 1047-52.



V

Apport de l'imagerie dans l'évaluation thérapeutique des cancers des VADS



Corrélation entre le scanner et l'examen anatomopathologique dans l'évaluation de la réponse ganglionnaire après chimiothérapie d'induction

Thibault LANGAGNE¹, Sophie MAILLARD², Georges ROBIN³, Martine PATEY⁴,
Mathieu GLIKPO¹, Alain PREVOST⁵, Marc LABROUSSE¹, Tan Dat N'GUYEN²,
Jean-Claude MÉROL¹

¹Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale (Service du Pr Chays), CHU de Reims, Hôpital Robert Debré, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims Cedex, France

²Service de Radiothérapie, Institut Jean-Godinot, 1 rue du Général Koenig, 51056 Reims Cedex, France

³Service de Radiologie, CHRU Maison Blanche, 5 rue Cognacq-Jay, 51092 Reims Cedex, France

⁴Service d'anatomo-pathologie, CHU Robert Debré, 51092 Reims Cedex, France

⁵Service d'Oncologie, Institut Jean-Godinot, Reims, 51056 Reims Cedex, France
thibault_langagne@hotmail.com

Les cancers ORL sont diagnostiqués à un stade localement avancé (III ou IV) dans près de 70 % des cas [1].

Pour ces tumeurs, la chimiothérapie d'induction a démontré son efficacité [2-4]. Elle est utilisée soit dans le cadre de protocoles de préservation d'organe, soit dans la prise en charge des cancers inopérables.

Dans le cadre de la chimiothérapie d'induction, le traitement des aires ganglionnaires, notamment chez les patients présentant des atteintes classées N2 ou N3, reste discuté [5-7]. Certaines équipes préconisent de réaliser un curage. Celui-ci est alors proposé soit après la chimiothérapie d'induction soit après la radiochimiothérapie. D'autres équipes conseillent une surveillance en cas de régression ganglionnaire.

Dans notre pratique, guidée par les recommandations de prise en charge des cancers ORL du groupe cancer Île-de-France, nous réalisons un curage ganglionnaire, après chimiothérapie d'induction, lorsque la réponse initiale sur le site tumoral est supérieure à 80 %.

Afin d'évaluer la réponse tumorale et ganglionnaire, nous faisons appel, outre à l'examen clinique et endoscopique, à l'imagerie. Nous réalisons avant, et après la chimiothérapie d'induction, un scanner cervico-facial. Dans le cadre de l'évaluation de la réponse ganglionnaire, nous utilisons comme principal critère de malignité un diamètre du petit axe ganglionnaire supérieur à 10 mm [8, 9].

L'objectif de notre étude est d'évaluer la pertinence du scanner dans l'évaluation de la réponse ganglionnaire après chimiothérapie d'induction. Nous avons pour ceci confronté

l'interprétation scannographique à l'examen anatomopathologique des curages après chimiothérapie d'induction. De plus, l'intérêt de la chimiothérapie d'induction dans la diminution du volume ganglionnaire a été évalué.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective portant sur 21 patients traités à l'institut Jean Godinot et dans le service d'ORL du Centre Hospitalo-universitaire de Reims durant la période 2006-2010.

Les critères d'inclusion étaient :

- présence d'un carcinome épidermoïde localement avancé ;
- présence d'un envahissement ganglionnaire initial stadifié N2 ou N3 ;
- réponse supérieure à 80 % sur le site tumoral après réalisation de la chimiothérapie d'induction.

L'ensemble des patients a bénéficié d'un bilan initial complet à la recherche d'une tumeur synchrone (fibroscopies digestive et pulmonaire). Un scanner cervico-facial a complété ce bilan.

L'ensemble des patients a bénéficié d'une chimiothérapie d'induction.

À l'issue, un scanner cervico-facial a été réalisé. Un curage ganglionnaire a été proposé à l'ensemble des patients. Celui-ci a été unilatéral ou bilatéral, l'indication étant posée en fonction de l'atteinte ganglionnaire initiale et de la localisation tumorale.

Une relecture de l'ensemble des scanners a été réalisée par le même radiologue. Celui-ci a alors établi la classification N et a réalisé la mesure de la taille de l'adénopathie la plus volumineuse. La classification N utilisée repose sur celle de l'UICC (*Union for International Cancer Control*).

Résultats

Vingt et un patients ont été inclus dont une grande majorité d'hommes (*sex-ratio* de 6/1) pour un âge moyen de 58,2 ans (48-79).

Tous ces patients présentaient des carcinomes épidermoïdes de degré de différenciation variable :

- bien différenciés dans 6 cas,
- moyennement différenciés dans 11 cas,
- et peu différenciés dans 4 cas.

Tous étaient porteurs de cancers localement avancés, stadifiés T4 dans 10 cas, T3 dans 10 cas et T2 dans 1 cas. Les localisations tumorales étaient variables avec 15 tumeurs oropharyngées, 4 tumeurs hypopharyngées et 2 tumeurs de la cavité buccale.

Le délai moyen rapporté entre la dernière cure de chimiothérapie et le curage ganglionnaire était de 31 jours. Le curage ganglionnaire a été bilatéral chez 12 patients tandis que 9 patients ont bénéficié d'un curage unilatéral.

Réponse ganglionnaire à la chimiothérapie d'induction

Le *Tableau I* rapporte la taille ganglionnaire ainsi que la classification N en fonction du scanner initial. La taille ganglionnaire moyenne était alors de 35,6 mm (18-61), l'ensemble des patients classé au moins N2.

Le *Tableau II* présente la taille ganglionnaire moyenne établi par l'examen anatomopathologique des pièces de curage ganglionnaire, après chimiothérapie d'induction. La taille moyenne était alors de 26,4 mm. Quatre patients étaient classés N0.

Tableau I. Taille ganglionnaire et classification N avant la chimiothérapie néo-adjuvante (évaluation scannographique).

| Taille (mm) | | 35,6 [18-61] |
|---------------------------|----|-----------------|
| N (Nombre de patients) | 0 | 0 |
| | 1 | 0 |
| | 2a | 1 |
| | 2b | 8 |
| | 2c | 9 |
| | 3 | 3 |

Tableau II. Taille ganglionnaire et classification N après la chimiothérapie néo-adjuvante (évaluation anatomopathologique).

| Taille (mm) | | 26,8 [10-70] |
|---------------------------|----|-----------------|
| N (Nombre de patients) | 0 | 4 |
| | 1 | 3 |
| | 2a | 1 |
| | 2b | 6 |
| | 2c | 6 |
| | 3 | 1 |

Tableau III. Taille ganglionnaire et classification N après la chimiothérapie néo-adjuvante (évaluation scannographique).

| Taille (mm) | | 20,3 [10-55] |
|---------------------------|----|-----------------|
| N (Nombre de patients) | 0 | 0 |
| | 1 | 5 |
| | 2a | 1 |
| | 2b | 11 |
| | 2c | 4 |
| | 3 | 0 |

Ces tableaux démontrent l'impact de la chimiothérapie sur la diminution du volume ganglionnaire. Ainsi, la réponse ganglionnaire, établie en comparant la classification N initiale à la classification N après chimiothérapie, est complète chez 4 patients (19 %). Elle est supérieure à 50 % chez 7 patients (33 %).

Quatre patients présentent une réponse ganglionnaire inférieure à 50 %. Enfin, 4 patients présentent une atteinte ganglionnaire stable tandis que 2 patients présentent une progression de l'atteinte ganglionnaire après chimiothérapie d'induction.

Intérêt du scanner dans l'évaluation de la réponse ganglionnaire à la chimiothérapie d'induction

L'atteinte ganglionnaire, établie en fonction du scanner, après chimiothérapie d'induction est rapportée dans le *Tableau III*.

Ainsi, l'atteinte ganglionnaire tel qu'établie par le scanner (*Tableau III*) diffère de celle du résultat anatomopathologique (*Tableau II*).

En effet, tous les patients sont au moins classés N1 par le scanner tandis que l'examen anatomopathologique rapporte 4 patients N0. L'examen histologique confirme ainsi l'envahissement ganglionnaire chez 17 patients (81 %).

Concernant la taille ganglionnaire, le scanner est correctement prédictif, en accordant une marge d'erreur de 25 %, dans 11 cas (52 %). La taille ganglionnaire est en revanche surestimée chez 2 patients et sous-estimé chez 7 autres.

Pour la stadification ganglionnaire, le scanner est correctement prédictif dans 7 cas (33 %). Le stade ganglionnaire est en revanche sous-estimé dans 7 autres cas et surestimé chez 7 autres patients.

Discussion

Intérêt du scanner dans l'évaluation de la réponse après chimiothérapie d'induction

Dans notre série, le scanner post-chimiothérapie d'induction a une valeur prédictive positive pour l'envahissement ganglionnaire de 81 %. Ainsi, le seul critère scannographique de taille ganglionnaire, comme indice de malignité, paraît insuffisant.

On retrouve dans notre série des patients présentant en post-chimiothérapie des ganglions supra-centrimétriques indemnes d'envahissement tumoral. Sur la *Figure 1* est illustré le cas d'un patient dont l'analyse histologique est revenue en faveur d'une adénopathie nécrotique.

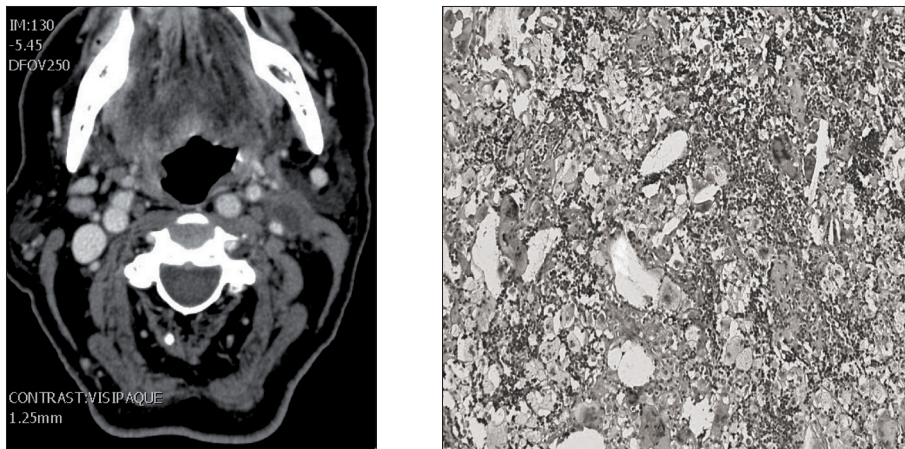


Figure 1. Scanner post-chimiothérapie (adénopathie jugulo-carotidienne gauche) avec analyse anatomopathologique (adénopathie nécrotique).

La *Figure 2* illustre le cas d'un patient présentant une adénopathie de 3 cm découverte sur son scanner réalisé après chimiothérapie d'induction. L'analyse anatomopathologique a conduit à une adénopathie siège de granulomes giganto-cellulaires sans signes de malignité.



Figure 2. Scanner post-chimiothérapie (adénopathie jugulo-carotidienne droite).

Il est rapporté dans la littérature l'intérêt de critères morphologiques pouvant apporter des arguments en faveur du caractère malin des adénopathies.

Les principaux critères retenus sont les contours irréguliers, l'hétérogénéité, l'hypodensité, la nécrose, le rehaussement périphérique et la forme sphérique des adénopathies [10, 11]. Il n'existe cependant aucun critère absolu de malignité.

Quelles techniques d'imagerie pour évaluer la réponse ganglionnaire ?

L'évaluation de la réponse ganglionnaire à la chimiothérapie est le sujet de nombreuses publications médicales. À la différence de notre étude, il s'agit dans la majorité des cas d'examens réalisés après radio-chimiothérapie et non après chimiothérapie néo-adjuvante.

Les équipes se basant sur le scanner rapporte des chiffres variables allant de 73 % à 94 % pour la valeur prédictive négative, et de 22 % à 59 % pour la valeur prédictive positive [13, 14]. Cette dernière semblant améliorer avec l'utilisation conjointe de l'IRM de diffusion [12].

Il est surtout rapporté une utilisation croissante de l'imagerie dynamique, principalement IRM de diffusion et TEP scanner. L'intérêt principal du TEP scanner semblant résider dans sa très bonne valeur prédictive négative [15, 16].

Conclusion

Cette étude nous montre tout d'abord, bien que ça ne soit pas son but initial, l'intérêt de la chimiothérapie d'induction pour le contrôle de l'envahissement ganglionnaire.

Pour évaluer la réponse ganglionnaire, l'imagerie scannographique nous semble insuffisante. L'intérêt d'intégrer un examen d'imagerie dynamique, principalement le TEP scanner semble intéressant afin d'éviter d'éventuels gestes chirurgicaux inutiles. Cette technique est actuellement en cours d'évaluation par notre équipe.

Résumé

Objectifs : Évaluer la pertinence du scanner dans l'évaluation de la réponse ganglionnaire après chimiothérapie d'induction dans les cancers avancés des VADS.

Patients et méthodes : Étude rétrospective (2006-2010).

Critères d'inclusion :

- carcinome épidermoïde localement avancé ;
- envahissement ganglionnaire initial N2 ou N3 ;
- réponse supérieure à 80 % sur le site tumoral après réalisation de la chimiothérapie d'induction.

Résultats : 21 patients ont été inclus (18 hommes) pour un âge moyen de 58,2 ans. Tous étaient porteurs de cancers localement avancés (T4 dans 10 cas, T3 dans 10 cas et T2 dans 1 cas). Après chimiothérapie d'induction, 12 patients ont bénéficié d'un curage bilatéral. Neuf patients ont eu un curage unilatéral. La réponse ganglionnaire, après chimiothérapie d'induction, a été évaluée au vue de l'examen anatomopathologique des pièces de curage ganglionnaire. Quatre patients ont présenté une réponse ganglionnaire complète, elle a été évalué supérieure à 50 % chez 7 patients. Quatre patients ont présenté une réponse inférieure à 50 %. Enfin, une progression de l'atteinte ganglionnaire après chimiothérapie d'induction a été constatée chez 2 patients.

Le scanner post chimiothérapie d'induction a démontré une valeur prédictive positive pour l'envahissement ganglionnaire de 81 %.

Conclusion : Le scanner est insuffisant pour évaluer la réponse ganglionnaire après chimiothérapie d'induction. L'utilisation d'examens dynamiques, tel le TEP-TDM, semble intéressant pour l'avenir.

Références

1. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, Faivre S, Guerrif S, Alfonsi M, Calais G. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 498-506.
2. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, *et al.* Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1695-704.
3. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, *et al.* Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1705-15.
4. Ghi MG, Paccagnella A, D'Amanzo P, Mione CA, Fasan S, Paro S, *et al.* Neoadjuvant docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil before concurrent chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck versus concomitant chemoradiotherapy : a phase II feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 59 : 481-7.
5. Thariat J, Hamoir M, Janot F, De Mones E, Marcy PY, Carrier P, *et al.* Neck dissection following chemoradiation for node positive head and neck carcinomas. *Cancer Radiother* 2009 ; 13 : 758-70.
6. Ferlito A, Cory J, Silver CE, Shaha AR, Thomas Robbins K, Rinaldo A. Planned neck dissection for patients with complete response to chemoradiotherapy : a concept approaching obsolescence. *Head Neck* 2010 ; 32 : 253-61.
7. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, Fisher SR, Clough RL, Downey MA, *et al.* Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004 ; 58 : 1418-23.
8. Van den Brekel MW, Stel HV, Castelijns JA, Nauta JJ, Van der Waal I, Valk, *et al.* Cervical lymph node metastasis : assessment of radiologic criteria. *Radiology* 1990 ; 177 : 379-84.
9. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes : CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR* 1992 ; 158 : 961-9.

10. Langerman A, Plein C, Vokes EE, Salama JK, Haraf DJ, Blair EA, *et al.* Neck response to chemoradiotherapy : complete radiographic response correlates with pathologic complete response in locoregionally advanced head and neck cancer. *Arch Otol Head Neck Surg* 2009 ; 135 : 1133-6.
11. Robbins KT, Shannon K, Vieira F. Superselective neck dissection after chemoradiation : feasibility based on clinical and pathologic comparisons. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ; 133 : 486-9.
12. De Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, *et al.* Detection of lymph node metastases in head and neck cancer : a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. *Eur J Radiol* 2007 ; 64 : 266-72.
13. Wee JT, Anderson BO, Corry J, D'Cruz A, Soo KC, Qian CN, *et al.* Management of the neck after chemoradiotherapy for head and neck cancers in Asia : consensus statement from the Asian oncology summit 2009. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 1086-92.
14. Vandecaveye V, De Keyzer F, Verslype C, Op de Beeck K, Komuta M, Topal B, *et al.* Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in neck lymph adenopathy. *Cancer Imaging* 2008 ; 19 : 2456-66.
15. Ong SC, Schöder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, *et al.* Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 532-40.
16. Cho AH, Shah S, Ampil F, Bhartur S, Nathan CO. N2 disease in patients with head and neck squamous cell cancer treated with chemoradiotherapy : is there a role for posttreatment neck dissection ? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 ; 135 : 1112-8.



Résultats de l'évaluation par TEP-TDM au ¹⁸F-FDG après chimiothérapie d'induction dans les carcinomes épidermoïdes des VADS

Didier VILAIN¹, Isabelle WAGNER², Laurence BOZEC LE MOAL³,
Patricia MOISSON³, Elise LE STANC¹, Catherine TAINURIER¹, Héroïse DE KERMADEC²,
Bertrand BAUJAT², Caroline CARDINNE², Christine BACH², Frédéric CHABOLLE²

*Services de ¹Médecine Nucléaire, ²d'ORL et ³d'Oncologie, Hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151
Suresnes, France
d.vilain@hopital-foch.org*

Dans l'évaluation de l'efficacité du traitement des carcinomes épidermoïdes (CE) des voies aéro-digestives supérieures (VADS), la tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸fluoro-déoxy-glucose (¹⁸F-FDG) couplée à la tomodensitométrie (TDM) est surtout utilisée en évaluation post-thérapeutique tardive. Cet examen a en effet une haute valeur prédictive négative à distance de la radio-chimiothérapie. Un délai de 10 à 12 semaines entre la fin du traitement et la réalisation de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG est habituellement recommandé [1, 2]. Les données sur l'évaluation de la réponse précoce après deux à trois cures de chimiothérapie d'induction (« intérim TEP ») sont plus limitées avec une incertitude plus grande sur l'utilité de la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG et sur les critères d'interprétation à utiliser. Nous avons conduit une étude rétrospective afin d'évaluer la valeur pronostique d'une réduction de la fixation du FDG après deux à trois cures de chimiothérapie.

Méthode

Étude rétrospective menée sur une série consécutive de 10 patients sur un total de 674 ayant bénéficié d'une TEP-TDM au ¹⁸F-FDG du 1/11/2006 au 30/3/2010 pour CE des VADS. Ces patients ont été retenus par analyse d'une base de donnée traçant les indications de la TEP par type de tumeur.

Les patients étaient uniquement des hommes de 56 ans d'âge moyen (44 à 66 ans) avec des tumeurs T3 ou T4 et une atteinte ganglionnaire N2 ou N3. Les localisations initiales concernaient l'oropharynx (50 %), l'hypopharynx (30 %) et le larynx (20 %). Un patient présentait un cancer de l'œsophage synchrones associé et un autre des métastases osseuses initiales.

Le délai moyen entre la TEP-TDM au ¹⁸F-FDG initiale et la TEP-TDM après chimiothérapie d'induction était de 83 jours (35 à 119 jours) avec 3 cures de TPF en moyenne (3 cures

chez 7 patients, 4 cures chez 1, 2 cures chez 1 et 2 cures de PF chez 1). Le délai de suivi moyen était de 1,7 ans (2 mois à 3,5 ans).

Une analyse du seuil de SUVmax (*Standard Uptake Value* maximale [normalisé en fonction du poids corporel]) post-thérapeutique (SUVmax postchimio) en pourcentage du SUVmax initial (SUVmax préchimio) a été effectuée en fonction de la survie sans progression et sans rechute. La significativité des différences de survie en fonction de ce seuil a été testée (test de log-rank sur courbes de survie construites par méthode de Kaplan-Meier, le logiciel R [3] a été utilisé pour cette analyse).

Résultats

Le seuil de pourcentage de SUVmax postchimio en pourcentage du SUVmax initial permettant de séparer au mieux les patients avec survie sans rechute (4 patients, suivi moyen de 2 ans) de ceux avec progression ou rechute (6 patients, suivi moyen de 1,5 ans) était de 33 % (*Figure 1*). Seul 1 patient métastatique osseux avec une bonne réponse initiale à la chimiothérapie puis une évolution défavorable avec rechute était mal classé en fonction de ce seuil. Les courbes de survie sans rechute ou progression en fonction de ce seuil étaient significativement différentes ($p=0,007$ par le test de log-rank, *Figure 2*). Les *Figures 3* et *4* montrent des exemples d'images TEP-TDM respectivement avec une bonne réponse et une mauvaise réponse métabolique au traitement.

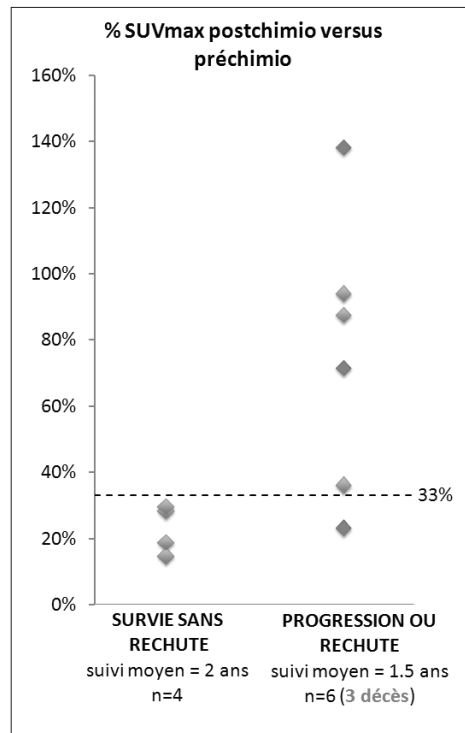


Figure 1. Un seuil de SUVmax postchimio à 33 % de la valeur préchimio permet au mieux de discriminer les patients avec une survie sans rechute (n=4, colonne de gauche) de ceux avec progression ou rechute (n=6, colonne de droite).

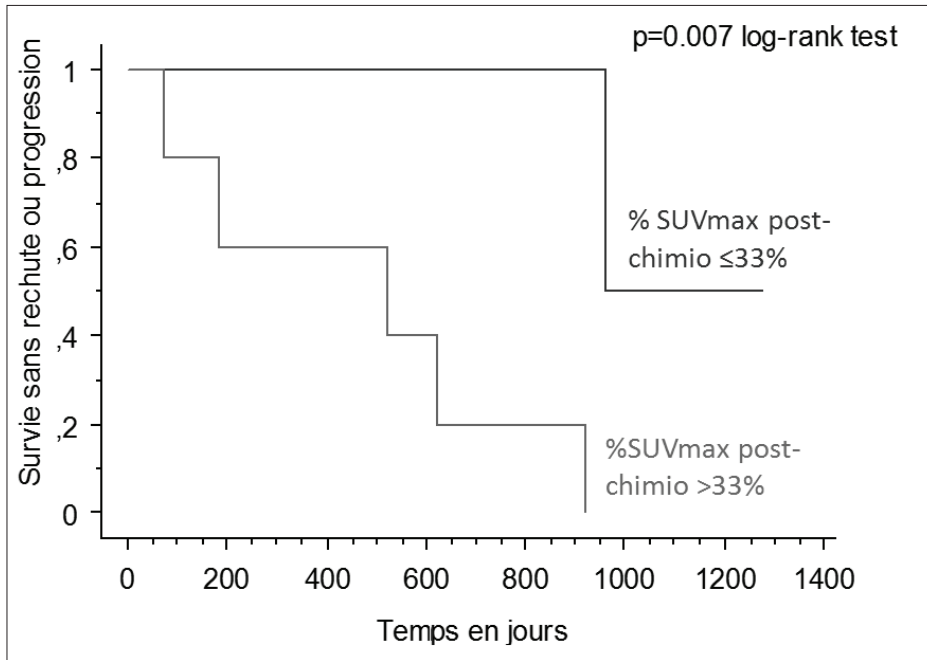


Figure 2. La chute de la courbe de survie du groupe % SUVmax postchimio $\leq 33\%$ est liée à un patient métastatique osseux initial avec une bonne réponse initiale à la chimiothérapie.

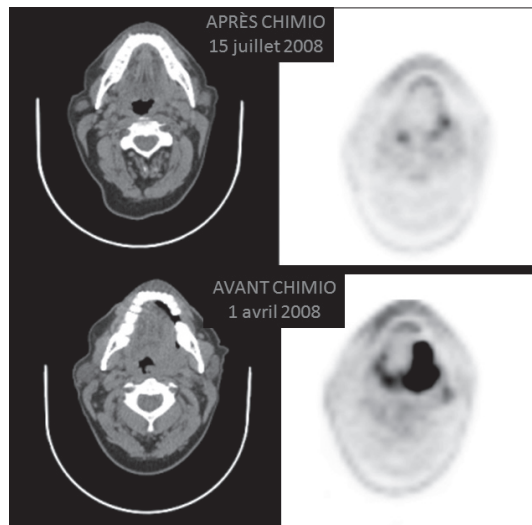


Figure 3. Patient présentant un carcinome épidermoïde de l'oropharynx gauche. Bonne réponse métabolique après 3 cures de TPF (SUVmax postchimio à 15 % de la valeur initiale préchimio). Absence de récurrence après un suivi de 30 mois. Les coupes axiales TDM et TEP centrées sur la tumeur après chimiothérapie sont sur la ligne du haut, celles avant chimiothérapie sur la ligne du bas.

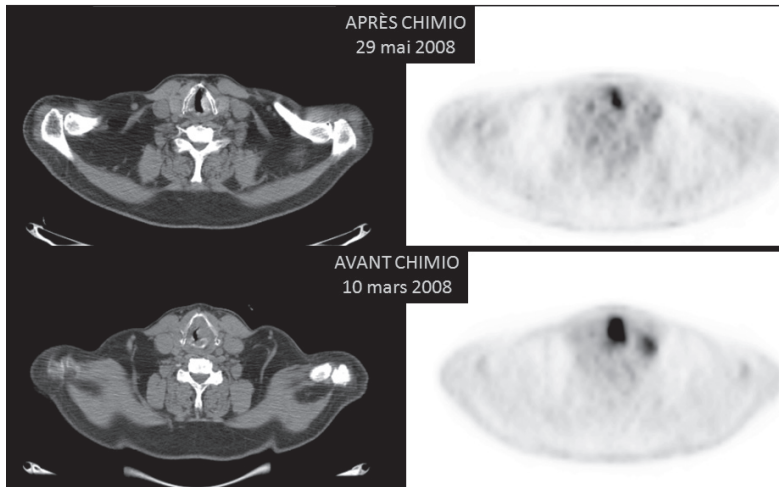


Figure 4. Patient porteur d'un carcinome épidermoïde de l'hémilarynx gauche avec un SUVmax à 94 % de la valeur initiale après 3 cures de TPF. Cette mauvaise réponse métabolique s'opposait à une bonne réponse initiale apparente en tomodensitométrie sur la lésion primitive. L'évolution clinique a conduit à une laryngectomie totale (les coupes axiales TDM et TEP centrées sur la tumeur après chimiothérapie sont sur la ligne du haut, celles avant chimiothérapie sur la ligne du bas).

Discussion

Le pourcentage de réduction du SUVmax après traitement est un critère simple, souvent utilisé pour tout type de tumeur en évaluation de la réponse thérapeutique. Un seuil de 33 % (soit une réduction à 67 %) de fixation du FDG après 2-3 cures d'induction a dans notre étude une bonne valeur pronostique en terme de survie sans rechute ou progression. Ce seuil est très proche de celui de 35 % (soit 65 % de réduction) d'une étude récente [4], également rétrospective sur 21 patients présentant une réponse partielle selon RECIST [5] après chimiothérapie d'induction. Notre critère de réponse est intermédiaire entre la réponse partielle (réduction de 30 % du SUVmax soit 70 % de la valeur initiale) et la réponse métabolique complète (normalisation de la fixation) selon PERCIST [5].

L'utilisation de la TEP-TDM au ^{18}F FDG en évaluation de la réponse après chimiothérapie d'induction a des implications pratiques et théoriques. Des variations de paramètres tels que le délai entre chimiothérapie et réalisation de la TEP, le délai entre l'injection du FDG et l'acquisition de la TEP (habituellement 60 minutes) ou la glycémie à jeun (idéalement inférieure à 7 mM) au moment de la TEP peuvent fausser l'interprétation de la réponse au traitement [1, 2]. Ainsi, le délai entre chimiothérapie et réalisation de la TEP doit ainsi être supérieur à 10 jours et si possible de l'ordre de 3 à 4 semaines, le plus proche possible de la prochaine cure de chimiothérapie [2]. Dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique, les délais entre l'injection du FDG et l'acquisition des images TEP ne devraient pas différer de plus ou moins 5 minutes entre deux examens d'après les recommandations de l'EANM [2]. Ces paramètres doivent être clairement présents dans les comptes rendus de TEP et pris en compte. Théoriquement, les critères utilisés en évaluation de la réponse devraient être dans l'idéal définis pour un nombre fixe de cures et un type histologique donné. On retiendra également que la réponse au traitement de lésions peu fixantes par rapport aux fixations physiologiques environnantes ne peut être évaluée en TEP-TDM au FDG [5].

Conclusion

Sur des études rétrospectives de faibles effectifs, une réduction de la fixation du FDG de l'ordre de 67 % après 2-3 cures d'induction semble avoir une bonne valeur pronostique en terme de survie sans récurrence chez des patients présentant des CE avancés des VADS. La réalisation de TEP d'évaluation après chimiothérapie d'induction pourrait conduire pour certains patients à un changement bénéfique de thérapie. Des études prospectives portant sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires.

Références

1. Schöder H, Fury M, Lee N, Kraus D. PET monitoring of therapy response in head and neck squamous cell carcinoma. *J Nucl Med* 2009 ; 50 (suppl 1) : S74-88.
2. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, *et al.* FDG PET and PET/CT : EANM procedure guidelines for tumour PET imaging : version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 ; 37 : 181-200.
3. R Development Core Team (2010). *R : a language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
4. Yoon DH, Cho Y, Kim SY, *et al.* Usefulness of interim FDG-PET after induction chemotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving sequential induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011 ; 81 :118-25.
5. 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 ; 50 (suppl 1) : S122-50.



Rationnel d'utilisation de la TEP-FDG dans l'évaluation précoce de l'effet des inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR dans les carcinomes épidermoïdes ORL

Sébastien VERGEZ^{1,2}, Jean-Pierre DELORD^{1,4}, Ben ALLAL¹, Fabienne THOMAS¹, Philippe ROCHAIX¹, Olivier CAZELLES³, Séverine BRILLOUET³, Jérôme SARINI⁴, Adil BENLYAZID⁴, Elie SERRANO², Frédéric COURBON³

¹EA4553, laboratoire de pharmacologie clinique et expérimentale des médicaments anticancéreux, Université Paul Sabatier, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

²Service ORL et Chirurgie Cervico-Faciale, CHU Rangueil-Larrey, 24 chemin de Pouvoirville, TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex 9, France

vergez.s@chu-toulouse.fr

³Service de Médecine Nucléaire, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

⁴Service Chirurgie Oncologique, Institut Claudius Regaud, Toulouse, France

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est impliqué dans l'oncogénèse des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Les thérapeutiques ciblant ce récepteur constituent une voie prometteuse pour ces tumeurs de mauvais pronostic avec des modalités de traitements à la fois mieux tolérées chez des patients fragiles (du fait de leurs comorbidités) et efficaces. L'inhibition de l'EGFR et le blocage de la transduction du signal qu'il médie peuvent être obtenus par différentes voies :

- soit par l'utilisation d'anticorps humanisés comme le Cetuximab (C225, Erbitux®) ;
- soit par le blocage de l'activité tyrosine-kinase intracellulaire de ces récepteurs par des petites molécules inhibitrices comme l'Erlotinib (OSI774, Tarceva®) avec les mêmes conséquences d'inhibition sur la transduction du signal [1].

Les effets anti-prolifératifs et pro-apoptotiques de l'erlotinib ont été démontrés *in vitro* [2]. Sa tolérance et son efficacité ont été rapportés en association au platine ou en monothérapie dans des études de phase II en ORL [3, 4]. À ce jour, un problème clinique majeur est l'absence totale de corrélation entre la détection immunohistochimique et le niveau d'expression des récepteurs à l'EGF et les réponses cliniques observées sous ces traitements. Un faible nombre de mutations du domaine catalytique du récepteur à l'EGF a été rapporté en ORL, et ces mutations étaient sans corrélation avec la réponse à ces traitements contrairement à ce qui a été décrit dans les cancers du poumon [5-7].

En l'absence de facteurs prédictifs de réponse, nous sommes focalisés sur l'évaluation thérapeutique précoce afin de pouvoir identifier les patients susceptibles de répondre à ces

traitements. Les méthodes d'imagerie en coupes sont peu adaptées pour l'évaluation précoce de l'efficacité thérapeutique de molécules essentiellement cytostatiques. L'imagerie par Tomographie d'Émission de Positons au ^{18}F Fluorodéoxyglucose couplée à une tomodensitométrie (TEP-FDG/TDM) constitue une alternative non invasive très intéressante pour l'évaluation précoce de ce type de traitement [8].

Sur la base d'études précliniques et clinique, l'objectif de notre travail était d'évaluer la TEP-FDG/TDM comme outil d'évaluation précoce des effets d'inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR (ITK-EGFR) dans les cancers épidermoïdes de la tête et du cou.

Matériel et méthode

La méthodologie des travaux précliniques a été largement détaillée précédemment [9]. Brièvement, sur deux lignées cellulaires épidermoïdes humaines cervico-faciales (CAL33 et CAL166) les effets de l'erlotinib ont été analysés avec étude de la prolifération cellulaire, recherche d'une « réponse moléculaire » sous traitement avec étude de l'expression de la cible moléculaire (EGFR) et des voies de signalisation d'aval (*Western blot*). L'expression des transporteurs Glut (Glut-1 à 4) a également été étudiée sous erlotinib (*Western blot*, Immunofluorescence). Ces lignées ont été implantées à des souris athymiques et une variation du signal tumoral en TEP-FDG/TDM (« réponse métabolique ») a été recherchée chez des souris dès 24 h de traitement par erlotinib, comparée à des souris contrôles (sous placebo) et corrélée à une analyse anatomopathologique tumorale.

L'étude clinique a reposé sur une étude pilote réalisée initialement chez 42 patients atteints de carcinomes épidermoïdes des VADS, non-métastatiques, et traités par erlotinib (150 mg/j *per os*) entre la panendoscopie diagnostique et l'exérèse chirurgicale [10]. Pour 18 patients de l'étude une évaluation par TEP-FDG/TDM a été effectuée avant et après traitement par erlotinib, avec injection de 370 MBq de FDG (Glucotep® Cyclopharma Toulouse France). L'existence d'une réponse métabolique a été évaluée avec la mesure du *standard uptake value* maximal (SUV rapporté au poids du patient puis sa surface corporelle) [11] et la mesure du volume biologique fixant (VB) estimés à l'aide du logiciel (PET VCAR® GEHC). La réponse métabolique a été calculée de la façon suivante :

$DSUV = (SUV_{ap} - SUV_{av}) / SUV_{av} \times 100$ et $dBV = (VB_{ap} - VB_{av}) / VB_{av} \times 100$ (*av* pour avant traitement par erlotinib et *ap* pour après traitement).

Dans la mesure où la quantification d'une réponse clinique était difficile avec des durées si courtes de délivrance (20 jours en moyenne), nous avons comparé la « réponse métabolique » à la « réponse moléculaire » (arbitrairement définie à partir de nos travaux précliniques comme étant une inhibition de Phospho-ERK). P-ERK appartient à la voie de signalisation de prolifération cellulaire et a été un marqueur sensible et pertinent de l'inhibition du signal de prolifération par erlotinib. Dans l'étude clinique, la variation du niveau d'expression de P-ERK, (mais aussi Glut-1, EGFR, etc.) a été évaluée sous traitement à partir des biopsies faites lors de la panendoscopie puis de la pièce opératoire. Une mesure semi-quantitative (*immunoreactive score*, IRS [12]) a été estimée sur une échelle allant de 0 à 12 l'immunomarquage, avec le produit du pourcentage de cellules marquées (0-4) et du degré d'intensité de ce marquage (0-3).

Résultats

Nous avons au préalable validé nos modèles pré-cliniques et ceci a été rapporté précédemment [9]. Brièvement, nous avons authentifié *in vitro* sur nos lignées l'inhibition de phosphorylation de l'EGFR par erlotinib, se traduisant par une inhibition de la prolifération cellulaire *via* l'inhibition des voies de signalisation intracellulaire régulant la prolifération (Phospho-ERK, p27^{Kip1}). Ensuite, *in vivo*, sur des souris athymiques xénogreffées avec

les lignées sus-citées nous avons mis au point une méthode d'acquisition des variations de signal tumoral en TEP-FDG/TDM au cours du temps. Nous avons ensuite pu objectiver une inhibition précoce et durable du métabolisme tumoral dans le groupe de souris traitées par erlotinib, avec une nette inhibition de la fixation tumorale en FDG, dès 24 h de traitement (Figure 1). Cette réponse métabolique était associée à une réponse moléculaire, c'est-à-dire une inhibition de P-ERK authentifiée en immunohistochimie, visible chez les souris traitées et absente chez les souris contrôles.

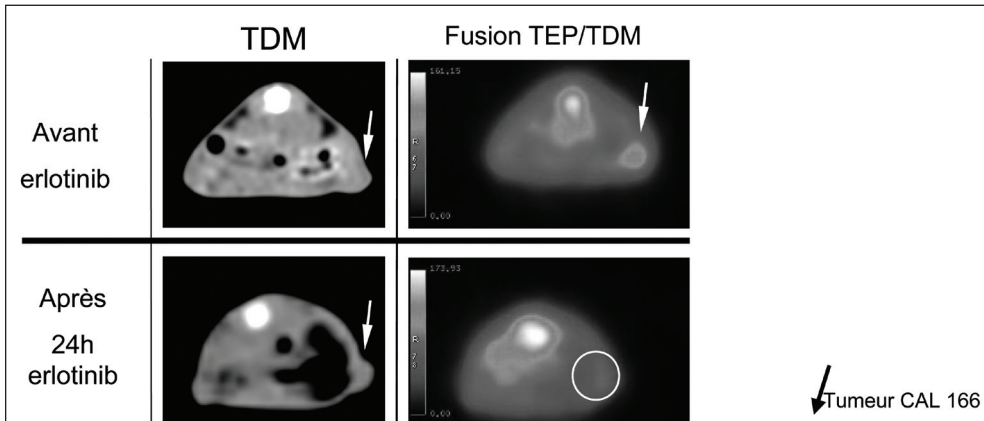


Figure 1. Images tomodensitométriques et fusions TEP-FDG/TDM d'une même souris, en coupe axiale abdominale au niveau d'une tumeur CAL166 implantée en sous-cutané gauche, avant et après 24 h d'erlotinib. La fixation tumorale en FDG, disparaît dès 24 h de traitement.

Ces données pré-cliniques ont été confrontées à l'analyse de la variation du signal tumoral en TEP-FDG/TDM dans l'étude pilote (réponse métabolique). 18 patients ont pu être inclus, 17 hommes et une femme avec une moyenne d'âge de 59 ans. Les primitifs étaient : oraux (10/18), oropharyngés (4/18), laryngés (3/18) et hypopharyngés (1/18). La durée moyenne de traitement par erlotinib était de 20 jours (min-max [6-38]). Douze patients ont présenté une réponse métabolique avec inhibition du signal tumoral authentifié avec diminution du SUV et du volume biologique fixant (VB) (Figure 2).

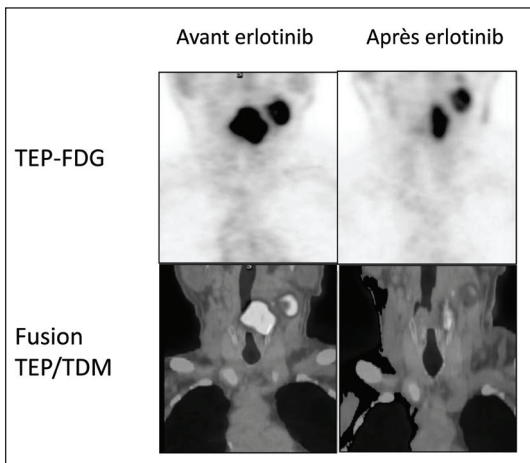


Figure 2. Images tomodensitométriques et fusion TEP-FDG/TDM d'un même patient, en coupe coronale, avant et après 18 jours d'erlotinib. Une réponse métabolique était observée (associée à une réponse moléculaire).

Onze patients ont présenté une réponse moléculaire et tous ont également une réponse métabolique associée. Une corrélation significative est donc apparue entre la réponse métabolique à l'erlotinib (SUV et surtout VB) et la réponse moléculaire (Figure 3). Une diminution de volume biologique de plus de 16,29 % prédisait avec une sensibilité de 100 % l'existence d'une réponse moléculaire associée [9].

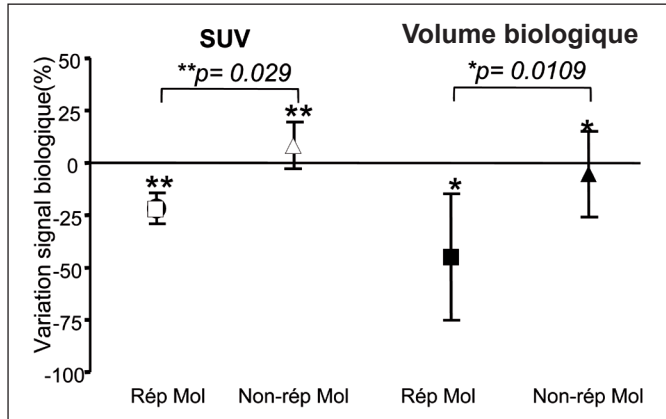


Figure 3. Graphique avec représentation des réponses métaboliques, exprimées avec les variations de SUV rapporté au poids du patient (SUV), et volume biologique fixant chez les patients présentant une réponse moléculaire (Rép Mol) et les autres (Non-rép Mol). Il existe une corrélation significative entre la réponse métabolique et la réponse moléculaire (Test non-apparié avec correction de Welch).

L'analyse immunohistochimique a permis de conforter les résultats *in vitro* et *in vivo*, retrouvant l'absence de diminution de Glut-1 sous erlotinib (Figure 4).

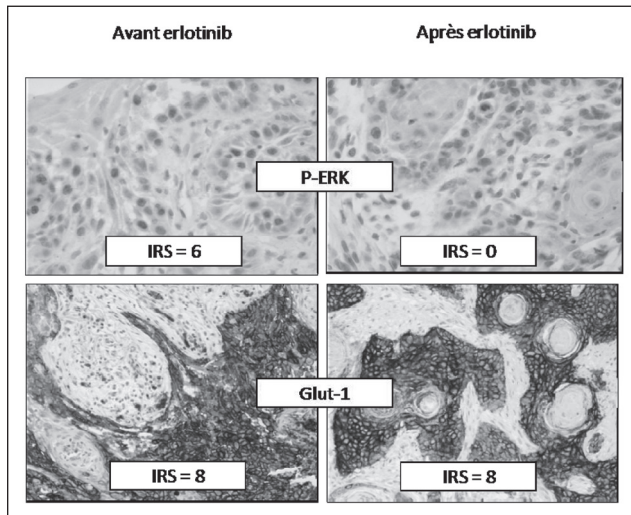


Figure 4. Étude immunohistochimique avant et après traitement par erlotinib de P-ERK1 et Glut-1. L'inhibition de P-ERK, avec un immunoréactif score (IRS) qui diminue de 6 à 0, signe une réponse moléculaire. L'immunomarquage de Glut-1 est en revanche stable sous erlotinib (IRS stable à 8).

Discussion

Nous avons utilisé dans notre travail du glucose marqué au ^{18}F Fluor comme radiopharmaceutique (^{18}F FDG). Cette molécule est un analogue métabolique du glucose et sa pénétration en intracellulaire s'effectue grâce à une famille de protéines transmembranaires de transport nommées Glut. La littérature rapporte des liens entre la transcription de ces transporteurs Glut et les signaux induits par les facteurs de croissance tels que l'EGF *via* les cascades de signalisation qu'ils régulent [13]. Il était donc légitime de s'interroger sur la possible influence de l'erlotinib sur ces transporteurs. En effet, de par son activité d'inhibition de l'EGFR, l'erlotinib pouvait avoir un effet sur la représentation membranaire de ces transporteurs et ainsi avoir des conséquences sur le transport du glucose et/ou du ^{18}F FDG. De fait, l'interprétation d'une diminution de fixation tumorale par TEP-FDG n'aurait pas seulement été liée aux effets cytostatiques et donc inhibiteurs du métabolisme cellulaire de l'erlotinib mais tout ou partie de cette diminution de fixation tumorale pouvait alors être imputée à l'inhibition de la captation du glucose radiomarqué (^{18}F FDG).

Dans nos travaux précliniques et cliniques, par trois techniques différentes : le *Western blot*, l'immunofluorescence et l'immunohistochimie (*in vivo* ainsi qu'en clinique), nous n'avons pas retrouvé de diminution de l'expression de Glut-1 sous erlotinib. Mais ces résultats obtenus avec Glut-1 en ORL sont contradictoires avec l'observation préclinique de la diminution précoce de la représentation membranaire des transporteurs glucose Glut-2 et Glut-3 respectivement dans les tumeurs stromales gastro-intestinales sous imatinib et tumeurs pulmonaires sous gefitinib [14, 15]. Néanmoins, Prenen *et al.* décrivaient aussi une inhibition du métabolisme tumoral des tumeurs stromales gastro-intestinales sous imatinib authentifiable avec une inhibition précoce de la fixation de FDG dans les tumeurs [16]. Ceci renforce donc le rationnel d'utilisation de ce radiopharmaceutique glucosé dans l'évaluation précoce de l'effet de l'erlotinib en ORL. Enfin, une publication récente a validé l'utilisation de la TEP-FDG dans l'évaluation précoce des effets de l'erlotinib dans les cancers bronchopulmonaires non à petites cellules [17].

En conclusion

Ce travail a donc permis de valider l'usage de la TEP-FDG dans l'évaluation précoce de l'effet de l'erlotinib dans les cancers épidermoïdes des VADS. En 2010, ce constat n'a pas d'application clinique en ORL mais nous avons fait la preuve d'un concept, qui sera probablement utile à l'avenir, avec l'émergence de nouvelles thérapies ciblées. D'ailleurs, nos modèles précliniques validés peuvent être déclinés dans l'évaluation de nouvelles molécules ciblées et de nouveaux radiopharmaceutiques.

Résumé

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est impliqué dans l'oncogénèse des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. Les thérapeutiques ciblant ce récepteur constituent une voie prometteuse pour ces tumeurs de mauvais pronostic mais il n'a pas été identifié en ORL de facteurs prédictifs de réponse à ces molécules. Face à cette problématique, nous avons proposé d'évaluer un outil dans la détermination précoce de l'effet des inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR. Cet outil était la tomographie par émission de positons au ^{18}F Fluorodéoxyglucose couplée à la tomodesdensitométrie (TEP-FDG/TDM). L'inhibiteur de tyrosine-kinase de l'EGFR évalué dans cette étude était l'erlotinib-Tarceva[®].

Cet outil a été évalué en deux temps. Tout d'abord, sur deux modèles précliniques de carcinome épidermoïde ORL, une « réponse métabolique » significative a été observée

dès 24 h de traitement par erlotinib (avec une diminution significative du signal tumoral en FDG).

Ensuite, les résultats de ces modèles précliniques ont pu être corrélés aux acquisitions TEP-FDG/TDM effectuées chez 18 patients avant et après un traitement quotidien avec 150 mg d'erlotinib administré pendant 20 jours en moyenne. Il s'agissait d'une étude pilote incluant des patients atteints de carcinomes épidermoïdes ORL, non-métastatiques recevant ce traitement en néo-adjuvant entre l'endoscopie diagnostique et l'exérèse chirurgicale. Une corrélation significative est apparue entre la « réponse métabolique », définie par une diminution du signal tumoral en FDG sous traitement (*standard uptake value* et volume biologique) et la « réponse moléculaire » à l'erlotinib (signant l'inhibition des cascades de signalisation de la prolifération des cellules tumorales objectivée en immunohistochimie).

En conclusion, la TEP-FDG/TDM est utile dans l'évaluation précoce des effets des inhibiteurs de tyrosine-kinase de l'EGFR dans les carcinomes épidermoïdes ORL.

Références

- Hidalgo M. Erlotinib : preclinical investigations. *Oncology (Williston Park)* 2003 ; 17 (suppl 12) : 11-6.
- Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, Arnold L, Boman B, Cunningham A, *et al.* Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 4838-48.
- Siu LL, Soulieres D, Chen EX, Pond GR, Chin SF, Francis P, *et al.* Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck : a Princess Margaret Hospital phase II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials group study. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2178-83.
- Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 77-85.
- Loeffler-Ragg J, Witsch-Baumgartner M, Tzankov A, Hilbe W, Schwentner I, Sprinzl GM, *et al.* Low incidence of mutations in EGFR kinase domain in Caucasian patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2006 ; 42 : 109-11.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, *et al.* Erlotinib in lung cancer : molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 133-44.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2129-39.
- Sunaga N, Oriuchi N, Kaira K, Yanagitani N, Tomizawa Y, Hisada T, *et al.* Usefulness of FDG-PET for early prediction of the response to gefitinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008 ; 59 : 203-10.
- Vergez S, Delord JP, Thomas F, Rochoix P, Caselles O, Filleron T, *et al.* Preclinical and clinical evidence that Deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography with computed tomography is a reliable tool for the detection of early molecular responses to erlotinib in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16 : 4434-45.
- Thomas F, Rochoix P, Benlyazid A, Sarini J, Rives M, Lefebvre JL, *et al.* Pilot study of neoadjuvant treatment with erlotinib in nonmetastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 7086-92.
- 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 35 : 1773-82.

12. Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Der Pathologe* 1987 ; 8 : 138-40.
13. Kelloff GJ, Hoffman JM, Johnson B, Scher HI, Siegel BA, Cheng EY, *et al.* Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 2785-808.
14. Prenen H. Imatinib mesylate inhibits glucose uptake in gastrointestinal stromal tumor cells by downregulation of the glucose transporters recruitment to the plasma membrane. *Am J Biochem Biotechnol* 2005 ; 1 : 95-102.
15. Su H, Bodenstern C, Dumont RA, Seimbille Y, Dubinett S, Phelps ME, *et al.* Monitoring tumor glucose utilization by positron emission tomography for the prediction of treatment response to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006 ; 12 : 5659-67.
16. Prenen H, Deroose C, Vermaelen P, Sciot R, Debiec-Rychter M, Stroobants S, *et al.* Establishment of a mouse gastrointestinal stromal tumour model and evaluation of response to imatinib by small animal positron emission tomography. *Anticancer Res* 2006 ; 26 : 1247-52.
17. Aukema TS, Kappers I, Olmos RA, Codrington HE, van Tinteren H, van Pel R, *et al.* Is 18F-FDG PET/CT useful for the early prediction of histopathologic response to neoadjuvant erlotinib in patients with non-small cell lung cancer ? *J Nucl Med* 2010 ; 51 : 1344-8.



Évolution des concepts en termes de curage ganglionnaire dans les stratégies de radiochimiothérapie pour cancer de la tête et du cou

Place de l'imagerie multimodalité post-irradiation, rôle de la chimiothérapie d'induction, influence des nouveaux facteurs de risque

Une étude GETTEC

Juliette THARIAT^{1,2}, Marc HAMOIR², Renaud GARREL², Alain COSMIDIS², Olivier DASSONVILLE², Jean-Michel PRADES², Stéphane TEMAM², François JANOT², Jean-Claude MÉROL², Olivier MALARD², Olivier CHOUSSY², Jean LACAU St GUILY², Bertrand BAUJAT², Christian-Adrien RIGHINI², Sandra SCHMITZ², Sébastien VERGEZ², Christophe FERRON², Catherine SCAVENNEC², Didier SALVAN², Yann MALLET², Sylvain MORINIÈRE², Jérôme SARINI², Nicolas FAKHRY², Guy ANDRY², Emmanuel BABIN², Bruno TOUSSAINT², Didier DEQUANTER², Angélique GIROD², Pierre-Olivier VEDRINE², Adil BENLYAZID², René-Jean BENSADOUN², Erwan DE MONÈS², Frédéric LAGARDE², Nicolas GUEVARA², Philippe CÉRUSE², Benjamin LALLEMANT², Georges LAWSON², Pierre LINDAS², Marc POUPART², Suzy DUFLO², Béatrix BARRY², Gilles DOLIVET², Dominique DE RAUCOURT², Xavier DUFOUR²

¹*Centre Antoine Lacassagne, Institut Universitaire de la Face et du Cou (IUFCC),
33 avenue de Valombrose, 06189 Nice, France*

jthariat@hotmail.com

²*Pour le groupe GETTEC*

La question du curage en situation de stratégie non chirurgical du primitif T reste non consensuelle. La question s'est complexifiée ces 20 dernières années avec les progrès de la radiochimiothérapie en termes de réponse T en N, la capacité des méthodes d'imagerie dont la TEP à prédire la réponse histologique, l'avènement du TPF en induction et une réponse différente à la radiochimiothérapie des cancers *Human papilloma virus* (HPV) positifs.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude des pratiques au sein du groupe GETTEC pour évaluer l'impact des changements diagnostiques (imagerie de la réponse), thérapeutiques (radiothérapie conformationnelle et chimiothérapie) et épidémiologiques (incidence croissante des cancers liés au HPV) sur la chronologie du curage par rapport à la radiothérapie. Un questionnaire en ligne (www.easy-crf.com/curage) a été proposé à des chirurgiens ORL experts. La population étudiée concernait les cancers ORL avec adénopathies au diagnostic nasopharynx exclu. Ce questionnaire a été conçu en prévision d'un essai prospectif de phase III pour les petits T gros N randomisant entre un curage premier ou un curage après radiochimiothérapie en cas de reliquat ganglionnaire avec une stratification sur la chimiothérapie d'induction (essai GETTEC, Pr Dufour). Les réponses au questionnaire ont été collectées sur une période de 2 mois. Les statistiques Descriptives et tests Chi-2 ont été réalisés avec le logiciel SPSS v12.

Résultats

Le taux de remplissage était de 61 % après relance. Les réponses étaient considérées représentatives de la politique institutionnelle. 90 % pratiquaient systématiquement un scanner lors du bilan initial, les 10 % restants pratiquant une échographie et/ou une IRM notamment en cas de tumeur de l'oropharynx ou de la cavité buccale. Dans 37 % des cas, un PET était fait. 50 % des institutions recherchaient systématiquement le statut HPV (PCR ou immunohistochimie anti-p16 le plus souvent). 18 % des institutions ne faisaient jamais de curage 1^{er}, 20 % rarement, 40 % quelquefois, 14 % souvent et 8 % systématiquement. Pour ceux pratiquant un curage 1^{er}, le (ou les) critères nécessaires et suffisants étaient dans 38 % un ganglion nécrotique, 28 % un ganglion kystique, 8 % un primitif hypopharyngé, 40 % un ganglion de plus de 3 cm, 64 % un ganglion de plus de 6 cm, et dans 40 % « un petit primitif » (T1-2) avec de grosses adénopathies (N2-3). Pour ceux pratiquant le curage uniquement après radiochimiothérapie, seuls 20 % pratiquaient ce curage indépendamment de la réponse.

30 % (médiane ; *range* 1-90) des patients N+ avaient une chimiothérapie d'induction. Dans ces cas, le curage était le plus souvent fait entre la fin de la chimiothérapie et le début de la radiothérapie (42 %) en cas de reliquat ganglionnaire. Quand un TPF n'était pas réalisable, une radiochimiothérapie était proposée dans 82 % des cas plutôt qu'une autre chimiothérapie d'induction. En cas de curage après radiochimiothérapie, la réponse était le plus souvent basée sur un scanner à 8-12 semaines. Un PET était demandé dans 72 % des cas en cas de reliquat, le plus souvent à 12 semaines. Le curage radical n'était plus systématique. Un traitement complémentaire (curiethérapie ou complément d'irradiation externe focalisé) était discuté dans un quart des institutions en cas de masse interstitielle sur le curage.

Discussion

Ce questionnaire montre que la stratégie de curage post-radiochimiothérapie basée sur la présence d'un reliquat ganglionnaire en imagerie est la plus fréquente. Le reliquat était évalué en scanner complété d'un TEP dans 3/4 des cas. Néanmoins, un quart environ préconisait un curage premier. Le critère le plus consensuel était la présence d'un petit primitif associé à des adénopathies N2-3 (situation relativement fréquente pour les tumeurs de l'hypopharynx). Par ailleurs, malgré le niveau de preuve encore limité (GORTEC 2007-2 en attente), la place du TPF en induction pour les patients N+ est croissante. Dans ces cas, le curage est réalisé en « sandwich » après le TPF et avant la radiothérapie. Le statut HPV était encore relativement peu pris en compte dans la stratégie thérapeutique.

Conclusion

L'essai GORTEC 2007-02 devrait donner des éléments de réponse sur la place du TPF en induction (l'essai PARADIGM étant fermé pour faute d'inclusion) ; l'essai GETTEC « petit T gros N » du Pr Dufour devrait répondre à la question du curage premier *versus* après radiochimiothérapie dans ses situations. Il sera important de préciser la réponse ganglionnaire en fonction du statut HPV (ganglions volontiers kystiques ; prédominance des atteintes oropharyngées) et d'élucider les mécanismes moléculaires à l'origine de la moins bonne réponse ganglionnaire par rapport à celle du primitif (étude translationnelle nécessaire hypoxie, immunité, relations stroma-tumeur + faisabilité du sentinelle post-irradiation ?).



VI

Apport de l'imagerie dans le suivi des cancers des VADS



Aspects post-opératoires du larynx en tomодensitométrie après laryngectomie partielle

Raphaëlle SOUILLARD-SCEMAMA¹, Frédérique DUBRULLE²,
Dominique CHEVALIER³

¹Service d'imagerie, Hôpital Sainte Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France

²Service d'imagerie, Hôpital Huriez, CHU de Lille

³Service ORL, Hôpital Huriez, CHU de Lille, rue Michel Polonovski, 59037 Lille Cedex, France

raphaellesouillard@yahoo.fr

dominique.chevalier@chu-lille.fr

La surveillance des patients opérés par laryngectomie partielle est indispensable afin de détecter précocement une éventuelle récurrence tumorale. L'évaluation postopératoire s'appuie sur l'examen clinique et la laryngoscopie indirecte. Une lésion tumorale ayant fréquemment un développement sous-muqueux, une récurrence tumorale locale après laryngectomie partielle peut de ce fait être difficile à détecter en laryngoscopie indirecte. L'étude postopératoire par tomодensitométrie (TDM) permet de détecter ce type de récurrence. Il est donc important de savoir reconnaître les principaux types de laryngectomie partielle employés et leur aspect caractéristique en TDM afin de savoir différencier un aspect postopératoire normal d'une récurrence tumorale. Peu d'études dans la littérature rapportent l'aspect postopératoire du larynx en imagerie TDM après laryngectomie partielle [1, 2]. Dans ce travail, nous avons voulu fournir des éléments descriptifs tomодensitométriques précis permettant de reconnaître les principales techniques chirurgicales de laryngectomie partielle en étudiant rétrospectivement les examens tomодensitométriques postopératoires de 27 patients ayant bénéficié d'une laryngectomie partielle pour carcinome épidermoïde laryngé. Nous illustrons également l'aspect en TDM des récurrences tumorales après laryngectomie partielle observées dans notre étude.

Les principales techniques de chirurgie partielle du larynx regroupent pour l'étage glottique, la cordectomie, la laryngectomie frontolatérale, la laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie ou intervention de Tucker et la laryngectomie horizontale avec cricohyoïdoépiglottopexie (CHEP) ; pour l'étage sus-glottique, il s'agit de la laryngectomie horizontale avec cricohyoïdopexie (CHP) et de la laryngectomie horizontale sus-glottique [3], ainsi que l'hémipharyngolaryngectomie supraglottique et l'hémipharyngolaryngectomie supracricoidienne, ces 2 techniques étant également proposées pour la prise en charge des tumeurs pharyngées [4, 5].

Afin de pouvoir reconnaître et distinguer les principales techniques de laryngectomie partielle pratiquées et les différents types de reconstruction utilisés, nous avons déterminé trois plans de coupe de référence en TDM :

- un plan de coupe supérieur correspondant à une section dans le plan axial passant par l'os hyoïde (*Figure 1*),
- un plan de coupe inférieur représenté par une section dans le plan axial passant par le bord supérieur du cartilage cricoïde (*Figure 3*),
- un plan de coupe intermédiaire se situant entre les deux sections précédentes et passant par le plan des aryténoïdes (*Figure 2*).

Une coupe sagittale médiane (*Figure 4*) est également utile pour différencier les reconstructions chirurgicales effectuées ainsi que pour apprécier la qualité de la pexie par la mesure de la distance entre le bord inférieur de l'os hyoïde et le bord inférieur du cartilage cricoïde, en particulier en cas de laryngectomie horizontale avec CHP ou CHEP.

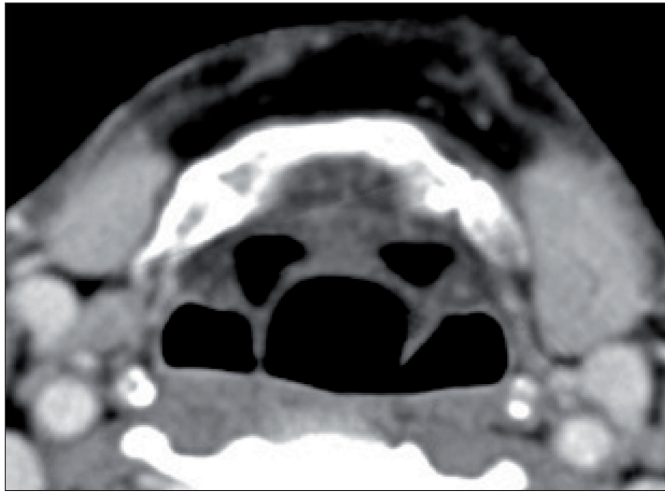


Figure 1. Coupe axiale TDM de référence passant par l'os hyoïde (coupe supérieure).

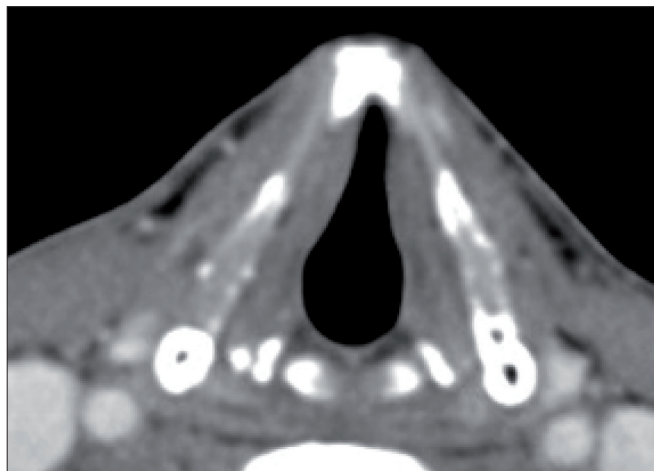


Figure 2. Coupe axiale TDM de référence passant par le plan des aryténoïdes (coupe intermédiaire).

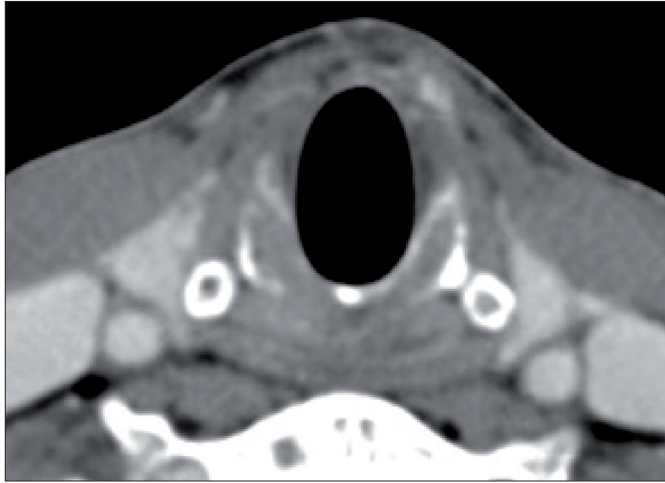


Figure 3. Coupe axiale TDM de référence passant par le bord supérieur du cartilage cricoïde (coupe inférieure).

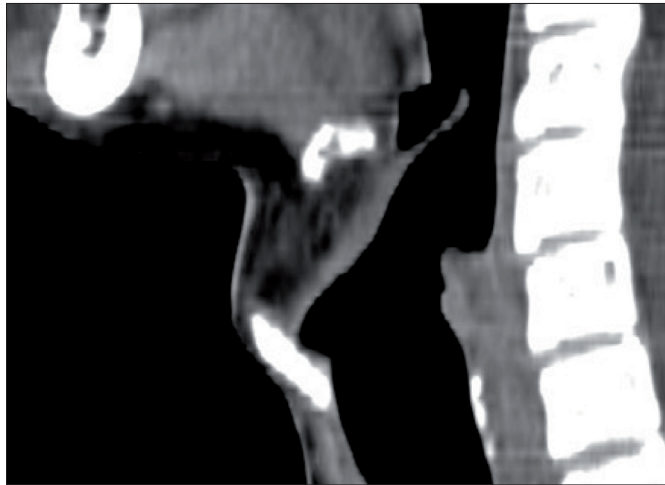


Figure 4. Coupe sagittale médiane passant par l'os hyoïde et le cartilage cricoïde.

Étage glottique

Corpectomie par voie endoscopique

Ce type d'intervention n'intéressant que l'étage glottique, la section intermédiaire passant par les plis vocaux est la seule à présenter des modifications comparativement à un larynx normal non opéré. L'aspect postopératoire observé en TDM après corpectomie laser varie en fonction du type de corpectomie pratiqué. En cas de corpectomie de type I ou II,

l'étage glottique présente, en TDM, un aspect postopératoire identique à celui d'un larynx normal non opéré. À partir du type III, le larynx présente des modifications en TDM sous forme d'une asymétrie du plan vocal avec amputation partielle ou totale d'un pli vocal du côté opéré. Un plan de coupe coronal passant par le plan glottique est également utile pour visualiser l'asymétrie à cet étage. À partir du type IV, l'asymétrie est plus marquée, le pli vocal atteint ayant été réséqué sur toute son épaisseur. On a observé chez les 2 patients de notre étude ayant bénéficié d'une cordectomie de type III, une condensation du cartilage thyroïde en regard de la zone traitée par cordectomie laser. Cette condensation s'explique par le contact intime avec le périchondre interne du cartilage thyroïde lors de l'intervention en cas de cordectomie de type III, et par la résection de ce périchondre interne en cas de cordectomie totale ou étendue.

Le plan de coupe supérieur passant par l'os hyoïde et le plan de coupe inférieur passant par le cartilage cricoïde ne présentent aucune modification comparativement à l'imagerie d'un larynx normal non opéré.

Laryngectomie frontolatérale

On rappelle que dans cette intervention chirurgicale, seule la partie médiane et antérieure du cartilage thyroïde est réséquée. Les ailes thyroïdiennes sont ensuite rapprochées en avant après fixation antérieure du pied de l'épiglotte. Sur le plan glottique, un seul pli vocal est réséqué dans sa totalité et seul le tiers antérieur du pli vocal controlatéral est réséqué, ainsi que la commissure antérieure. Ces remarques constituent les principales différences permettant de distinguer un larynx opéré par laryngectomie frontolatérale d'un larynx opéré par laryngectomie frontale antérieure avec épiglotoplastie. Là encore, c'est l'étude du plan de coupe intermédiaire qui reste le plus utile pour différencier ces 2 aspects postopératoires.

Il est important de préciser qu'après ce type de laryngectomie partielle, il se constitue fréquemment une synéchie en regard soit de la commissure antérieure, soit de la sous-glottite. Il ne faut pas interpréter cet épaississement antérieur postopératoire réactionnel observé en imagerie comme une récurrence tumorale, sous réserve de la corrélation à l'examen clinique.

Laryngectomie frontale antérieure avec épiglotoplastie (intervention de Tucker)

Dans cette technique, comme en cas de laryngectomie frontolatérale, la totalité du pli vocal atteint est réséqué. Les deux principales différences avec la technique de laryngectomie frontolatérale sont l'importance de la résection du pli vocal controlatéral et du cartilage thyroïde. En cas de laryngectomie frontale antérieure, l'exérèse du pli vocal controlatéral est beaucoup plus étendue : elle intéresse les 2/3 antérieurs du pli vocal controlatéral à la lésion alors que seul le tiers antérieur est réséqué en cas de laryngectomie frontolatérale. Cette différence est bien observée sur la coupe intermédiaire passant par les aryténoïdes dans le plan axial.

En cas d'intervention de Tucker : l'angle antérieur, comprenant la partie antérieure et les parties antérolatérales sont réséquées, alors que la résection cartilagineuse est plus limitée en cas de laryngectomie frontolatérale, ne comprenant que la partie antérieure et antérolatérale homolatérale à la lésion.

Sur le plan de la reconstruction, la différence entre la laryngectomie frontolatérale et la laryngectomie frontale antérieure réside dans le fait que le pied de l'épiglotte est abaissé pour être suturé en bas au bord supérieur du cricoïde et latéralement aux ailes thyroïdiennes restantes en cas d'intervention de Tucker. La coupe axiale intermédiaire permet d'illustrer la présence de l'épiglotte entre les ailes thyroïdiennes. La coupe sagittale médiane est intéressante pour illustrer le rapprochement du pied de l'épiglotte au cartilage cricoïde.

Laryngectomie horizontale avec cricohyoïdoépiglottopexie (CHEP)

L'exérèse comprend le cartilage thyroïde en partie, la partie infrahyoïdienne de l'épiglotte et l'espace paraglottique, les 2 plis vocaux, les 2 plis vestibulaires et l'aryténoïde du côté atteint. La loge préépiglottique est laissée en place.

La coupe TDM intermédiaire passant par les aryténoïdes dans le plan axial permet d'une part de constater l'absence de plis vocaux et d'autre part, d'illustrer l'importance de la résection du cartilage thyroïde. En effet, seule la partie postérieure est laissée en place, contrairement aux techniques de laryngectomie frontolatérale et de laryngectomie frontale antérieure avec épiglottoplastie dans lesquelles seule une partie antérieure plus ou moins étendue du cartilage thyroïde est réséquée. Seules les cornes thyroïdiennes inférieures sont laissées en place en cas de laryngectomie horizontale avec CHEP afin de ne pas léser les nerfs laryngés inférieurs [1, 2, 6]. La partie résiduelle du cartilage thyroïde non réséquée est visualisée aussi bien sur la coupe axiale intermédiaire, sur la coupe axiale inférieure passant par le cartilage cricoïde que sur une coupe sagittale latérale. Sur la coupe TDM inférieure passant par le bord supérieur du cricoïde, il est fondamental de toujours s'assurer de l'absence d'épaississement muqueux en regard du cartilage cricoïde.

La section de coupe supérieure est essentielle pour différencier une technique de laryngectomie horizontale avec CHEP d'une laryngectomie horizontale avec cricohyoïdopexie (CHP). La différence principale entre ces 2 techniques réside dans le fait que la loge préépiglottique ainsi que la portion suprahyoïdienne de l'épiglotte sont laissées en place en cas de CHEP alors qu'elles sont réséquées en cas de CHP. La coupe axiale TDM supérieure permet de visualiser la partie de l'épiglotte laissée en place en cas de CHEP. Les sections de coupes intermédiaire et inférieure ne diffèrent pas de celles observées après laryngectomie horizontale avec CHP.

La mesure de la distance entre le bord inférieur de l'os hyoïde et le bord supérieur du cartilage cricoïde sur la coupe sagittale médiane permet d'évaluer la qualité de la pexie. Cette distance doit être la plus courte possible. Il est admis qu'une distance supérieure à 30 mm entre ces 2 structures est considérée comme un échec de la pexie cricohyoïdienne et constitue donc un facteur de risque de troubles de déglutition postopérateurs [2].

Étage sus-glottique

Laryngectomie horizontale avec cricohyoïdopexie (CHP)

On rappelle que l'exérèse comprend le cartilage thyroïde, l'épiglotte dans sa totalité, la loge préépiglottique, les 2 plis vocaux, les 2 plis vestibulaires et un cartilage aryténoïde. Au cours de cette technique chirurgicale sont laissés en place le cricoïde, au moins un cartilage aryténoïde et l'os hyoïde. La reconstruction consiste à rapprocher et à aligner médialement le bord inférieur de l'os hyoïde au bord supérieur du cartilage cricoïde.

La coupe de section supérieure est donc fondamentale pour l'analyse de ce type d'intervention chirurgicale. Elle met en évidence l'absence de visualisation de la loge préépiglottique et de l'épiglotte, contrairement à une intervention de type laryngectomie horizontale avec cricohyoïdoépiglottopexie (CHEP), dans laquelle la loge préépiglottique et la portion suprahyoïdienne de l'épiglotte sont conservées. 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 la langue. Sur cette coupe, du fait de la pexie, on visualise donc également les aryténoïdes, le cartilage cricoïde et l'os hyoïde. On visualise fréquemment les cornes inférieures du cartilage thyroïde sur l'imagerie postopératoire. En effet, celles-ci sont épargnées au cours de la chirurgie afin de ne pas risquer de léser le nerf laryngé inférieur, essentiel pour la préservation de la fonctionnalité du muscle cricoaryténoïdien qui permet d'assurer une phonation correcte [1, 2, 7]. Les

sections de coupes intermédiaire et inférieure sont identiques à celles observées en cas de laryngectomie horizontale avec CHEP.

Tout comme en cas de laryngectomie horizontale avec cricohyoïdoépiglottopexie (CHEP), la qualité de la reconstruction s'apprécie par la mesure de la distance entre le bord inférieur de l'os hyoïde et le bord supérieur du cartilage cricoïde sur une coupe sagittale médiane. Cette distance, comme indiqué précédemment, doit être la plus courte possible et ne doit pas excéder 30 mm [2].

Laryngectomie horizontale sus-glottique

Cette technique chirurgicale consiste à réséquer le tiers supérieur du cartilage thyroïde, la loge préépiglottique, l'épiglotte, les replis aryépiglottiques et le pli vestibulaire. L'os hyoïde est le plus souvent réséqué [8] même si son exérèse n'est pas indispensable d'un point de vue carcinologique [9]. Le plan de coupe supérieur illustre l'absence d'épiglotte et de la loge préépiglottique, ainsi que de l'os hyoïde dans la majorité des cas. Cette particularité est également bien illustrée sur une coupe sagittale médiane. La coupe intermédiaire et la coupe inférieure ne présentent pas de modification comparativement à une imagerie laryngée normale : l'étage glottique et l'étage sous-glottique sont normaux.

Hémipharyngolaryngectomie

Hémipharyngolaryngectomie supraglottique

Cette intervention réalise l'exérèse d'un hémipharynx et d'un hémilarynx. Les principales différences comparativement aux autres techniques chirurgicales sont observées sur les coupes supracricoïdiennes. Sur la coupe axiale passant par l'os hyoïde, il manque la moitié homolatérale à la lésion de l'épiglotte, de la loge préépiglottique et de l'os hyoïde. Sur la coupe passant par le carrefour des 3 replis, on observe qu'il manque la région des 3 replis homolatérale à la lésion. Le plan passant par les plis vocaux est intact, cette intervention conservant le plan glottique à la différence de l'hémipharyngolaryngectomie supracricoïdienne. Le plan passant par l'étage sous-glottique montre une sous-glotte intacte et régulière et illustre la conservation des cornes inférieures du cartilage thyroïde.

Hémipharyngolaryngectomie supracricoïdienne

Les modifications observées en TDM après ce type de chirurgie ne diffèrent pas de celles observées en cas d'hémipharyngolaryngectomie supraglottique, à l'exception du plan de coupe passant par les plis vocaux. En effet, cette technique chirurgicale ne conservant pas le pli vocal homolatéral à la lésion, on observe de ce fait une asymétrie à l'étage glottique. Il est possible d'observer une hypertrophie compensatrice du pli vocal controlatéral restant. Dans ce cas, il faut toujours confronter cet aspect à l'examen clinique. Il peut être nécessaire de réaliser des biopsies à ce niveau si un doute persiste. Tout comme en cas d'hémipharyngolaryngectomie supraglottique, le plan de coupe passant par l'os hyoïde illustre la résection de la moitié de l'os hyoïde et de l'épiglotte, du côté lésionnel. Le plan passant par le cartilage cricoïde reste intact.

Récidives tumorales

Parmi les 27 patients inclus dans notre étude, 13 patients ont présenté une récurrence tumorale au cours de leur suivi. Quatre patients ont présenté une récurrence locale (pli vocal, repli

aryépiglottique, sous-glotte, sinus piriforme), 3 patients ont présenté une récurrence ganglionnaire, 1 patient a présenté une récurrence à distance à type de métastases pulmonaires, 5 ont développé une deuxième localisation primitive (3 localisations pulmonaires, 1 localisation au sinus piriforme et 1 localisation en base de langue) et 2 patients ont développé une troisième localisation primitive (sinus piriforme et base de langue). Le délai de survenue de récurrence tumorale ou de nouvelle localisation tumorale observé dans notre étude est très variable allant de 6 mois à 10 ans (moyenne de 35 mois).

Le taux de survie est de 92 %, un seul patient étant décédé parmi les 13 patients ayant présenté une récurrence tumorale ou une deuxième ou troisième localisation tumorale primitive.

Conclusion

La connaissance des aspects postopératoires en imagerie tomодensitométrique après laryngectomie partielle est fondamentale afin de savoir reconnaître la technique chirurgicale conservatrice employée et de savoir différencier un aspect postopératoire normal d'une récurrence tumorale. La détermination de trois coupes axiales de référence en tomодensitométrie permet d'apporter des repères anatomiques précis afin de différencier les 8 principaux types de laryngectomie partielle étudiés. Une récurrence tumorale après laryngectomie partielle peut prendre différents aspects, illustrés dans ce travail. La détection d'une récurrence tumorale nécessite l'analyse systématique de l'ensemble des coupes tomодensitométriques ainsi qu'une bonne connaissance des aspects postopératoires du larynx après laryngectomie partielle afin de savoir différencier un aspect postopératoire normal d'une récurrence tumorale. Il est important de rappeler que toute suspicion de récurrence tumorale doit être confrontée à un examen clinique et endoscopique avec réalisation de biopsies.

Références

1. Maroldi R, Battaglia G, Nicolai P, Maculotti P, Cappiello J, Cabassa P, Farina D, Chiesa A. CT appearance of the larynx after conservative and radical surgery for carcinomas. *Eur Radiol* 1997 ; 7 : 418-31.
2. Bely-Toueg N, Halimi P, Laccoureye O, Laskri F, Brasnu D, Frija G. Normal laryngeal CT findings after supracricoid partial laryngectomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 ; 22 : 1872-80.
3. Piquet JJ. Laryngectomies partielles, subtotales et totales. *Encycl Med Chir (Éditions Techniques Paris, France)*, Techniques chirurgicales-Tête et cou, 1993, 46-360.
4. Guerrier B, Barazer M, Maurice N. Pharyngectomies et pharyngolaryngectomies. *Encycl Med Chir (Éditions Techniques Paris, France)*, Techniques chirurgicales-Tête et cou, 1993, 46-280.
5. Lefebvre JL, Mallet Y. Pharyngectomies et pharyngolaryngectomies. *Encycl Med Chir (Elsevier Paris, France)*, Techniques chirurgicales-Tête et cou, 2005, 46-280.
6. Laccoureye H, Laccoureye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy : a partial laryngeal procedure for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990 ; 99 : 421-6.
7. Laccoureye H, Laccoureye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy : a partial laryngeal procedure for selected supraglottic carcinoma for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope* 1990 ; 100 : 735-41.
8. Alonso JM. Conservative surgery of cancer of the larynx. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1947 ; 51 : 633-42.
9. Kirchner JA. Fifteenth Daniel C. Baker Jr memorial lecture. What have whole organ sections contributed to the treatment of laryngeal cancer ? *Ann Otol Laryngol* 1989 ; 98 : 661-7.



Intérêt de la tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸FDG dans le suivi des patients traités pour carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures (VADS) en rémission clinique

Gérald VALETTE¹, Ronan ABGRAL², Solène QUERELLOU², Gaël POTARD¹, Yves GAUVIN¹, Pierre-Yves LE ROUX¹, Alexandra LE DUC-PENNEC², Rémi MARIANOWSKI¹, Olivier PRADIER³, Pierre-Yves SALAÜN²

¹Service ORL, CHU de Brest, Boulevard Tanguy Prigent, 29200 Brest, France
gerald.valette@chu-brest.fr

²Service de médecine nucléaire, CHU Morvan-Cavale Blanche, Brest, France

³Service d'oncologie-radiothérapie, CHU Morvan, Brest, France

Les carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) arrivent au 8^e rang mondial en termes de prévalence des cancers. Ils sont localisés au niveau de la cavité buccale, de l'oropharynx, du nasopharynx, de l'hypopharynx et du larynx. Cette affection tumorale soulève plusieurs questions en termes diagnostique et thérapeutique. Son évolution est souvent compliquée de récurrence locale, d'atteinte ganglionnaire, de métastases à distance voire de survenue d'un second cancer. Bien que l'on dispose de plusieurs modalités thérapeutiques (chirurgie et/ou radiothérapie et/ou chimiothérapie), le taux de récurrence locorégionale reste élevé (plus de 40 %) [1]. De plus, 2/3 des récurrences locales et ganglionnaires surviennent dans les deux premières années après traitement [2]. Par ailleurs, il a été démontré qu'un retard dans la détection de récurrence des carcinomes épidermoïdes des VADS est de mauvais pronostic pour la suite de la prise en charge clinique des patients. Les patients pour qui l'on diagnostique précocement une récurrence et qui bénéficient d'une chirurgie de rattrapage ont une probabilité de survie sans rechute de 70 % à 2 ans. Au contraire, elle est de 22 % à 2 ans pour les sujets dont la reprise évolutive tumorale a été révélée à un stade tardif [3].

La surveillance post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS est donc un véritable problème diagnostique.

Les remaniements post-chirurgicaux et la fibrose post-radique peuvent en outre compliquer la détection précoce de maladie résiduelle durant le suivi conventionnel par l'examen clinique ou l'imagerie par tomodensitométrie (TDM) ou par résonance magnétique (IRM) [4].

La surveillance post-thérapeutique recommandée consiste en un examen clinique standard répété durant les 5 premières années, incluant inspection et palpation des différentes régions ORL, complété par la réalisation d'une nasofibroscopie des VADS [5].

Plusieurs études rétrospectives [6-9] et prospectives [10-12] ont montré l'intérêt de la TEP au ^{18}F FDG pour la mise en évidence de récurrence des carcinomes épidermoïdes des VADS avec notamment une efficacité supérieure à l'examen clinique et aux méthodes d'imagerie conventionnelle (TDM, IRM). Cependant, ces études n'ont porté que sur des populations de patients suspects de récurrence. Elles ont donc peu d'impact dans la recherche de récurrence infraclinique. Nous avons réalisé une première étude rétrospective concernant 30 patients traités pour carcinome épidermoïde des VADS et au suivi conventionnel négatif, bénéficiant d'une TEP au ^{18}F FDG dans le cadre d'une simple surveillance post-thérapeutique ; cette série a retrouvé 8 cas de récurrence confirmée [13].

La TEP au ^{18}F FDG est une technique efficace pour le diagnostic de récurrence locorégionale ou la découverte de métastases à distance après traitement. Elle pourrait l'être pour la détection de récurrence chez les patients considérés comme cliniquement en rémission complète. D'autant qu'à partir de l'analyse de l'activité métabolique, le clinicien pourrait être en mesure de différencier remaniements tissulaires post-thérapeutiques et fixation pathologique suspecte et ainsi adapter sa prise en charge.

L'objectif de l'étude prospective actuelle est de déterminer le bénéfice et la précision diagnostique de la TEP-TDM hybride au ^{18}F FDG dans la recherche de récurrence infraclinique chez des patients au suivi conventionnel normal et ainsi considérés comme cliniquement exempts de récurrence de leur carcinome épidermoïde des VADS, 12 mois environ après la fin du traitement réalisé.

Matériels et méthodes

Critères d'inclusion

Tous les patients traités pour un carcinome épidermoïde des VADS, histologiquement prouvé, entre septembre 2005 et janvier 2008 au Centre Hospitalo-Universitaire de Brest et au Centre Hospitalier de Quimper et ne présentant aucun signe clinique de récurrence locorégionale ou à distance 12 mois après la fin du traitement ont été inclus dans l'étude. Le suivi conventionnel des sujets comportait au minimum un examen clinique standard et répété (tous les 3 mois), incluant inspection et palpation des différentes régions ORL à l'aide de deux abaisses-langues et d'un miroir de Clar pour visualiser les structures profondes, complété par la réalisation d'une nasofibroskopie des VADS.

Les patients ayant présenté une récurrence prouvée ainsi que ceux ayant d'emblée une localisation métastatique n'ont pas été inclus.

TEP-TDM au ^{18}F FDG corps entier

Les examens ont été réalisés sur un appareillage hybride TEP-TDM Gemini GXLi (Philips Healthcare, Pays-Bas).

Tous les patients étaient à jeun d'au moins 4 heures avant l'examen et leur glycémie réalisée avant injection du radiopharmaceutique devait être inférieure à 7 mmol/l. Après une injection intraveineuse d'environ 370 MBq (5 MBq/kg) de ^{18}F FDG, les patients restaient au repos et au calme, allités pendant environ 1 heure. Afin de réduire au maximum les fixations physiologiques musculaires, il leur était indiqué de ne pas parler, marcher ou avoir toute autre activité durant cet intervalle de temps. Aucun anxiolytique myorelaxant ne leur a été administré avant l'examen.

Au cours des acquisitions TEP et TDM, il était demandé aux patients de respirer normalement. Les données étaient acquises de la racine des cuisses jusqu'au crâne, les patients bras le long du corps. Aucune acquisition cervicale complémentaire n'a été réalisée.

Les données acquises en mode 3D comprenaient à la fois les images d'émission, issues de la détection des rayonnements gamma d'annihilation, et les images de transmission nécessaires à la correction d'atténuation.

Les images de transmission réalisées ont été obtenues à partir des données scannographiques X. Pour les images d'émission, des pas de 2 minutes ont été effectués (9 à 10 pas de 18 cm).

Les images d'émission ont été ensuite corrigées du bruit de fond, des événements aléatoires puis reconstruites avec et sans correction d'atténuation en utilisant la méthode itérative LOR (*Line of Response*) RAMLA (*Row-Action Maximum Likelihood Algorithm*).

Le scanner X Gemini est un détecteur spirale 6 barrettes assurant un champ de vision transversal de 600 mm. Les paramètres du faisceau de rayon X du scanner (tension de 120 kV, intensité de 100 mAs) ainsi que la collimation (6x5 mm), qui sont comparables aux autres études TEP-TDM, permettent la différenciation entre les tissus, avec une bonne résolution spatiale, tout en veillant à ce que le patient ne reçoive pas une dose élevée de rayonnement.

Interprétation des images

Toutes les images TEP-TDM ont été interprétées (sur des critères d'analyse visuelle) par 2 médecins nucléaires n'ayant pas de connaissances préalables sur le stade évolutif de la maladie des patients. En cas de discordance dans le résultat de l'examen, les cliniciens revoyaient les images afin de s'accorder sur les conclusions émises.

Les comptes rendus d'examen TEP-TDM au ¹⁸FDG orientaient leurs conclusions en une analyse de trois régions distinctes : site de la tumeur primitive, région cervicale et organes à distance. La zone initiale incluait les tissus épithéliaux des voies aéro-digestives supérieures allant des cavités orale et nasale à l'extrémité supérieure de la trachée. La région cervicale comprenait les aires ganglionnaires ainsi que les tissus mous environnants, la trachée, les cartilages laryngés, l'os hyoïde et les vertèbres cervicales. Le cerveau, le squelette, les poumons, le médiastin et l'abdomen représentaient les sites à distance.

Détermination des résultats et analyse des données

Les hyperfixations locorégionales suspectes en TEP-TDM au ¹⁸FDG étaient confrontées à des données anatomopathologiques (biopsies étagées lors d'une laryngoscopie) tandis que les anomalies de fixations en regard des organes à distance étaient confirmées par des examens morphologiques complémentaires (radiographie pulmonaire, TDM, IRM).

Les examens vrais positifs pour la maladie ont été définis par une confirmation de récurrence dans les semaines suivant l'examen TEP-TDM. Le *Gold Standard* était l'histopathologie en priorité ou l'évolutivité en imagerie conventionnelle lorsque les prélèvements biopsiques étaient non contributifs ou impossibles. Chaque patient présentant un examen négatif bénéficiait d'un suivi clinique conventionnel durant 6 mois. L'absence de preuve de récurrence à cette date permettait de considérer la TEP-TDM au ¹⁸FDG comme vrai négative de la maladie cancéreuse. Les sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) de l'examen TEP-TDM au ¹⁸FDG pour cet échantillon de patients asymptomatiques ont été déterminés ainsi que l'exactitude diagnostique de la méthode.

Résultats

Quatre-vingt onze patients, 13 femmes (14 %) et 78 hommes (86 %), avec un âge moyen de $57,4 \pm 9,4$ ans ont été inclus dans l'étude. Les caractéristiques de la population étudiée ainsi que leur statut tumoral sont résumés dans le *Tableau I*.

Tableau I. Caractéristiques de la population en fonction des résultats TEP-TDM.

| Caractéristiques | TEP-TDM | |
|--|--------------------|--------------------|
| | Négative n = 52 | Positive n = 39 |
| Âge (moyenne ± écart-type) | 58,2 ± 10,2 ans | 57,2 ± 9,1 ans |
| Sexe | | |
| Homme | 45 | 33 |
| Femme | 7 | 6 |
| Localisation tumeur primitive | | |
| Cavité buccale | 11 | 14 |
| Oropharynx | 15 | 11 |
| Hypopharynx | 7 | 5 |
| Larynx | 18 | 9 |
| Nasopharynx | 1 | 0 |
| Stade initial | | |
| I | 4 | 1 |
| II | 11 | 7 |
| III | 10 | 9 |
| IV | 27 | 22 |
| Traitement | | |
| Durée après traitement (moyenne ± écart-type) | 12,3 ± 4,1 mois | 10,7 ± 4,7 mois |
| Chirurgie seule | 7 | 6 |
| Chirurgie puis radiothérapie complémentaire | 28 | 15 |
| Radiothérapie exclusive | 4 | 0 |
| Radiochimiothérapie concomitante | 10 | 14 |
| Chimiothérapie néo-adjuvante | 3 | 4 |

L'analyse des TEP-TDM corps entier au ^{18}F FDG chez ces 91 patients a retrouvé 52 examens négatifs et 39 positifs.

Sur les 39 examens TEP considérés comme positifs, 30 véritables récurrences ont été confirmées (vrais positifs). Pour 14 patients, il s'agissait d'une récurrence locale isolée (*Figure 1*) (respectivement 6 au niveau de la cavité buccale, 6 oropharyngées, 1 hypopharyngée et 1 laryngée). Chez 2 patients, une récurrence ganglionnaire cervicale a été mise en évidence et confirmée par l'histologie. Dans 2 situations, une récurrence locale était associée à un envahissement ganglionnaire cervical. Pour le reste (12 patients), une dissémination métastatique à distance a pu être révélée par l'examen TEP et confirmée en imagerie (progression en TDM) ou par biopsies dirigées positives (*Figure 2*). Parmi eux, 2 patients présentaient une récurrence

TEP au ^{18}F FDG et carcinome épidermoïde des VADS

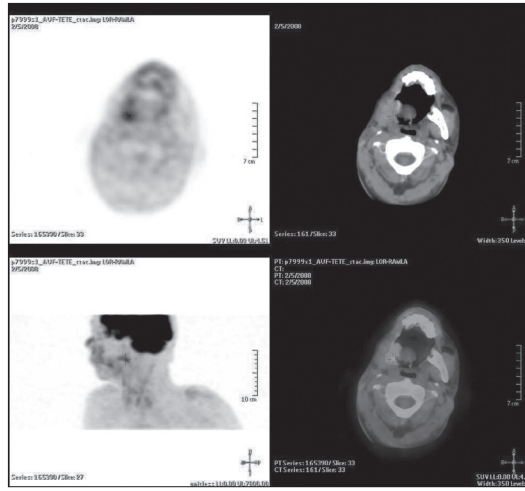


Figure 1. Examen TEP-TDM au ^{18}F FDG réalisé chez un homme de 69 ans, 12 mois après traitement par chirurgie d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale classé stade IV (T4 N0 M0). Images en coupes transversales (et MIP) mettant en évidence une hyperfixation sur le site de mandibulectomie, correspondant à une récurrence locale confirmée par analyse anatomopathologique des biopsies dirigées (vrai positif).

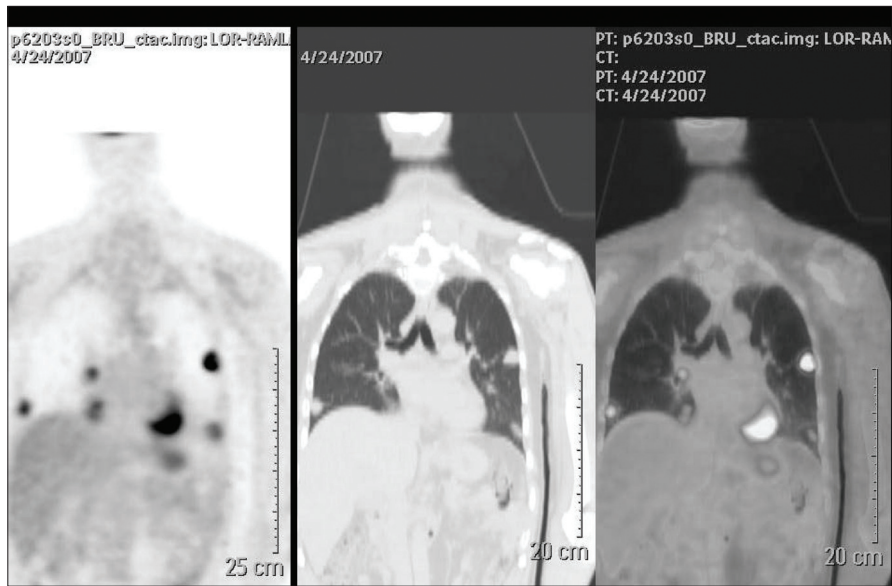


Figure 2. Examen TEP-TDM au ^{18}F FDG réalisé chez un homme de 52 ans, 12 mois après traitement par radiochimiothérapie concomitante d'un carcinome épidermoïde de l'oropharynx classé stade IV (T4 N0 M0). Images en coupes transversales et coronales révélant une dissémination métastatique pulmonaire (vrai positif).

locale (cavité buccale pour l'un et larynx pour l'autre) concomitante à une atteinte métastatique pulmonaire à distance confirmée par tomодensitométrie tandis qu'un autre sujet avait une récurrence à la fois locale, ganglionnaire cervicale et métastatique pulmonaire (primitif laryngé).

Pour 17 de ces patients récidivants, une chirurgie de rattrapage a pu être réalisée. Dix autres ont bénéficié d'une chimiothérapie ou d'un traitement palliatif. Deux patients ont refusé toute nouvelle stratégie thérapeutique et 1 sujet a été perdu de vue.

Pour 9 des 39 examens interprétés comme positifs, aucune récurrence n'a été confirmée (faux positifs). Pour 4 malades, l'analyse des images TEP a retrouvé des hyperfixations pathologiques au niveau des VADS qui n'ont pu être confirmées malgré de nombreux prélèvements biopsiques sur la région concernée. Chez deux patients, l'analyse de l'examen suspectait une récurrence ganglionnaire cervicale qui n'a pu être affirmée (absence de critères échographiques ou scannographiques de malignité et histologie négative). Enfin, les trois derniers examens concernaient des hyperfixations pathologiques à distance, s'avérant être pour un cas une adénite axillaire infectieuse (maladie des griffes du chat) (Figure 3) ; pour un autre, un abcès pulmonaire ; et le dernier, un foyer d'hépatite médicamenteuse.



Figure 3. Examen TEP-TDM au ^{18}F FDG réalisé chez une femme de 45 ans, 12 mois après traitement par chirurgie complétée d'une radiochimiothérapie d'un carcinome épidermoïde de la cavité buccale classé stade III (T1 N2 M0).

Image en coupe coronale révélant un hypermétabolisme ganglionnaire axillaire droit (SUVmax=3.7) correspondant, après analyse d'un prélèvement biopsique, à un foyer de granulomatose infectieux à *Bartonella henselae* (maladie des griffes du chat) (faux positif).

L'ensemble de ces résultats est résumé dans le *Tableau II*.

Aucun des 52 sujets présentant un examen interprété négatif n'a révélé de récurrence prouvée lors du suivi conventionnel, dans un délai minimum de surveillance de 6 mois (vrais négatifs).

La sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM au ^{18}F FDG dans cette étude pour le diagnostic de récurrence infraclinique de carcinome épidermoïde des VADS sont respectivement

Tableau II. Analyse des examens TEP-TDM positifs.

| Patient No. | Localisation tumeur primitive | Stade initial | Hyperfixations TEP/TDM | Confirmation | |
|-------------|-------------------------------|---------------|-----------------------------------|--------------|----------|
| | | | | Histologie | Imagerie |
| 1 | Hypopharynx | IV | Locale À distance (poumon) | Nég - | - Pos |
| 2 | Larynx | IV | À distance (poumon, os, foie) | - | Pos |
| 3 | Cavité buccale | IV | Locale Régionale (adénopathie) | Pos Pos | - - |
| 4 | Oropharynx | III | À distance (poumon) | - | Pos |
| 5 | Oropharynx | III | Locale | Pos | - |
| 6 | Oropharynx | IV | Régionale (adénopathie) | Pos | - |
| 7 | Oropharynx | IV | Locale | Pos | - |
| 8 | Larynx | II | Régionale (adénopathie) | - | Nég |
| 9 | Larynx | IV | Régionale (adénopathie) | Pos | - |
| 10 | Larynx | IV | Locale | Pos | - |
| 11 | Cavité buccale | II | Locale | Pos | - |
| 12 | Larynx | III | Locale À distance (poumon) | Pos - | - Pos |
| 13 | Oropharynx | IV | Locale | Pos | - |
| 14 | Hypopharynx | IV | Locale | Nég | - |
| 15 | Oropharynx | IV | À distance (poumon) | - | Nég |
| 16 | Oropharynx | IV | À distance (poumon) | Pos | - |
| 17 | Cavité buccale | IV | À distance (os) | - | Pos |
| 18 | Oropharynx | III | Locale | Pos | - |
| 19 | Hypopharynx | II | Locale | Pos | - |
| 20 | Larynx | IV | Locale À distance (poumon) | Nég - | - Pos |
| 21 | Hypopharynx | IV | À distance (foie) | Nég | - |
| 22 | Cavité buccale | II | À distance (poumon) | - | Pos |
| 23 | Hypopharynx | IV | Locale Régionale (adénopathie) | Pos Pos | - - |
| 24 | Cavité buccale | II | Distant (poumon, os, foie) | - | Pos |
| 25 | Oropharynx | IV | Locale | Pos | - |
| 26 | Cavité buccale | II | Locale | Pos | - |
| 27 | Larynx | IV | Locale | Nég | - |
| 28 | Larynx | III | Locale | Nég | - |
| 29 | Cavité buccale | IV | Locale | Pos | - |
| 30 | Oropharynx | II | Locale | Pos | - |
| 31 | Cavité buccale | III | Locale À distance (poumon) | Pos - | - Pos |
| 32 | Oropharynx | IV | Locale | Nég | - |

Tableau II (suite).

| Patient No. | Localisation tumeur primitive | Stade initial | Hyperfixations TEP/TDM | Confirmation | |
|-------------|-------------------------------|---------------|--|-----------------|---------------|
| | | | | Histologie | Imagerie |
| 33 | Cavité buccale | I | Régionale (adénopathie) | - | Nég |
| 34 | Cavité buccale | IV | Locale | Pos | - |
| 35 | Larynx | IV | Locale Régionale À distance (poumon) | Pos Pos - | - - Pos |
| 36 | Cavité buccale | III | À distance (adénopathie) | Nég | - |
| 37 | Cavité buccale | III | Locale | Pos | - |
| 38 | Cavité buccale | IV | À distance (poumon) | Pos | - |
| 39 | Cavité buccale | III | Locale | Pos | - |

Pos = Positive, Nég = Négative.

Patient 1 et 20 : vrai positif pour une localisation et faux positif pour une autre.

Patient 37 : vrai positif pour une localisation et faux négatif pour une autre (adénopathie).

évaluées à 100 % (30/30) et 85 % (52/61). La valeur prédictive positive se chiffre à 77 % (30/39). La valeur prédictive négative est de 100 % (50/50). L'exactitude diagnostique de l'examen s'élève à 90 % (82/91).

Discussion

Un diagnostic précoce et une identification précise des récides de carcinomes épidermoïdes des VADS sont extrêmement importants pour envisager une réussite du traitement.

Un examen physique séquentiel est généralement admis pour le suivi post-thérapeutique chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde des VADS. Le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Group* suggère ainsi des recommandations générales pour le calendrier de surveillance des patients : un examen clinique tous les 1 à 3 mois pendant 1 an, tous les 2 à 4 mois la deuxième année, tous les 4 à 6 mois pendant les 3 années suivantes et, enfin, tous les 6 à 12 mois par la suite [14, 15]. Toutefois, l'examen physique peut être mis à défaut par des séquelles post-thérapeutiques telles que le tissu de granulation, la fibrose, l'œdème et la nécrose. Or, la TEP au ¹⁸FDG est 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 [16].

Notre étude a montré que la TEP-TDM au ¹⁸FDG est un outil diagnostique utile dans la détection de récidence post-thérapeutique chez les patients présentant un carcinome épidermoïde des VADS, même lorsque que leur surveillance clinique est négative. En plus de sa capacité à détecter la présence d'une rechute tumorale loco-régionale chez ces patients, la TEP-TDM au ¹⁸FDG fournit un complément d'information sur l'évolution à distance. Trente des 91 patients étudiés ont révélé une récidence prouvée, que la répétition des examens physiques n'avait pas pu mettre en évidence. Ce niveau élevé de rechute tumorale est en accord avec les taux habituels de récides chiffrés à plus de 30 % au cours des 3 premières années [5, 17] et cela même chez des patients asymptomatiques [18]. Notre étude suggère donc une détection plus précoce par la TEP-TDM de la récidence qui aurait été probablement authentifiée plus tardivement lors du suivi habituel.

Pour 9 patients, les examens TEP-TDM ont été considérés comme positifs alors qu'aucune récidence n'a pu être prouvée. Ces sujets présentaient entre autres une inflammation locale ou une ostéoradionécrose mandibulaire, pouvant être à l'origine de résultats faussement positifs.

Ceci est en accord avec de nombreuses études qui ont prouvé la nécessité d'observer un délai minimum de réalisation des examens d'imagerie après la fin d'un traitement par radiothérapie afin de réduire au maximum les remaniements tissulaires post-thérapeutiques [19, 20]. Par ailleurs, les résultats faux positifs en TEP au ^{18}F FDG peuvent se produire en raison de pathologies infectieuses ou inflammatoires ; fixations physiologiques de structures telles que les amygdales palatines, les glandes salivaires (les cancers des glandes salivaires ne sont généralement pas avides de ^{18}F FDG) ainsi que les muscles de la sphère ORL ; ganglions lymphatiques inflammatoires réactionnels ; fibrose inflammatoire ou tissu de granulation au niveau du site chirurgical. La fixation du ^{18}F FDG peut de plus être asymétrique au niveau des muscles notamment masticateurs ou laryngés et peut être majorée par une certaine anxiété du patient avant l'examen. Cependant, les images fusionnées en TEP-TDM au ^{18}F FDG permettent de corrélérer directement l'information métabolique et les structures anatomiques, réduisant ainsi le nombre de résultats faux positifs. Des artefacts de correction de l'atténuation, provenant d'une surcorrection des données d'émission TEP par les logiciels de reconstruction utilisant les données de transmission du TDM peuvent de plus induire en erreur lors de l'interprétation des images. Cela se produit en général dans les zones qui ont une forte atténuation sur les images tomодensitométriques correspondantes (par exemple en regard des implants métalliques). Ils peuvent cependant être repérés lors de la lecture comparative des images TEP non corrigées de l'atténuation [21].

Lorsque la TEP-TDM au ^{18}F FDG est négative, la probabilité qu'il existe une récurrence tumorale maligne dans un délai de 6 mois est faible mais il ne faut pas sous-estimer les éventuelles causes de faux négatifs, comme par exemple l'existence d'une lésion cancéreuse évolutive dans une structure ayant de manière physiologique un métabolisme glucidique élevé (cas de carcinomes de la langue) ou si la tumeur est inférieure à la taille de la résolution actuelle des TEP-TDM (généralement de 5 mm pour les scanners TEP) ou enfin si la tumeur n'est pas avide de ^{18}F FDG. Une surveillance attentive et un suivi rapproché sont ainsi certainement encore utiles chez ces patients à haut risque de récurrence [21].

Une valeur prédictive négative de 100 % donne par ailleurs une certaine confiance au clinicien de la faible probabilité de faux négatifs, ce que retrouvaient également Conessa *et al.* dans leur série [22].

En outre, avec une sensibilité de 100 %, si une lésion maligne est présente alors l'interprétation de l'examen TEP-TDM au ^{18}F FDG sera positive. Néanmoins, avec une spécificité de 85 %, des explorations inutiles sont effectuées pour moins de 15 % des cas. Peu d'études ont évalué d'autres modalités d'imagerie comme l'IRM ou la TDM chez de tels patients traités et asymptomatiques. Toutefois, dans une récente méta-analyse de 27 études (parmi les 1871 identifiées dans la littérature) évaluant la TEP pour la détection de maladie résiduelle ou récidivante des carcinomes épidermoïdes chez des patients indifféremment traités par radiothérapie ou radiochimiothérapie, il a été mis en évidence une sensibilité et une spécificité globales de la TEP de 94 % et 82 % tandis qu'elles étaient plus faibles pour la TDM (respectivement 67 % et 78 %), comme pour l'IRM (respectivement 81 % et 46 %) [23]. Par ailleurs, une autre étude récente a comparé la TEP au ^{18}F FDG, la TDM et l'IRM pour le diagnostic de maladie résiduelle locale et de récurrence mais seulement dans le cas des carcinomes du nasopharynx. De par les 21 articles examinés, la sensibilité globale estimée pour la TEP (95 %) était sensiblement plus élevée que pour la TDM (76 %) ($p < 0,001$) et l'IRM (78 %) ($p < 0,001$). La spécificité globale estimée pour la TEP (90 %) était également plus élevée que pour la TDM (59 %) ($p < 0,001$) et l'IRM (76 %) ($p < 0,001$) [24]. En outre, dans une étude prospective comparant la TEP au ^{18}F FDG, la TDM et l'IRM, lors de l'évaluation initiale de 134 patients présentant un carcinome épidermoïde de la cavité orale et N0 cliniquement, Ng *et al.* ont trouvé une sensibilité de la TEP au ^{18}F FDG pour le diagnostic de métastase ganglionnaire cervical deux fois plus élevée que celles de la TDM et l'IRM (respectivement 41,2 % contre 21,6 %, $p = 0,021$) [25]. Ces données confirment la supériorité possible de la TEP dans la détection de récurrences infracliniques chez des patients asymptomatiques.

Plusieurs études ont par ailleurs montré une précision équivalente pour la détection des récidives locorégionales et métastatiques à distance des carcinomes épidermoïdes. Dans ces séries, les sensibilités sont comprises entre 92 % et 100 %, les spécificités entre 64 % et 100 %, les VPP entre 64 % à 100 %, les VPN de 92 % à 100 %, et enfin les précisions diagnostiques entre 88 et 91 % [6-12]. Les spécificités les plus basses s'expliquent par l'existence d'examen faux positifs dans les territoires irradiés, ceux-ci étant réalisés dans un délai très précoce après le traitement. Les processus inflammatoires induits par la radiothérapie peuvent en effet conduire à une augmentation transitoire de l'absorption de FDG [26]. Dans notre étude, la spécificité est élevée parce que nous avons réalisé, tel que l'ont proposé Greven *et al.* la TEP au ^{18}F FDG au moins 3 mois après la fin du traitement [27]. De plus, dans la plupart de ces études, les patients inclus présentaient une suspicion de récidive. Enfin, Lowe *et al.* ainsi que Ryan *et al.* ont également montré, à partir d'une sous population de patients asymptomatiques incluse dans leurs séries respectives, que la TEP au ^{18}F FDG présente un intérêt dans le diagnostic de récidive infra-clinique [18, 28]. Nos résultats ont confirmé ces données et la conclusion de notre étude préliminaire [13].

Conclusion

Les résultats de notre étude confirment la grande efficacité de la TEP-TDM au ^{18}F FDG dans la recherche de récidives infra-cliniques de carcinome épidermoïde des VADS 12 mois après la fin du traitement. Ils suggèrent également que l'examen serait plus précis que le suivi clinique conventionnel dans l'évaluation post-thérapeutique des sujets asymptomatiques.

Une TEP-TDM au ^{18}F FDG pourrait être ainsi proposée systématiquement à 12 mois de suivi habituel des patients. Un rapport coût-efficacité ainsi qu'une évaluation de l'impact sur la survie des patients restent cependant à évaluer.

Résumé

Introduction : La surveillance post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) constitue un véritable problème diagnostique. Les remaniements post-chirurgicaux et la fibrose post-radique peuvent masquer la survenue précoce d'une récidive durant le suivi conventionnel par l'examen clinique voire par l'imagerie (TDM, IRM). Un retard dans la détection de récidive des carcinomes épidermoïdes des VADS est de mauvais pronostic pour la suite de la prise en charge clinique des patients. Plusieurs études ont montré que la Tomographie par émission de Positons (TEP) au ^{18}F -fluorodéoxyglucose (^{18}F FDG) semblait être une modalité efficace pour la détection de la maladie tumorale résiduelle, récidivante ou métastatique après traitement. L'objectif de cette étude prospective a été de déterminer les avantages de la TEP au ^{18}F FDG utilisant un système hybride de type Tomographie par émission de Positons-Tomodensitométrie (TEP-TDM) dans la détection de récidives locorégionales et métastatiques à distance chez des patients en rémission clinique à environ 12 mois du traitement de leur carcinome épidermoïde des VADS. Le but a également été d'évaluer la précision diagnostique de la TEP-TDM au ^{18}F FDG dans cette situation.

Matériels et méthodes : Quarante-deux patients traités pour carcinome épidermoïde des VADS et ne présentant aucun élément clinique de récidive ont été inclus. L'examen TEP-TDM au ^{18}F FDG a été effectué $11,6 \pm 4,4$ mois après la fin du traitement. Le diagnostic final a été confirmé dans un délai maximal de 6 mois après l'examen par l'histopathologie et/ou le suivi par l'imagerie conventionnelle.

Résultats : Les résultats des examens TEP-TDM au ^{18}F FDG des 91 patients inclus dans cette étude comportaient 52 résultats négatifs et 39 positifs. Pour neuf patients dont la TEP était positive, aucune preuve de récidive n'a pu être mise en évidence malgré la

réalisation de plusieurs biopsies (faux positifs). Pour les 30 autres patients, une récurrence a été prouvée par histopathologie et/ou imagerie (vrais positifs). Aucun des 52 sujets avec TEP négative n'a présenté d'élément en faveur d'une récurrence 6 mois après l'examen (vrais négatifs). La sensibilité et la spécificité de la TEP-TDM au ¹⁸FDG dans cette étude pour le diagnostic de récurrence infra-clinique de carcinome épidermoïde des VADS sont respectivement chiffrées à 100 % (30/30) et 85 % (52/61). La valeur prédictive positive est évaluée à 77 % (30/39). La valeur prédictive négative est de 100 % (52/52). La précision globale de la méthode s'élève à 90 % (82/91).

Conclusion : Les résultats de notre étude confirment l'intérêt de la TEP-TDM au ¹⁸FDG dans l'évaluation des récurrences de carcinomes épidermoïdes des VADS et supportent l'hypothèse d'une meilleure précision diagnostique de l'examen par rapport au simple suivi conventionnel des patients traités. Ainsi, la TEP pourrait être systématiquement proposée à 12 mois de la fin du traitement.

Summary

Does ¹⁸FDG PET-CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up ?

Introduction : Post-treatment follow-up of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) recurrence is a diagnostic challenge. Tissue distortions from radiation and surgery can obscure early detection of recurrence by conventional follow-up approaches such as physical examination (PE), computed tomography, and magnetic resonance imaging. A number of studies have shown that ¹⁸Fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG) Positron Emission Tomography (PET) may be an effective technique for the detection of persistent, recurrent, and distant metastatic HNSCC after treatment. The aim of this prospective study was to determine the benefits (sensitivity, specificity, predictive values, and accuracy) of ¹⁸FDG PET using hybrid Positron Emission Tomography-Computed Tomography system (PET/CT) in the detection of HNSCC subclinical locoregional recurrence and distant metastases, in patients 12 months after curative treatment with a negative conventional follow-up.

Materials and Methods : Ninety one patients cured of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) without any clinical element for recurrence were included. Whole-body ¹⁸FDG PET/CT examination was performed 11.6 ± 4.4 months after the end of the treatment. The Gold standard was histopathology or 6 months imaging follow-up.

Results : The whole-body ¹⁸FDG PET/CT of the 91 patients in this study consisted of 52 negative and 39 positive results. Nine of these patients who exhibited abnormal ¹⁸FDG uptake in head and neck area did not have subsequently proven recurrent HNSCC (false positive). Thirty had proven recurrence (true positive). All 52 patients with negative readings of ¹⁸FDG PET/CT remained free of disease at 6 months (true negative). The sensitivity and specificity of ¹⁸FDG PET/CT in this study for the diagnosis of HNSCC recurrence were 100 % (30/30) and 85 % (52/61) respectively. The positive predictive value was 77 % (30/39). The negative predictive value was 100 % (52/52). The overall accuracy was 90 % (82/91).

Conclusion : The results of our study confirm the high effectiveness of ¹⁸FDG PET/CT in assessment of HNSCC recurrence. It suggests that this modality is more accurate than conventional follow-up PE alone in the assessment of patient recurrence after previous curative treatment for HNSCC. Then it could be systematically proposed at 12 months after the end of the treatment.

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 ; 51 : 571-8.
2. 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 ; 73 : 187-90.
3. Goodwin WJ. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract : when do the ends justify the means ? *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 1-18.
4. Leel M, Baum U, Greess H, Nömayr A, Nkenke E, Koester M, *et al.* Head and neck tumors : imaging recurrent tumor and post-therapeutic changes with CT and MRI. *Eur J Radiol* 2000 ; 33 : 239-47.
5. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 ; 258 : 177-83.
6. Hanasono MM, Kunda LD, Segall GM, Ku GH, Terris DJ. Uses and limitations of FDG positron emission tomography in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1999 ; 109 : 880-5.
7. Fischbein NJ, AAssar OS, Caputo GR, Kaplan MJ, Singer MI, Price DC, *et al.* Clinical utility of positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in detecting residual/recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Neuroradiol* 1998 ; 19 : 1189-96.
8. Wong RJ, Lin DT, Schöder H, Patel SG, Gonen M, Wolden S, *et al.* Diagnostic and prognostic value of [(18F)]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4199-208.
9. Kunkel M, Förster GJ, Reichert TE, Jeong J, Benz P, Bartenstein P, *et al.* Detection of recurrent oral squamous cell carcinoma by [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography : implications for prognosis and patient management. *Cancer* 2003 ; 98 : 2257-65.
10. Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N, *et al.* Prospective comparison of FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and 67Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. *J Nucl Med* 2003 ; 44 :198-206.
11. Stokkel MP, Terhaard CH, Hordijk GJ, van Rijk PP. The detection of local recurrent head and neck cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose dual-head positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1999 ; 26 : 767-73.
12. 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 ; 23 : 933-41.
13. Salaün PY, Abgral R, Querellou S, Couturier O, Valette G, Bizais Y, *et al.* Does ¹⁸fluoro-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography improve recurrence detection in patients cured of head and neck squamous cell carcinoma with negative clinical follow up ? *Head Neck* 2007 ; 29 : 1115-20.
14. National Comprehensive Cancer Network. *The complete library of NCCN oncology practice guidelines*, Version 1.2001.
15. 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 ; 25 : 990-9.
16. Wahl RL. Targeting glucose transporters for tumor imaging : sweet idea, sour result. *J Nucl Med* 1996 ; 376 : 1038-41.
17. Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogeb FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer* 2004 ; 101 : 1382-9.
18. 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 ; 18 : 651-8.

19. Bombardieri E, Crippa F. The increasing impact of PET in the diagnostic work-up of cancer patients. In : Freeman L, ed. *Nuclear medicine annual 2002*. Philadelphia : Lippincott-Williams, 2002 : 75-121.
20. 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 ; 31 : 590-5.
21. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM. Role of 18F FDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers : posttherapy evaluation and pitfalls. *Am J Roentgenol*. 2005 ; 184 : 589-97.
22. Conessa C, Hervé S, Foehrenbach H, Poncet JL. FDG-PET scan in local follow-up of irradiated head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004 ; 113 : 628-35.
23. 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 ; 33 : 210-22.
24. Liu T, Xu W, Yan WL, Ye M, Bai YR, Huang G. FDG-PET, CT, MRI for diagnosis of local residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma, which one is the best ? A systematic review. *Radiother Oncol* 2007 ; 85 : 327-35.
25. Ng SH, Yen TC, Chang JT, Chan SC, Ko SF, Wang HM, *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 ; 24 : 4367-8.
26. Mitsushashi N, Hayakawa K, Hasegawa M, Furuta M, Katano S, Sakurai H, *et al*. Clinical FDG-PET in diagnosis and evaluation of radiation response of patients with nasopharyngeal tumor. *Anticancer Res* 1998 ; 18 : 2827-32.
27. Greven KM, Williams DW 3rd, Keyes JW Jr, McGuirt WF, Watson NE Jr, Randall ME, *et al*. Positron emission tomography of patients with head and neck carcinoma before and after high dose irradiation. *Cancer* 1994 ; 74 : 1355-9.
28. Ryan WR, Willard EF, Quynh-Thu L, Harlan AP. Positron-emission tomography for surveillance of head and neck cancer. *Laryngoscope* 2005 ; 115 : 645.



Place de la TEP au FDG dans le *restaging* avant chirurgie de rattrapage

Nicolas FAKHRY¹, Justin MICHEL¹, Cécile COLAVOLPE², Arthur VAROQUAUX³,
Florence TURNER¹, François ANTONINI¹, Patrick DESSI¹, Antoine GIOVANNI¹

¹Service ORL et Chirurgie Cervico-Faciale

²Service de Médecine Nucléaire

³Service d'Imagerie Médicale

Centre Hospitalier Universitaire La Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, 264 rue
Saint-Pierre, 13005 Marseille, France

nicolas.fakhry@ap-hm.fr

La prise en charge des patients présentant une récurrence de carcinome épidermoïde des voies aéro-digestives supérieures (VADS) après un traitement curatif par radiothérapie ou radiochimiothérapie est un réel challenge. La chirurgie de rattrapage, lorsqu'elle est possible, est actuellement la seule solution à visée curative pouvant être proposée aux patients. Cependant, il s'agit souvent d'une chirurgie extensive pouvant faire appel à des procédés de reconstruction complexes. Les suites opératoires sont souvent compliquées et cette chirurgie entraîne indéniablement une diminution de la fonction en terme notamment de déglutition et de phonation. Ce taux élevé de complications et le faible taux de contrôle tumoral nécessite de sélectionner rigoureusement les patients éligibles à une chirurgie de rattrapage. Il convient nécessairement de rechercher des métastases viscérales chez ces patients à haut risque métastatique et dans le même temps d'éliminer un cancer primitif synchronique.

En plus des outils d'imagerie standards que sont la Tomodensitométrie (TDM) et l'échographie, la Tomographie par Émission de Positons (TEP) au ¹⁸Fluoro-désoxy-D-glucose (FDG) semble être un instrument efficace pour le dépistage des métastases. En effet, la TEP au FDG reflète l'activité métabolique d'une lésion (le FDG injecté va être capté par les cellules consommant du glucose et notamment les cellules cancéreuses dont le métabolisme glucidique anaérobie est prédominant). Cette dernière n'est donc pas influencée par les modifications des rapports anatomiques. De plus, la réponse métabolique précède généralement la réponse morphologique. De nombreuses études montrent que la TEP est un outil fiable pour la recherche de métastases. Cependant, la plupart de ces études ont été réalisées dans le cadre du *staging* initial et seulement 2 études ont été réalisées au moment du *restaging* lors des récurrences après un traitement par radio-chimiothérapie, là où le risque métastatique est le plus important [1, 2].

Le but de cette étude était d'évaluer la place de la TEP au FDG dans la recherche de métastases lors du bilan préopératoire avant chirurgie de rattrapage des patients présentant une récurrence loco-régionale après un traitement curatif par radiothérapie ou radio-chimiothérapie.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 37 patients consécutifs qui présentaient, entre avril 2008 et avril 2010, une récurrence locale et/ou régionale de carcinome épidermoïde des VADS, après un traitement par radiothérapie ou radio-chimiothérapie. Les principales caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont résumées dans le *Tableau I*. Tous les patients étaient potentiellement éligibles pour une chirurgie de rattrapage et ont bénéficié d'un bilan préopératoire locorégional et général afin d'évaluer les possibilités de chirurgie de rattrapage. Ce bilan était réalisé lors d'une courte hospitalisation et comprenait :

- Un interrogatoire du patient, un examen clinique complet.
- Un bilan sanguin comprenant un bilan de la fonction hépatique.
- Une TDM cervico-thoracique pendant laquelle ont été réalisées des coupes abdominales de manière à visualiser le foie.
- Une échographie abdominale à la recherche de métastases hépatiques.
- Une TEP au FDG « corps entier ».

Tableau I. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

| | |
|--|------------|
| Nombre | 37 |
| Sex ratio | 32 M / 5 F |
| Âge moyen (ans) | 58 (44-85) |
| Tumeur primitive* | |
| Cavité buccale | 10 |
| Oropharynx | 12 |
| Hypopharynx | 5 |
| Larynx | 8 |
| Nasopharynx | 1 |
| Sinus maxillaire | 1 |
| TNM | |
| I | 0 |
| II | 10 |
| III | 9 |
| IV | 18 |
| Traitement initial | |
| Radio-chimiothérapie | 19 |
| Radiothérapie | 0 |
| Chirurgie + radiothérapie | 4 |
| Chirurgie + radio-chimiothérapie | 14 |
| Intervalle moyen entre le traitement initial et la récurrence (années) | 25 |
| Localisation de la récurrence | |
| T | 20 |
| N | 9 |
| T+N | 8 |

*Il s'agissait dans tous les cas de carcinome épidermoïde.

Par ailleurs, une pan-endoscopie des VADS réalisée sous anesthésie générale permettant un examen de la tumeur primitive a été effectuée ainsi qu'une Fibroscopie œso-gastro-duodénale à la recherche d'un cancer œsophagien synchronique.

Toutes les décisions diagnostiques et thérapeutiques concernant les patients de cette étude ont été prises lors des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire d'oncologie ORL de l'hôpital de La Timone où étaient présents les équipes de chirurgie cervico-faciale, d'oncologie médicale, de pneumologie, de radiothérapie, d'anatomo-pathologie, de radiologie et de médecine nucléaire.

L'étude réalisée visait à étudier les performances du bilan standard (TDM et échographie) et de la TEP au FDG pour la recherche de métastases viscérales ou de cancer primitif synchrone thoraco-abdominal (le bilan d'extension locorégional et la présence de second cancer primitif au niveau VADS n'ont pas été évalués).

Résultats

Parmi les 37 patients, 9 (24 %) présentaient des métastases viscérales. Elles étaient situées au niveau pulmonaire ou médiastinal chez 8 patients, et au niveau hépatique chez 1 patient. 3/37 (8 %) patients présentaient une seconde localisation. Cette seconde localisation était épidémiologiquement liée à une tumeur primitive dans 2 cas (poumon et œsophage), et ne l'était pas dans un cas de cancer du sein que l'on pourrait qualifier d'incidentalome. Deux tiers de ces patients qui présentaient une seconde localisation, avaient aussi des métastases viscérales. Finalement, 23/37 patients ont été éligibles pour une chirurgie de rattrapage, parmi lesquels 1 a été opéré d'une double localisation (VADS + poumon). 8 patients n'ont pas été opérés car ils présentaient des métastases viscérales et 6 patients n'ont pas été opérés car ils présentaient une tumeur inextirpable localement.

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative pour la recherche de métastases étaient respectivement de 100 %, 89,5 %, 77 %, 100 % pour la TDM et de 90 %, 93 %, 81 % et 96,5 % pour la TEP.

Parmi les 37 patients, la TDM et la TEP étaient strictement concordantes dans 33/37 (89 %) des cas. Dans 4/37 des cas la TDM et la TEP étaient discordants.

– Aucun résultat faux négatif n'a été retrouvé pour la TDM alors qu'il a été retrouvé 1 cas de faux négatif pour la TEP. Il s'agissait d'un patient de 69 ans traité par radiochimiothérapie pour un carcinome T4N2b oropharyngé et qui présentait une récurrence ganglionnaire cervicale gauche. Le TDM retrouvait un nodule suspect < 10 mm pulmonaire gauche. La TEP ne retrouvait aucune fixation de FDG à ce niveau. Le patient a été opéré d'un curage radical conventionnel. Un nouveau bilan d'imagerie a été réalisé 3 mois plus tard et a retrouvé une nette progression de sa lésion pulmonaire à la TDM ainsi que l'apparition d'une fixation du FDG, en faveur d'une métastase pulmonaire.

– Le nombre de résultats faussement positifs était de 3 pour la TDM et de 2 pour la TEP.

Par ailleurs, dans 2 cas, la TEP retrouvait une fixation colique que l'on pourrait qualifier de « incidentalome » alors que la TDM était négative à ce niveau. Dans les 2 cas une coloscopie a été réalisée et a mis en évidence un polype bénin.

Discussion

Notre étude n'a pas montré de supériorité de la TEP par rapport à la TDM pour la recherche de métastases lors du bilan préopératoire avant chirurgie de rattrapage.

Dans notre étude, 24 % des patients présentaient des métastases viscérales contre-indiquant toute chirurgie de rattrapage. Ce taux est concordant avec les données de la littérature. En effet, ce taux est estimé, pour les patients présentant une récurrence, entre 22 % et 27 % [1, 2]. Il apparaît donc capital de réaliser le bilan le plus précis possible afin de sélectionner les patients éligibles pour une chirurgie de rattrapage.

Seulement 2 études ont été publiées dans la littérature sur les performances de la TEP pour la recherche de métastases chez les patients présentant une récurrence [1, 2]. De

nombreuses publications ont par contre étudié les performances de la TEP pour la recherche de métastases lors du *staging* initial et rapportent globalement de bonnes performances de cet examen [3-8]. Si on analyse les résultats, il apparaît que la TEP et la TDM présentent des performances similaires au niveau thoracique. Krabbe [3] a étudié 149 patients consécutifs présentant un carcinome épidermoïde des VADS et n'ayant jamais été traités. Ses résultats ne retrouvent pas de différence statistiquement significative, en termes de sensibilité et de spécificité, pour la recherche de métastases thoraciques entre la TEP et la TDM. Brouwer [4] avait retrouvé des résultats similaires sur une étude de 34 patients. Cependant, il est difficile de comparer les différentes études car leur méthodologie est trop hétérogène. En effet, dans de nombreuses études, les patients n'ont pas eu de TDM thoracique mais simplement une radiographie de thorax, or il est clair que la plupart des métastases ou de secondes tumeurs primitives épidémiologiquement liées aux carcinomes épidermoïdes des VADS sont situées en intra-thoracique ou au niveau abdominal et que la TDM est beaucoup plus performante que la radiographie de thorax car elle permet de détecter non seulement des métastases pulmonaires, mais aussi des adénopathies médiastinales, des métastases osseuses au niveau du rachis ou des côtes, et peut, par ailleurs si l'on réalise des coupes plus basses être très performante pour la détection de métastases hépatiques. Dans ces études comparatives entre la TEP et la radiographie de thorax, il est évident que la TEP apporte un bénéfice diagnostique important. Dans d'autres études, la TDM était réalisée en seconde intention pour caractériser les lésions visibles à la TEP.

Finalement, c'est au niveau extra-thoracique et particulièrement au niveau abdominal que la TEP semble être la plus performante pour la recherche de métastases mais aussi de cancers synchrones. Cependant, comme nous l'avons souligné, la plupart des études n'ont pas réalisé de bilan d'imagerie standard à ce niveau. Par ailleurs, plusieurs études y incluent des cancers synchrones non épidémiologiquement liés, en termes de facteurs de risque, comme par exemple les cancers du côlon, rectum, thyroïde [7,8].

Dans notre étude, une TDM thoracique réalisée dans le même temps que la TDM cervicale a été réalisée à tous les patients. De plus, lors du même examen, il a été réalisé des coupes scannographiques permettant d'analyser le foie. Par ailleurs, une échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients. Ce bilan a permis de dépister toutes les localisations secondaires thoraco-abdominales. Il faut préciser qu'aucune métastase osseuse n'a été détectée dans notre série de patients. Ces localisations osseuses, surtout lorsqu'elles sont extra-thoraciques, pourraient théoriquement ne pas être détectées par le bilan standard. Cependant, elles sont relativement rares dans le cadre des cancers ORL [2-4, 6, 9].

En ce qui concerne les performances de la TEP pour le *restaging* des patients en récurrence, seulement 2 études, rétrospectives ont été réalisées. La première a été réalisée par Gourin à propos de 64 patients [2]. La sensibilité et la spécificité de la TEP pour la recherche de métastases ou de tumeurs synchrones (incluant les lésions du tube digestif) étaient respectivement de 86 % et de 84 %. L'auteur conclut que la TEP permet d'améliorer le *staging* de ces patients en améliorant la détection des métastases. La principale critique que l'on pourrait faire à cette étude est que la TEP n'a été comparée à aucun autre examen. En effet, en plus de la TEP, il n'a été réalisé chez les patients qu'une simple radiographie de thorax et un bilan hépatique. Il est clair que la radiographie de thorax n'est pas suffisamment performante pour la détection des métastases, de même que le bilan hépatique. Dans cette étude, la TDM n'était réalisée que dans un second temps pour faire le bilan des lésions visibles à la TEP. Il en est de même pour Perlow qui a étudié 41 patients parmi lesquels certains n'avaient qu'une radiographie de thorax comme examen comparatif [1].

Dans notre étude, la TEP n'a pas montré de bénéfice en termes de dépistage par rapport à un bilan standard bien conduit durant lequel un scanner thoracique avec coupes abdominales réalisé dans le même temps que la TDM cervicale (indispensable au bilan préopératoire local). L'échographie abdominale, quant à elle, n'a pas apporté d'informations supplémentaires par rapport à la TDM.

Conclusion

Nos résultats ne plaident donc pas en faveur d'une utilisation de la TEP en première intention, dans le cadre du dépistage systématique des métastases ou des cancers synchrones épidémiologiquement liés, puisque la TDM a permis de détecter toutes les lésions visibles à la TEP.

Cependant, la TEP peut parfois être utile au niveau du site tumoral afin de mieux caractériser la lésion ou l'envahissement ganglionnaire en vue d'une chirurgie de rattrapage et, dans ce cas, elle présente l'avantage de réaliser un examen « corps entier » en une seule fois et peut apporter des informations complémentaires. Par ailleurs, la TEP peut être utile en seconde intention, en complément du bilan standard, afin de permettre une caractérisation métabolique de certaines images détectées par la TDM.

Une étude statistique incluant un nombre plus important de patients, et réalisée de façon prospective, serait cependant nécessaire pour confirmer nos résultats.

Résumé

Objectifs : Le taux important de métastases chez les patients présentant une récurrence de carcinome épidermoïde des VADS rend nécessaire la réalisation d'un bilan pré-opératoire rigoureux avant toute chirurgie de rattrapage. Le but de cette étude était d'évaluer la place de la TEP au FDG pour la recherche de métastases dans le bilan pré-opératoire des patients présentant une récurrence loco-régionale après radio-chimiothérapie.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 37 patients qui présentaient, entre avril 2008 et avril 2010, une récurrence locale et/ou régionale de carcinome épidermoïde des VADS, après un traitement par radio-chimiothérapie. Tous les patients étaient potentiellement éligibles pour une chirurgie de rattrapage et ont bénéficié d'un bilan pré-opératoire loco-régional et général afin d'évaluer les possibilités de chirurgie de rattrapage. Le bilan général comprenait une TDM thoraco-abdominale, une TEP et une échographie abdominale. Les performances de la TEP ont été analysées et comparées à celles de la TDM pour la recherche de métastases à distance. Les résultats d'exams complémentaires ciblés et le suivi des patients ont servi de *gold-standard* pour l'analyse statistique.

Résultats : Parmi les 37 patients, 9 (24 %) présentaient des métastases viscérales. Elles étaient situées au niveau pulmonaire ou médiastinal chez 8 patients, et au niveau hépatique chez 1 patient. La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative pour la recherche de métastases étaient respectivement de 100 %, 89,5 %, 77 %, 100 % pour la TDM et de 90 %, 93 %, 81 % et 96,5 % pour la TEP. La TDM et la TEP étaient strictement concordantes dans 33/37 (89 %) des cas. Le nombre de résultats faussement négatifs était de 0/37 pour la TDM et de 1/37 pour la TEP. Le nombre de résultats faussement positifs était de 3 pour la TDM et de 2 pour la TEP.

Conclusion : La TEP ne semble pas, selon notre étude, avoir de place en première intention pour le dépistage de métastases lors du bilan avant chirurgie de rattrapage puisque la TDM a permis de détecter toutes les lésions visibles à la TEP. La TEP peut en revanche être utile en seconde intention pour caractériser des images détectées par la TDM, notamment au niveau pulmonaire.

Références

1. 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 ; 28 : 704-9.

2. Gourin CG, Watts T, Williams HT, Patel VS, Bilodeau PA, Coleman TA. Identification of distant metastases with PET-CT in patients with suspected recurrent head and neck cancer. *Laryngoscope* 2009 ; 119 : 703-6.
3. Krabbe CA, Pruim J, van der Laan BF, Rödiger LA, Roodenburg JL. FDG-PET and detection of distant metastases and simultaneous tumors in head and neck squamous cell carcinoma : a comparison with chest radiography and chest CT. *Oral Oncol* 2009 ; 45 : 234-40.
4. Brouwer J, Senft A, de Bree R, *et al.* Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer : is there a role for (18)FDG-PET ? *Oral Oncol* 2006 ; 42 : 275-80.
5. Uyl-de Groot CA, Senft A, de Bree R, Leemans CR, Hoekstra OS. Chest CT and whole-body 18F-FDG PET are cost-effective in screening for distant metastases in head and neck cancer patients. *J Nucl Med* 2010 ; 51 : 176-82.
6. Senft A, de Bree R, Hoekstra OS, *et al.* Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET : a prospective multicenter trial. *Radiother Oncol* 2008 ; 87 : 221-9.
7. Kim SY, Roh JL, Yeo NK, *et al.* Combined 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography as a primary screening method for detecting second primary cancers and distant metastases in patients with head and neck cancer. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 1698-703.
8. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler Het al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma : a multicenter prospective study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1190-5.
9. Roh JL, Ryu CH, Kim JS, *et al.* Clinical significance of intrathoracic lesions detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2007 ; 43 : 757-63.

Index des auteurs

A

Abgral R., 161
Al Ghuzlan A., 71
Albert S., 81
Allal B., 139
Andry G., 147
Antonini F., 175
Arnaud S., 111
Aupérin A., 71

B

Babin E., 55, 147
Bach C., 67, 133
Badet J.M., 3
Baglin A.C., 67
Baillot S., 71
Barry B., IX, 81, 147
Baudin E., 71
Baujart B., 67, 133, 147
Benlyazid A., 139, 147
Bensadoun R.J., 147
Bensimon J.L., 81
Bertrand M., 9
Bidault F., 71
Blanchard D., 55
Boittin F., 55
Bonniaud G., 71
Bouchetemble P., 9
Boulahdour Z., 3
Bozec Le Moal L., 67, 133
Brillouet S., 139
Burgia V., 111

C

Cardinne C., 67, 133
Cartier C., 111
Castetbon V., 31
Cazelles O., 139

Céruse P., 147
Chabolle F., 67, 133
Chevalier D., 153
Chobaut J.C., 3
Choussy O., 9, 147
Colavolpe C., 175
Coll J.L., 101
Cortese S., 95
Cosmidis A., 147
Costes V., 111
Courbon F., 139
Crampette L., 111
Cristofari J.P., 81
Cuvelier P., 85

D

Dakpe S., 85
Dassonville O., 147
De Kermadec H., 67, 133
De Monès E., 31, 147
De Raucourt D., 55, 147
De Verbizier D., 111
Deandreis D., 71
Dehesdin D., 9
Delord J.P., 139
Demez P.H., 47
Deneuve S., 81
Dequanter D., 147
Desmonts-Gohler C., 43
Dessi P., 175
Devauchelle B., 85
Divano L., 63
Dolivet G., 95, 147
Dubois F., 37
Dubrulle F., 153
Duffo S., 147
Dufour X., 43, 147
Dumollard J.M., 37
Dunaud O., 85
Durpoix A.C., 3

Index des auteurs

- F**
- Fakhry N., 147, 175
Faure C., 101
Fernandez P., 31
Ferrie J.C., 43
Ferron C., 147
François A., 9
- G**
- Gangloff P., 95
Garrel R., 111, 147
Gauvin Y., 161
Giovanni A., 175
Girod A., 147
Glikpo M., 125
Goujon J.M., 43
Guedon C., 81
Guerrier B., 111
Guevara N., 147
- H**
- Hamoir M., 147
Henrot P., 95
Hustinx R., 47
- J**
- Janot F., 147
Jortay A.M., 63
Josserand V., 101
- K**
- Kantelip B., 3
Keramidas M., 101
Klossek J.M., 43
- L**
- Labrousse M., 125
Lacau St Guily J., 147
Lagarde F., 147
Lallemant B., 147
Langagne T., 125
Lavaquerie S., 85
Lawson G., 147
Le Duc-Pennec A., 161
Le Roux P.Y., 161
Le Stanc E., 67, 133
Leboulleux S., 71
- Lebrun H., 43
Lindas P., 147
Lumbroso J., 71
- M**
- Maillard S., 125
Makeieff M., 111
Malard O., 147
Mallet Y., 147
Marianowski R., 161
Marie J.P., 9
Marro M., 31
Martin C., 37
Mastronicola R., 95
Maunoury A., 31
Mérol J.C., 125, 147
Messaoudi L., 23
Michel J., 175
Minon A.L., 47
Moisson P., 67, 133
Moreau P.R., 47
Morinière S., 147
- N**
- N'Guyen T.D., 125
Nguyen F., 3
- P**
- Patey M., 125
Phulpin B., 95
Poisson T., 71
Potard G., 161
Poupart M., 147
Prades J.M., 37, 147
Pradier O., 161
Prevost A., 125
Prevot N., 37
- Q**
- Querellou S., 161
- R**
- Rame J.P., 55
Reyt E., 101
Richard C., 37
Riehm S., 23

Index des auteurs

Righini C.A., 101, 147
Robin G., 125
Rochaix P., 139

S

Salaün P.Y., 161
Salmon F., 43
Salvan D., 147
Sarini J., 139, 147
Scavennec C., 147
Schlumberger M., 71
Schmitz S., 147
Schultz P., 23
Serrano E., 139
Souillard-Scemama R., 153
Spinato L., 63

T

Tainturier C., 67, 133
Tavernier L., 3
Temam S., 147

Testelin S., 85
Thariat J., 115, 147
Thomas F., 139
Timoshenko A.P., 37
Tollard E., 9
Toussaint B., 147
Travagli J.P., 71
Turner F., 175

V

Valette G., 161
Varoquaux A., 175
Védrine P.O., 147
Veillon F., 23
Vergez S., 139, 147
Verougstraete G., 63
Vilain D., 67, 133

W

Wagner I., 67, 133

Mise en page par Arts'Print Numeric

**Achevé d'imprimer par Corlet Numérique – 14110 Condé-sur-Noireau
N° imprimeur : 78398 – Dépôt légal : janvier 2012 – *Imprimé en France***