

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2007

THESE N°145

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Médecine nucléaire

par

Aurore OUDOUX

Née le 11 Octobre 1979 à Trappes

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2007

**INTERETS DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE LA TEP AU 18- FDG
DANS LE CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROIDE EVOLUTIF**

Président : Monsieur Le Professeur CHATAL

Directeur de Thèse : Madame Le Professeur KRAEBER-BODERE

SOMMAIRE

TABLEAUX	4
TABLE DES FIGURES	8
LISTE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION	7
PARTIE 1 : LE CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROIDE	9
1.1- DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE	9
1.2- CLINIQUE	10
1.3- BIOLOGIE	10
1.4- BILAN D'EXTENSION	11
1.5- TRAITEMENT CONVENTIONNEL	16
1.6- CLASSIFICATION TNM ET FACTEURS PRONOSTIQUES	21
PARTIE 2 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS	21
2.1- L'EMISSION DE POSITONS	21
A) L'ANNIHILATION DE POSITONS	21
B) LES EMETTEURS DE POSITONS	22
2.2- LE PRINCIPE DE LA TEP	22
A) LA DETECTION DES PHOTONS γ DE 511 KEV	22
B) LA CORRECTION DE L'ATTENUATION	24
C) LA RECONSTRUCTION TOMOGRAPHIQUE	24
D) LA FUSION DES IMAGES TEP ET TDM	24
E) L'APPROCHE SEMI- QUANTITATIVE EN TEP	25
2.3- LE 18F- FLUORODESOXYGLUCOSE (FDG)	25
2.4- LA TEP AU 18FDG EN CANCEROLOGIE	29
PARTIE 3 : LA RADIOIMMUNOTHERAPIE (RIT)	31
3.1- PRINCIPES	31
3.2- TECHNIQUES DE PRECIBLAGE ET TECHNIQUE AES (AFFINITY ENHANCEMENT SYSTEM)	36
3.3- RIT ET CMT : ETUDES PRECLINIQUES	39
3.4- RIT ET CMT : ETUDES CLINIQUES DE PHASE I ET II	40
3.5- RIT ET RISQUE DE TOXICITE ACCRUE DANS LE CMT	44
3.6- RIT ET IMPACT SUR LA SURVIE DANS LE CMT	45

PARTIE 4: ETUDE CLINIQUE	49
4.1- OBJECTIFS DE L'ETUDE	49
4.2- MATERIELS ET METHODES	49
A) ELIGIBILITE DES PATIENTS	49
B) BILAN CONVENTIONNEL	50
C) TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS	51
D) IMMUNOSCINTIGRAPHIE POST-RIT	51
E) MESURES DE SUV MAX EN TEP- ¹⁸ FDG	52
F) METHODE D'ANALYSE DES RESULTATS	52
4.3- RESULTATS	54
A) POPULATION ETUDIEE	54
B) BIOLOGIE	54
C) SITES METASTATIQUES	54
D) RESULTATS DE L'IMAGERIE	57
E) CORRELATION SUVMAX ET TD DES MARQUEURS TUMORAUX	64
4.4- DISCUSSION	66
CONCLUSION	69
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	70

TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des variétés histologiques des cancers thyroïdiens	12
Tableau 2 : Classification TNM des CMT	21
Tableau 3 : Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP	25
Tableau 4: Principaux isotopes utilisés en RIT	35
Tableau 5: Caractéristiques de la population étudiée	39
Tableau 6: Sensibilité des différentes modalités d'imagerie selon le site métastatique	62

TABLE DES FIGURES

Figure 1 :	Circonstances diagnostiques du CMT	14
Figure 2 :	Prise en charge chirurgicale des CMT	16
Figure 3 :	Systématisation des chaînes ganglionnaires cervicales	18
Figure 4 :	Courbes de survie en fonction du stade TNM ; du score EORTC ; du TD de la Ct et du TD de l'ACE	23
Figure 5 :	La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation	24
Figure 6 :	Principe de la détection en coïncidence	26
Figure 7 :	La molécule de FDG	29
Figure 8 :	Métabolisme du FDG au sein des cellules saines et néoplasiques	30
Figure 9 :	Foyers de fixation physiologiques et pathologiques du FDG	32
Figure 10 :	Mode d'action de la RIT par rapport à la radiothérapie externe	34
Figure 11 :	Combinaison des effets immunologiques des AcM et biologiques des irradiations à bas débits de doses	36
Figure 12 :	Paramètres déterminant la biodistribution et l'efficacité de la RIT	37
Figure 13 :	Indication idéale de la radiothérapie interne : la maladie résiduelle	38
Figure 14 :	Principe de l'AES	40
Figure 15 :	Structure chimique du haptène di-DTPA- ¹³¹ I	41
Figure 16 :	Intérêt du ciblage en deux temps	41
Figure 17 :	Autoradiographies de souris	42
Figure 18 :	Immunoscintigraphie d'un patient porteur de CMT	45
Figure 19 :	Images réalisées chez un patient porteur de CMT avec une atteinte métastatique osseuse	46
Figure 20 :	Scintigraphie osseuse, IS post-RIT et IRM chez un patient porteur de CMT	47
Figure 21 :	Courbes de survie globale des patients porteurs de CMT traités par RIT (répondeurs et non répondeurs) et des patients non traités	49
Figure 22 :	Courbes de survie post-RIT en cas d'envahissement médullaire ou non	50
Figure 23 :	Examen TEP d'un patient porteur de CMT avec métastases ganglionnaires cervicales et médiastinales	63
Figure 24 :	Cas d'un patient porteur d'un CMT avec localisations pulmonaires	64
Figure 25 :	Patient présentant une atteinte diffuse de CMT	65
Figure 26 :	Cas d'un patient porteur de localisations cérébrales et osseuses	66
Figure 27 :	Corrélation entre SUV max et TD min et Corrélation entre SUV max et TD Ct	68

LISTE DES ABREVIATIONS

CMT	: Carcinome médullaire de la thyroïde
RIT	: Radioimmunothérapie.
TEP	: Tomographie par émission de positons
FDG	: ¹⁸ F-fluorodesoxyglucose
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
IS	: Immunoscintigraphie
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
AcM	: Anticorps monoclonal
AcBs	: Anticorps bispécifique
Ag	: Antigène
SUV	: Standardized uptake value
Max	: Maximale
MIP	: Maximum Intensity Projection
VP	: Vrai positif
FN	: Faux négatif
ROI	: Region of interest
C	: Chimiothérapie
AES	: Affinity Enhancement System
TD	: Temps de doublement
Ct	: Calcitonine
ACE	: Antigène carcino-embryonnaire
HAMA	: Ac humain anti-murins
HAHA	: Ac humain anti-humains
PM	: Poids moléculaire
Kd	: Constante de dissociation
mIBG	: Méta-iodo-benzylguanidine
RECIST	: Response evaluation criteria in solid tumors

INTRODUCTION

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est une tumeur relativement rare et sa progression est variable (avec des formes lentement progressives à rapidement progressives). Le seul traitement satisfaisant aujourd'hui est la chirurgie cervicale première, précoce et extensive. Une concentration anormalement élevée des marqueurs tumoraux (hypercalcitoninémie résiduelle) après chirurgie signe la maladie résiduelle ou métastatique.

Les techniques d'imagerie jouent un rôle essentiel actuellement dans le diagnostic, le bilan d'extension et le suivi des patients atteints de lésions tumorales. La tomographie par émission de positons (TEP) est devenue un outil incontournable en cancérologie, mais son intérêt dans le CMT pour le bilan d'extension, l'évaluation de la maladie résiduelle et la valeur pronostique reste à préciser.

La prise en charge thérapeutique, en cas d'hypercalcitoninémie résiduelle, dépend des résultats du bilan d'extension. Une ré-intervention chirurgicale, de la chimiothérapie ou de la radiothérapie externe ou interne (par la mIBG-I131) peuvent avoir un effet sur les symptômes, la tumeur ou les marqueurs biologiques mais permettent rarement de normaliser la calcitonine (Ct).

La radioimmunothérapie (RIT), modalité thérapeutique en plein essor permet la destruction des cellules tumorales par la combinaison des effets immunologiques et biologiques des anticorps associés aux lésions radio-induites par les isotopes. Si l'efficacité de la RIT dans les lymphomes a été prouvée (⁹⁰Y-Ibritumomab tiuxetan/ Zevalin®, ¹³¹I-tositumomab/ Bexxar®), elle est en cours d'évaluation dans le CMT dans le cadre d'une étude de phase II.

Cette étude prospective avait pour objectif d'apprécier les performances de la TEP au ¹⁸F₂FDG dans le bilan d'extension de patients porteurs de CMT en progression après chirurgie et inclus dans une étude de phase II de RIT en deux temps (anticorps bispécifique Anti-ACE x anti-DTPA suivi de l'injection de l'haptène di-DTPA marqué à

l'iode 131). La valeur pronostique de la captation du FDG par les lésions tumorales était également étudiée.

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

PARTIE 1 : LE CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROÏDE

1.1- Définition et épidémiologie

Le cancer médullaire de la thyroïde (CMT) est une tumeur rare, qui représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens [Marsh 1995]. Il appartient au groupe des tumeurs endocrines et correspond à une tumeur des cellules C (parafolliculaires) de la thyroïde.

Tableau 1 : Classification des variétés histologiques des cancers thyroïdiens par ordre de fréquence décroissant (Classification OMS 1988).

<i>A. Tumeurs épithéliales</i>	1. <i>Dérivées des cellules vésiculaires</i> <ul style="list-style-type: none">▪ Cancer papillaire 70 %▪ Cancer vésiculaire 20 %▪ Cancer anaplasique < 10 % 2. <i>Dérivées des cellules C : 5 à 10 %</i> <ul style="list-style-type: none">▪ Cancer médullaire à stroma amyloïde (cancer à cellules C)
<i>B. Tumeurs non épithéliales (exceptionnel)</i>	▪ Sarcomes, lymphomes, métastases

On distingue des formes sporadiques (70%) et familiales (30%).

Les formes familiales sont :

- soit isolées (CMT familial isolé) (35%)
- soit associées à un syndrome de néoplasie endocrine multiple (NEM) de type 2 :
 - NEM 2 A (60%) (syndrome de Sipple) associant CMT, phéochromocytome et hyperparathyroïdie,
 - NEM 2 B (5%) (syndrome de Gorlin) associant CMT, phéochromocytome, névrome sous muqueux et habitus marfanoïde [Grauer 1990].

Toutes les formes de CMT familial (isolé, 2A, 2B) sont dues à la présence d'une mutation du proto-oncogène Ret (localisé sur le bras long du chromosome 10). La localisation des mutations sur le gène Ret est corrélée avec le phénotype clinique. Cette mutation germinale dominante peut se rechercher sur une simple prise de sang (ADN leucocytaire). Le risque de transmission de la mutation à l'enfant est de 50%.

1.2- Clinique

La découverte d'un nodule thyroïdien, éventuellement associé à des adénopathies métastatiques, est souvent la seule manifestation.

On peut retrouver des signes liés à la sécrétion endocrine de la tumeur (diarrhée motrice, bouffées vasomotrices, voire syndrome de Cushing) ou à une lésion de NEM 2 associée (comme le phéochromocytome).

Plus rarement, la découverte du cancer se fait à l'occasion de l'évolution métastatique (foie, os, poumons).

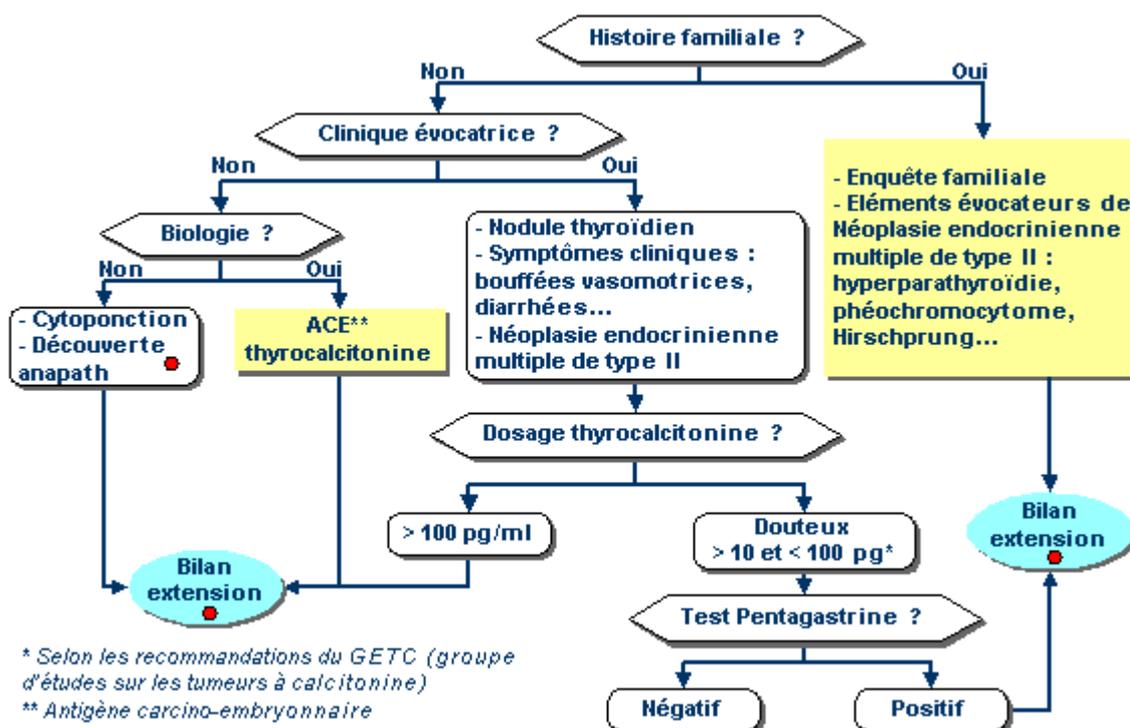
1.3- Biologie

Les cellules C sécrètent la Ct et l'ACE (détection par immunohistochimie). Biologiquement, le CMT est associé à une calcitoninémie basale anormalement élevée (> 10 pg/ml) ou concentration sérique de calcitonine s'élevant anormalement après stimulation à la pentagastrine (pic > 100 pg/ml à 3 mn de l'injection de 0,5 µg/kg de pentagastrine rend le diagnostic de CMT probable).

La tumeur peut sécréter d'autres hormones par exemple l'ACTH, le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) et la somatostatine.

Après une chirurgie initiale, une concentration anormalement élevée de Ct signe la persistance de maladie résiduelle ou métastatique. Il faut néanmoins savoir que l'anomalie biologique peut précéder de plusieurs mois les anomalies cliniques ou d'imagerie, du fait de la sensibilité du dosage.

Figure 1 : Circonstances diagnostiques du CMT



1.4- Bilan d'extension

L'échographie cervicale, le scanner thoraco-abdominal et la scintigraphie osseuse sont les examens préconisés dans le bilan initial.

En cas d'hypercalcitoninémie résiduelle après chirurgie complète, plusieurs modalités d'imagerie peuvent être proposées :

- L'échographie pour l'exploration cervicale, à la recherche d'une récurrence locale ou d'une atteinte ganglionnaire, présente la meilleure sensibilité [Giraudet 2007].
- Le scanner thoraco-abdomino-pelvien, effectué avec injection de produit de contraste est actuellement de l'examen de référence pour l'exploration pulmonaire et ganglionnaire médiastinale. Il permet également l'exploration ganglionnaire abdominale et du parenchyme hépatique.

- L'IRM hépatique semble être le meilleur examen non invasif pour l'exploration hépatique [Dromain 2005].
- L'IRM osseuse présente une meilleure sensibilité que la scintigraphie osseuse pour la détection de métastases osseuses ou ostéomédullaires [Mirailié 2005]. En effet, la scintigraphie osseuse détecte l'envahissement osseux à un stade avancé de l'infiltration, lors de la réaction ostéoblastique. L'avantage de la scintigraphie osseuse comparativement à l'IRM est de permettre une exploration corps entier.
- La sensibilité de l'examen TEP au ^{18}F FDG dépend du type histologique et du métabolisme tumoral [Khan 2005]. Nous reparlerons dans la suite de cette étude de son intérêt dans le CMT pour la détection de la maladie sur le corps entier.
- L'examen TEP au ^{18}F -DOPA est une autre technique d'imagerie moléculaire qui semble donner des résultats encourageants pour les tumeurs endocrines. En effet, les tumeurs endocrines peuvent capter les acides amines, les transformant par décarboxylation en amines biogéniques, qui sont ensuite stockés dans des vésicules [Hoegerle 2001].
- L'immunoscintigraphie à titre diagnostique (anticorps monoclonaux anti-ACE et di-DTPA marqué à l'Indium 111) n'est plus réalisée actuellement en routine clinique. Son intérêt avait néanmoins été établi dans le CMT avec l'utilisation notamment du système de ciblage en deux temps AES, développé par notre équipe [Bardet 1998].
- Le cathétérisme veineux étagé présente un intérêt limité aujourd'hui, car la chirurgie cervicale est d'emblée la plus complète possible en cas de récurrence.

1.5- Traitement conventionnel

De la tumeur primitive

- o La chirurgie

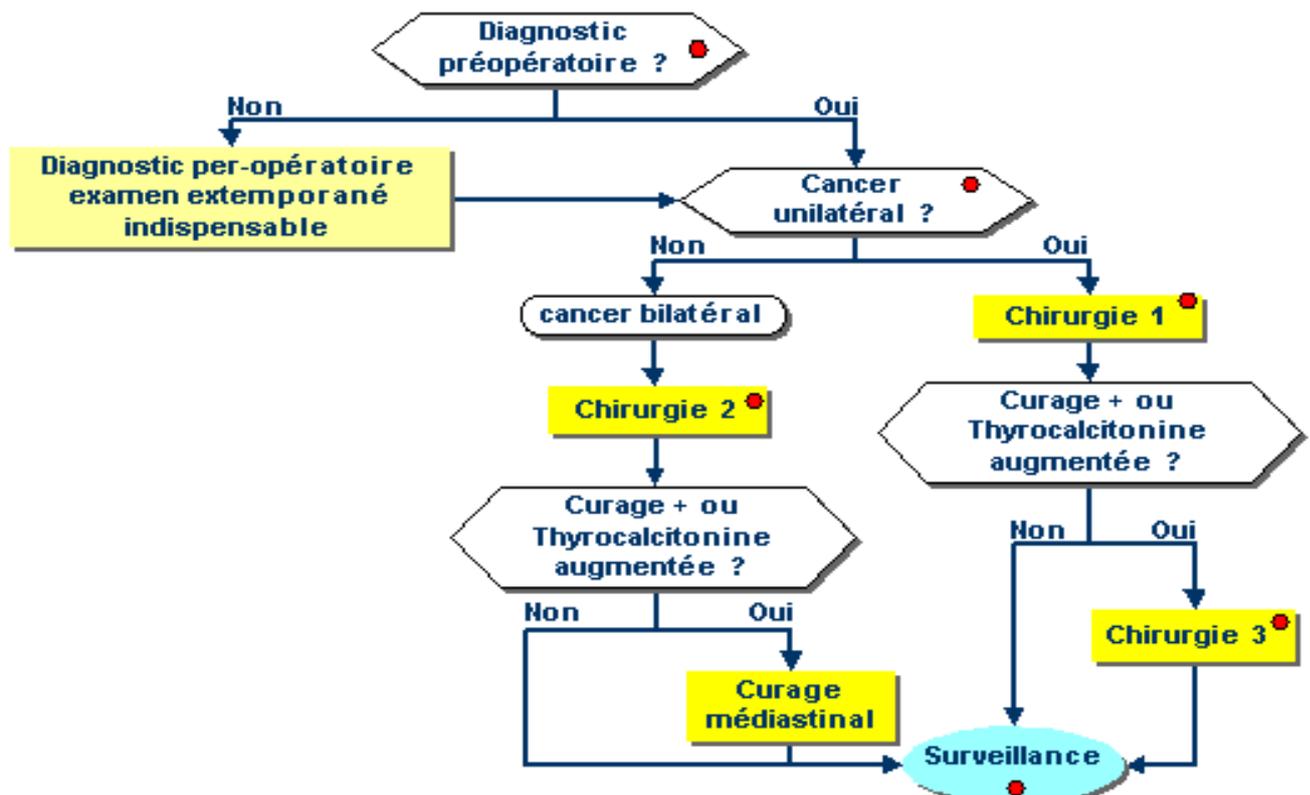
Le seul traitement satisfaisant actuellement est la chirurgie cervicale première, précoce et extensive, qui permet de guérir les patients en cas de tumeur strictement thyroïdienne.

Le CMT est souvent découvert à un stade avancé : 48 à 80% des patients sont opérés à un stade III ou IV (i.e. avec un envahissement ganglionnaire ou invasion extra thyroïdienne) [Machens 2000, Fleming 1999, Raffaitin 1999, Weber 2001].

Le taux de guérison ne dépasse pas 70% en cas d'envahissement ganglionnaire et 10% en cas d'envahissement locorégional [Murat 1996].

La recherche préalable d'un éventuel phéochromocytome est nécessaire avant la chirurgie, lequel, s'il est présent, doit être opéré avant le cancer thyroïdien, pour éviter un choc durant l'intervention.

Figure 2 : Prise en charge chirurgicale des CMT.



Annexes de la figure 2:

Chirurgie 1

Thyroïdectomie totale

+ curage ganglionnaire trachéal et prétrachéal

+ curage ganglionnaire homolatéral, unilatéral cervical

+ curage ganglionnaire central et prétrachéal de l'os hyoïde au dôme aortique entre les 2 paquets jugulo-carotidiens.

Chirurgie 2

Thyroïdectomie totale

+ curage ganglionnaire trachéal et prétrachéal

+ curage ganglionnaire bilatéral cervical

+ curage ganglionnaire central et prétrachéal de l'os hyoïde au dôme aortique entre les 2 paquets jugulo-carotidiens.

Chirurgie 3

Curage médiastinal par sternotomie à effectuer si ganglions + dans curage prétrachéal ou latéral ou si dosage + de la calcitonine après cervicotomie et après avoir éliminé autres localisations à distance

Curage ganglionnaire controlatéral cervical.

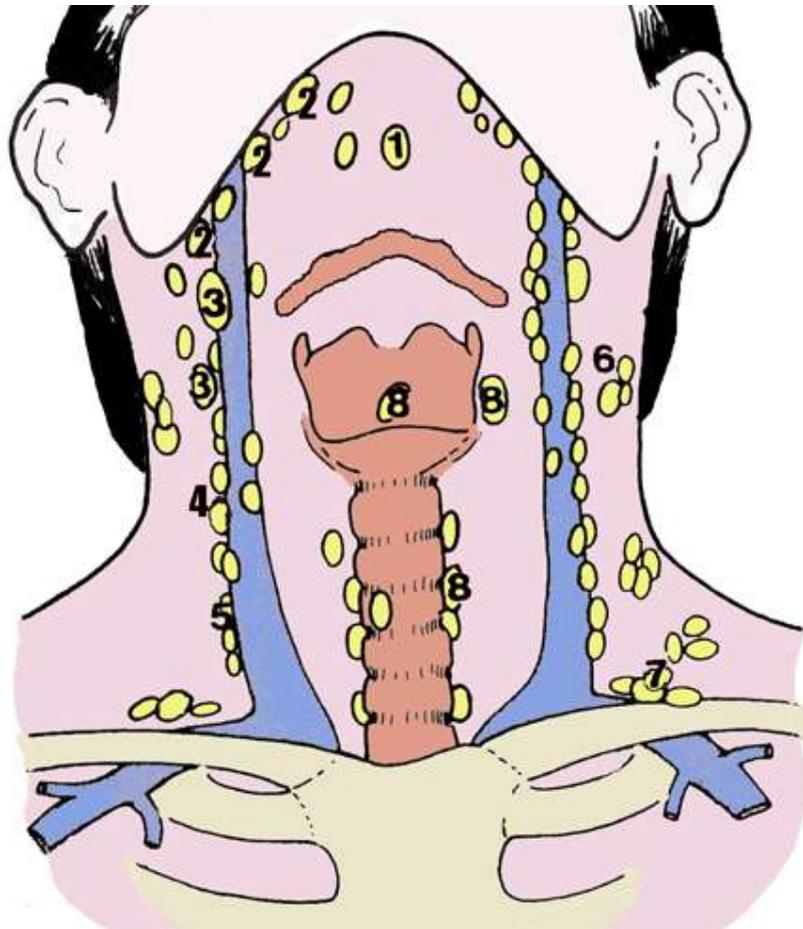
Surveillance

Dosage Ct post opératoire de semaine 1 à semaine 6.

Test à la pentagastrine et dosage de l'ACE à 6 semaines puis 1/an pendant 5 ans puis 1 tous les 5 ans.

En cas de Ct > 10 pg/ml : maladie résiduelle ou récurrente.

Figure 3 : Systématisation des chaînes ganglionnaires cervicales.



1. Ganglions sous-mentaux
2. Ganglions sous-mandibulaires
3. Ganglions jugulaires supérieurs (cervicaux profonds)
4. Ganglions jugulaires moyens (cervicaux profonds)
5. Ganglions jugulaires inférieurs (cervicaux profonds)
6. Ganglions cervicaux superficiels
7. Ganglions supra-claviculaires
8. Ganglions pré-laryngés et para-trachéaux

Les effets secondaires de la chirurgie sont minimes lorsque le chirurgien est expérimenté : paralysie récurrentielle (1 à 3%), hypoparathyroïdie transitoire ou définitive (1 à 6 %).

Traitement de la maladie récurrente ou métastatique

- La chirurgie

L'intérêt des reprises chirurgicales devant la persistance d'une concentration anormale de Ct est très discuté [Marsch 1995]. Quelques équipes rapportent néanmoins des guérisons biologiques après microdissection des ganglions cervicaux et médiastinaux. La reprise chirurgicale est indiquée en l'absence d'évolution métastatique.

Plusieurs options thérapeutiques peuvent être proposées en cas d'atteinte métastatique :

- La chimiothérapie

Peu d'études prospectives sur l'efficacité des traitements systémiques dans les formes métastatiques ont été menées en raison de la relative rareté de cette maladie.

Le protocole de chimiothérapie actuellement proposé (GETC) associe : Adriamycine, Streptozocine et 5FU. D'autres protocoles sont en cours d'évaluation.

Plusieurs études indiquent que la chimiothérapie permet d'obtenir une réponse partielle dans moins de 30% des cas. Ces réponses étaient obtenues au prix d'une morbidité importante (comprenant des cas d'alopecie, de toxicité digestive, rénale, hépatique ou cardiaque) [Schlumberger 1995 - Wu 1994].

Une étude in vitro réalisée sur la lignée humaine de CMT attribue la chimiorésistance du CMT à une surexpression du gène *mdr1* (multidrug resistance gene) et à la petite fraction de cellules tumorales en prolifération [Yang 1991].

- Radiothérapie externe

Le protocole habituel comprend une irradiation de 50 Gy en 25 séances de 2 Gy sur 5 semaines. Associé à une surdose de 5 à 10 Gy en cas de masse palpable.

Des études récentes ont montré un effet bénéfique de la radiothérapie externe :

- stabilisation à long terme chez certains patients présentant des lésions inopérables ou incomplètement réséquées [Schlumberger 1999],
- augmentation de la durée de vie sans récurrence chez les patients à haut risque de récurrence [Brierley 1996],
- des réponses antalgiques, après irradiation externe de métastases douloureuses, ont également été rapportées.

- Radiothérapie interne

La radiothérapie interne par la mIBG-I¹³¹ peut également être proposée chez les patients porteurs de CMT métastatiques avec une efficacité sur la symptomatologie, mais seuls 35% des CMT fixent ce radiopharmaceutique [Hoefnagel 1994].

- Autres traitements

Les analogues de la Somatostatine et l'Interféron α -2b ont également été évalués chez les patients métastatiques : ils permettaient d'améliorer la symptomatologie liée aux sécrétions hormonales, mais sans effet significatif sur le volume tumoral [Lupoli 1996].

Au vu de ces résultats plutôt décevants, plusieurs essais évaluent de nouvelles thérapies ciblées, en particulier les anti-angiogéniques. L'étude préclinique de Chow a montré l'intérêt d'un inhibiteur des récepteurs de la tyrosine kinase, le Sunitinib, par son effet antiangiogénique (incluant une inhibition du VEGFR) avec également un effet antitumoral dans le CMT (notamment via les récepteurs Ret impliqués dans la croissance tumorale) [Chow 2007].

La radioimmunothérapie (RIT) est une autre alternative thérapeutique à l'étude. En effet, le CMT exprime en surface l'ACE [Ishikawa 1976], ce qui en fait un candidat potentiel à la RIT vectorisée par des anticorps monoclonaux (AcM) anti-ACE. Cette approche thérapeutique sera développée au chapitre 3.

1.6- Classification TNM et Facteurs pronostiques

a) Classification TNM

Les formes sporadiques et familiales sont caractérisées par une évolution tumorale relativement lente mais avec une atteinte métastatique ganglionnaire précoce.

Les métastases sont déjà présentes chez 35% des patients au moment du diagnostic [Lairmore 1991].

Les différents stades évolutifs sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Classification TNM des CMT

(T) TUMEUR	(N) ADENOPATHIES	(M) METASTASES
TX non évalué	NX non évalué	MX non évalué
T1 tumeur ≤ 1 cm.	N0 absence	M0 absence
T2 tumeur de 1 à 4 cm	N1 présence	M1 présence
T3 tumeur > 4cm		
T4 Tumeur dépassant la capsule de la thyroïde		

STADE	DEFINITION
I	T1, N0, M0
II	T2 à T4, N0, M0
III	Quelque soit T, N1, M0
IV	Quelque soit T, quelque soit N, M1

b) Facteurs pronostiques

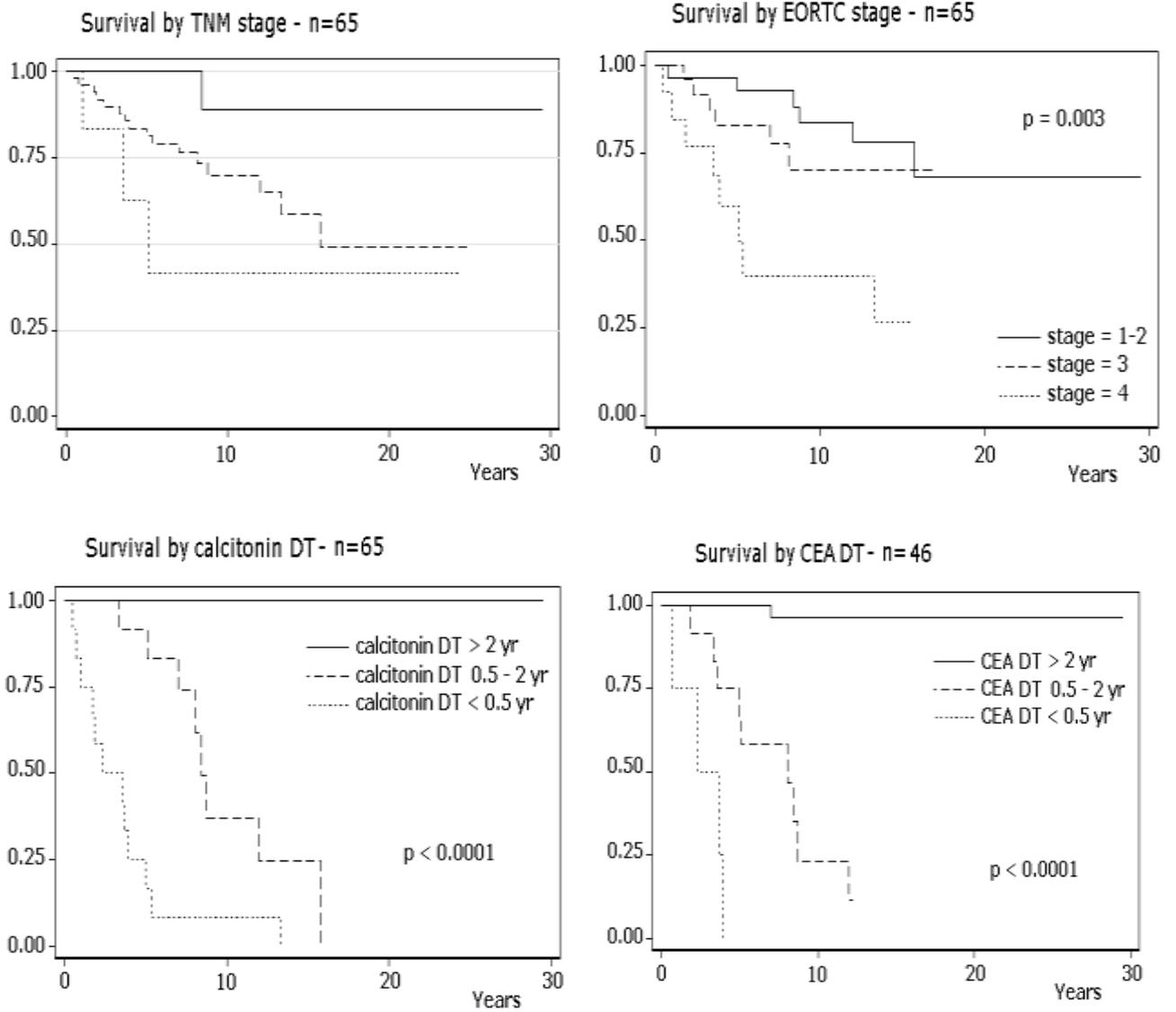
Le CMT est caractérisé par de nombreuses formes cliniques et de multiples facteurs pronostiques dont les principaux sont représentés par :

- l'âge (péjoratif si supérieur à 45 ans),
- le sexe (péjoratif si masculin),
- le stade initial (péjoratif si stade III ou IV),
- le score pronostique EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) prenant en compte l'âge, le sexe et le stade TNM présente une bonne valeur prédictive [Kebebew 2000].
- les marqueurs tumoraux (concentration pré- et post-opératoire en Ct et en ACE) [Van Heerden 1990].

Saad et al ont observé que la pente de la concentration sérique en ACE et son temps de doublement étaient bien corrélés à l'évolution de la maladie [Saad 1984].

Cette observation a récemment été confirmée par une étude rétrospective réalisée chez 65 patients porteurs de CMT, avec un recul de 2,9 à 29,5 ans après la chirurgie [Barbet 2005]: lorsque le TD Ct était <6 mois, la survie à 5- et 10 ans était respectivement de 3/12 (25%) et 1/12 (8%), lorsque le TD Ct était entre 6 mois et 2 ans, la survie à 5- et 10 ans était respectivement de 11/12 (92%) et 3/8 (37%), alors que les 41 patients ayant un TD Ct >2 ans étaient en vie à la fin de l'étude. En analyse uni variée, le stade TNM, le score EORTC et le TD Ct étaient des facteurs pronostiques significatifs de survie mais seul le TD Ct était un facteur pronostic indépendant de la survie en analyse multi variée (P=0,002). Le TD Ct était un meilleur facteur prédictif que le TD de l'ACE (Figure 4).

Figure 4 : Courbes de survie en fonction du stade TNM ; du score EORTC ; du TD de la Ct et du TD de l'ACE.

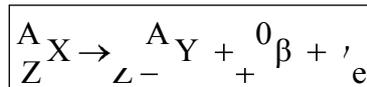


PARTIE 2 : LA TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS

2.1- L'émission de positons

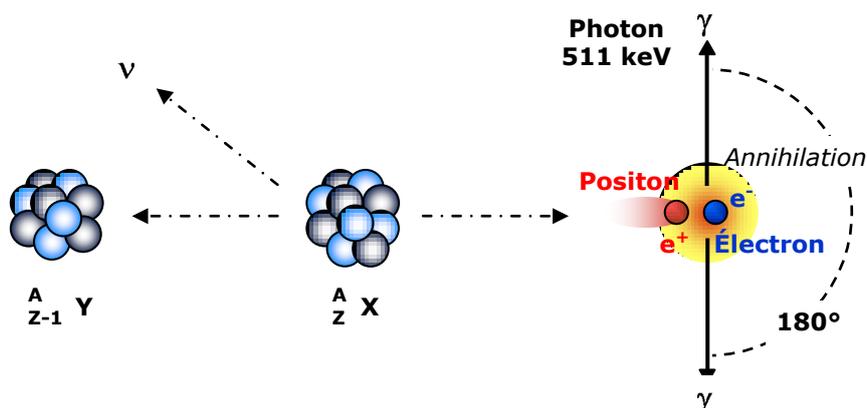
a) L'annihilation de positons

La réalisation d'un examen TEP nécessite l'administration d'un radiopharmaceutique émetteur de positons. Les atomes émetteurs de positons présentent une instabilité due à un excès de protons au sein de leur noyau. Ils retournent à un état stable grâce à la transformation d'un proton en neutron. Cette transformation s'accompagne de la libération d'une particule β^+ , et d'un neutrino ν_e . Cette réaction porte le nom de désintégration β^+ .



Le positon émis parcourt quelques millimètres dans l'organisme au cours duquel il perd la totalité de son énergie cinétique par collision avec les électrons du milieu. La collision du positon alors au repos avec un électron libre du milieu entraîne la disparition des deux particules et la création, par le principe de conservation de l'énergie, de deux photons γ de 511 keV émis dans la même direction mais en sens opposé : il s'agit de la réaction d'annihilation (Figure 5).

Figure 5: La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation.



La TEP consiste à détecter les deux photons γ de 511 keV afin de déterminer le lieu d'annihilation.

b) Les émetteurs de positons

Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP.

Isotope radioactif	¹¹C	¹³N	¹⁵O	¹⁸F	⁷⁶Br
Energie cinétique maximale des β^+ (keV)	0,98	1,19	1,72	0,63	3,98
Libre parcours moyen des β^+ dans l'eau (mm)	1,1	1,5	2,7	0,6	5
Période des isotopes (min)	20,4	10,0	2,1	109,8	972

Actuellement le radioélément le plus utilisé est le fluor 18. L'utilisation du ¹⁸F-FDG est la plus courante en pratique clinique notamment en oncologie mais aussi dans les domaines de la cardiologie et de la neurologie. C'est le seul traceur utilisé en routine clinique en France.

2.2- Le principe de la TEP

La détection en TEP est basée sur la détection simultanée des deux photons γ issus de chaque annihilation, appelée détection en coïncidence.

a) La détection des photons γ de 511 keV

Chaque détecteur est composé d'un ou plusieurs cristaux scintillants (ou scintillateurs) couplés à un ou plusieurs photomultiplicateurs optimisés pour la détection des photons γ . Le rôle du détecteur est de convertir l'énergie des photons γ reçus en un

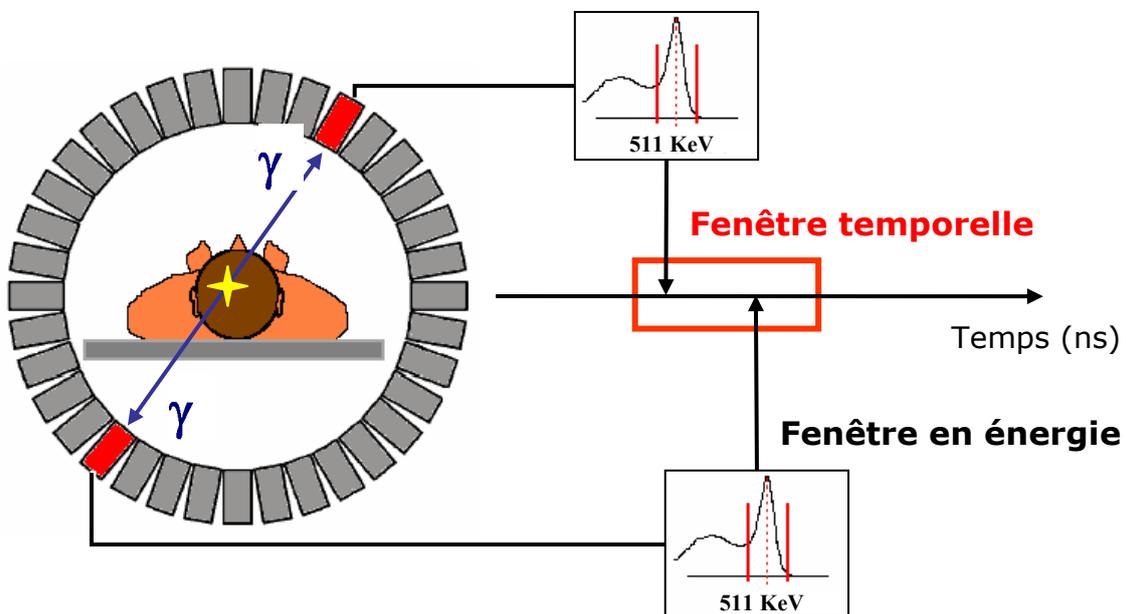
courant électrique mesurable. Une caméra TEP comporte jusqu'à 10000 éléments de détection indépendants disposés de manière annulaire.

Pour remonter à la position du lieu d'annihilation, les deux photons γ émis doivent être détectés simultanément ou en coïncidence. Les photons étant émis à 180° , leur détection est assurée grâce à une série de couronnes de détecteurs constituant un anneau autour du patient, optimisant ainsi l'efficacité de détection.

L'électronique de traitement du signal, encore appelée circuit de coïncidence et placée en sortie des PM, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons γ arrivent dans un intervalle de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV. Pour cela, une fenêtre temporelle appelée fenêtre de coïncidence d'une amplitude de quelques nanosecondes, et une fenêtre en énergie centrée sur 511 keV sont préalablement définies.

La figure 6 présente le principe de détection en coïncidence.

Figure 6 : Principe de la détection en coïncidence



b) La Correction de l'atténuation

Les photons émis lors de la réaction d'annihilation subissent une absorption dans la matière selon la formule $N = N_0 e^{-\mu X}$ où N_0 est le nombre de photons incidents, N le nombre de photons après l'atténuation, μ le coefficient linéaire d'atténuation du milieu en cm^{-1} et X l'épaisseur du milieu atténuant en cm.

Une partie du rayonnement émis ne sera donc pas détectée par le tomographe. Les images du TEP peuvent être « corrigées de l'atténuation » grâce aux images de transmission.

Dans le cas des caméras hybrides TEP /TDM, les rayonnements X de la TDM permettent la réalisation d'une "carte des coefficients d'atténuation " du sujet. Ainsi pour chaque coupe, et pour chaque point de cette coupe, l'ordinateur aura connaissance de l'atténuation qu'auront subie les photons (émis depuis ce point) lors de la réalisation des images d'émission.

c) La reconstruction tomographique

La reconstruction tomographique est un procédé mathématique qui tente de calculer, à partir de millions de lignes de réponse, la distribution de la radioactivité injectée dans l'organisme dans un plan de coupe donné.

Les algorithmes de reconstruction tomographique les plus utilisés sont la rétroprojection filtrée (inversion de la fonction de Radon) et les méthodes itératives de type OSEM ou MLEM (optimisation du maximum de vraisemblance).

d) La fusion des images TEP et TDM

L'intérêt des appareils TEP/TDM est de réaliser en un seul examen une acquisition anatomique, via un tomodensitomètre à rayons X et une acquisition fonctionnelle, via une caméra TEP. La fusion des images anatomiques et fonctionnelles permet une excellente localisation anatomique des foyers fixant le FDG.

De nombreux travaux ont évalué l'apport diagnostique de ces équipements hybrides. Outre le gain de temps, ces systèmes permettent une amélioration du diagnostic et de la stadification de la maladie cancéreuse, par la connaissance anatomique des lésions détectées en TEP, comparée à l'analyse des images mesurées par des appareils d'imagerie distincts.

L'exploitation des images fusionnées facilite également l'identification de la topographie des fixations non pathologiques, telles les fixations musculaires ou les séquelles inflammatoires secondaires à une radiothérapie.

e) L'approche semi-quantitative en TEP

Le contraste sur les images TEP/TDM entre les zones hyperfixantes en FDG et le reste de l'organisme suffit généralement à la détection des foyers pathologiques. Cependant devant la difficulté fréquente de distinguer une fixation bénigne d'une maligne, un indice de quantification est apparu : le Standardized Uptake Value ou SUV. Il correspond au taux de FDG (MBq/mL) rapporté à la dose injectée et au poids du patient (Kg) ou à sa surface en m².

$$SUV = \frac{\text{concentration tissulaire (MBq/mL)}}{\text{dose injectée (MBq)/ poids(g)}}$$

Il s'agit de l'index de quantification le plus couramment utilisé en pratique clinique qui permet également de suivre la réponse d'un traitement en observant l'évolution de la fixation au sein d'une tumeur.

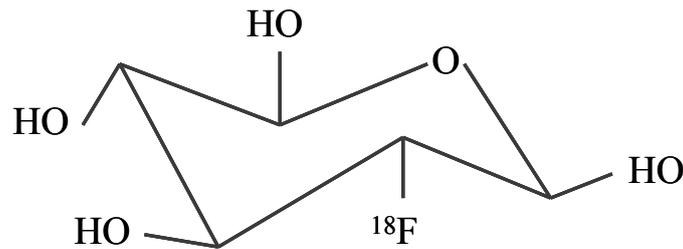
2.3- Le ¹⁸F- fluorodesoxyglucose (FDG)

Le ¹⁸F-fluorodésoxyglucose, plus communément appelé FDG, est constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18. Les propriétés physiques du radioélément

(période de 110 minutes et parcours moyen du β^+) sont adaptées à une utilisation en routine clinique.

Figure 7 : La

molécule de FDG.

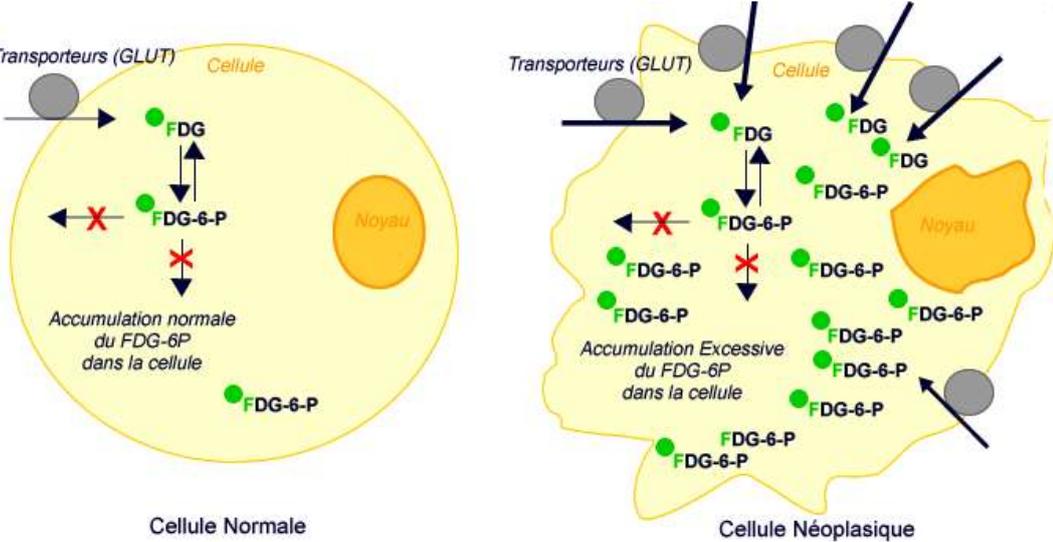
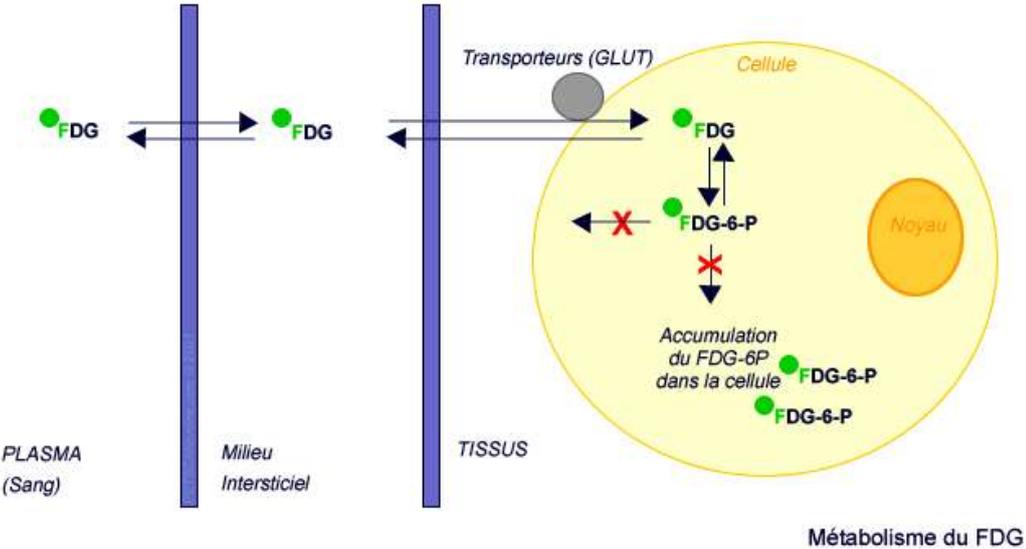


La synthèse du Fluor 18 est effectuée par bombardement de protons sur des atomes d'Oxygène 18 dans un cyclotron. Il est ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2 pour donner le FDG.

Tout comme le glucose, le FDG est transporté dans la cellule par des transporteurs spécifiques. Une augmentation du transporteur GLUT-1 a été mise en évidence dans des cellules malignes par hyperexpression du gène codant pour ce transporteur (et accessoirement aussi pour le transporteur GLUT-3).

Dans la cellule, le FDG est un substrat de la première enzyme de la glycolyse, l'hexokinase qui le transforme en FDG-6 phosphate. Il est connu depuis 1931 qu'il existe une augmentation de la glycolyse aérobie dans les tumeurs (travaux de Otto Warburg qui lui valurent le prix Nobel). Cette phosphorylation rend le FDG-6P incapable de repasser la membrane et de diffuser dans le milieu extra-cellulaire. Le FDG-6P se retrouve donc en impasse métabolique et ne subissant plus les autres étapes de la glycolyse s'accumule dans la cellule.

Figure 8 : Métabolisme du FDG au sein des cellules saines et néoplasiques.



Cependant, même si le mécanisme du FDG est commun à l'ensemble des cellules tumorales, il n'est pas spécifique d'un type histologique donné. Sa fixation et sa détection dépendent d'autres paramètres notamment :

- de l'avidité de la tumeur pour le glucose et donc pour le FDG : les tumeurs agressives ou mal différenciées ainsi que celles à croissance rapide sont plus avides de glucose.
- de la taille de la lésion : en dessous de 5-10 mm, certaines lésions peuvent ne pas être visualisées compte tenu de la résolution de la caméra et du type d'isotope utilisé.

De la localisation de la lésion, la définition d'une hyperfixation étant toujours relative à la fixation normale de l'organe. Plus la différence de fixation entre le tissu sain et le tissu néoplasique est importante, plus la détection est évidente. Le FDG n'est pas spécifique des cellules tumorales et il existe des sites de fixation dits physiologiques du traceur. En effet d'autres cellules de l'organisme sont avides de glucose : c'est notamment le cas des cellules cérébrales, du myocarde dont le métabolisme est assuré par la dégradation des acides gras et du glucose, ou encore des muscles lisses et striés. Il existe donc une hyperfixation dite physiologique du cerveau, du cœur, des anses digestives ainsi que parfois de la musculature striée périphérique.

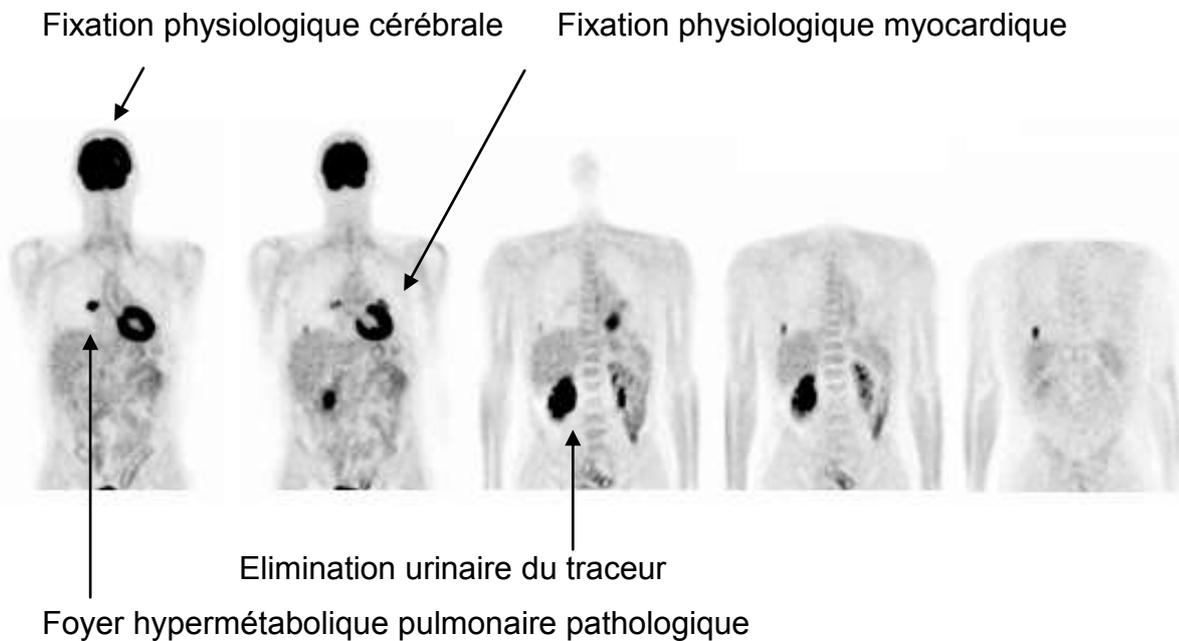
Ces fixations peuvent expliquer les difficultés et limites d'interprétation de l'imagerie TEP pour certaines tumeurs particulièrement cérébrales, digestives. La visualisation de l'élimination du traceur par les voies urinaires (le FDG étant seulement excrété) peut également gêner l'interprétation.

D'autres sites de fixation dits physiologiques peuvent se voir de façon plus variable entre les individus notamment au niveau des graisses brunes, du thymus chez l'enfant et l'adulte jeune et de l'utérus ou des ovaires chez la femme en période de menstruations.

Les cellules inflammatoires sont également avides de glucose et sont donc susceptibles de générer des faux positifs; ainsi, il faut se méfier de fixations en regard

de sites chirurgicaux ou de biopsies ou encore de l'existence de maladies systémiques inflammatoires... [Zhuang 2005].

Figure 9 : Foyers de fixation physiologiques et pathologiques du FDG.



2.4- La TEP au ^{18}F FDG en cancérologie

L'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a accordé une AMM au ^{18}F FDG en 1998, avec les indications diagnostiques suivantes :

- Diagnostic différentiel des masses pulmonaires,
- Bilan d'extension initial des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des cancers du poumon non à petites cellules, des cancers du rhinopharynx et des mélanomes.
- Suivi thérapeutique précoce et recherche de maladies résiduelles dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens.
- Récidive et métastases : cancers colorectaux : bilan d'opérabilité, cancer du poumon non à petites cellules

En 2002, l'AMM a été modifiée avec la publication de nouvelles « Standard Options Recommendations » (SOR) élargissant largement les indications de l'examen en cancérologie.

La TEP-FDG est indiquée dans le bilan, le suivi thérapeutique et la recherche de récurrence dans le cancer bronchopulmonaire, les tumeurs des voies aériennes et digestives supérieures, les tumeurs colo-rectales, les lymphomes, les mélanomes et toutes les tumeurs avides de glucose.

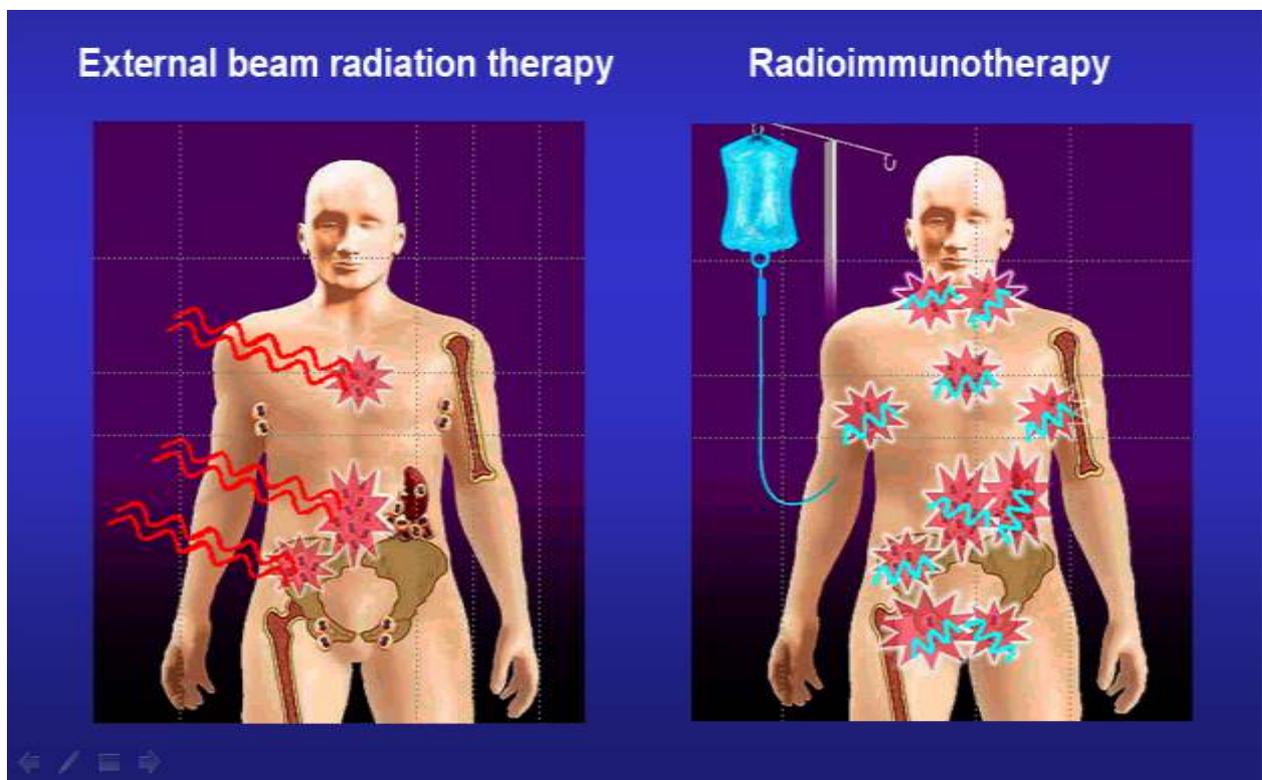
Par ailleurs, l'examen est indiqué dans tous les cas où les données bibliographiques et le contexte clinique amènent à une décision pluridisciplinaire de son utilisation [Bourguet 2003].

PARTIE 3 : LA RADIOIMMUNOTHERAPIE (RIT)

3.1- Principes

La RIT est une forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal (AcM) reconnaissant un antigène (Ag) exprimé par les cellules tumorales et couplé à un radionucléide [Chatal 1998].

Figure 10 : Mode d'action de la RIT par rapport à la radiothérapie externe.



Plusieurs radionucléides peuvent être utilisés en RIT, en sachant que les effets thérapeutiques seront dépendants de leurs propriétés physiques (nature, énergie, parcours, période physique), de leur structure chimique et de leur comportement biologique.

Le tableau 4 présente les propriétés physiques des principaux radionucléides utilisés pour la RIT, en sachant que les atomes radioactifs utilisés sont essentiellement des émetteurs β^- . L'iode-131 et l'yttrium-90 représentent les 2 radionucléides les plus fréquemment utilisés en RIT. Les émetteurs α beaucoup plus cytotoxiques sont évalués depuis quelques années en recherche.

Tableau 4 : Principaux isotopes utilisés en RIT.

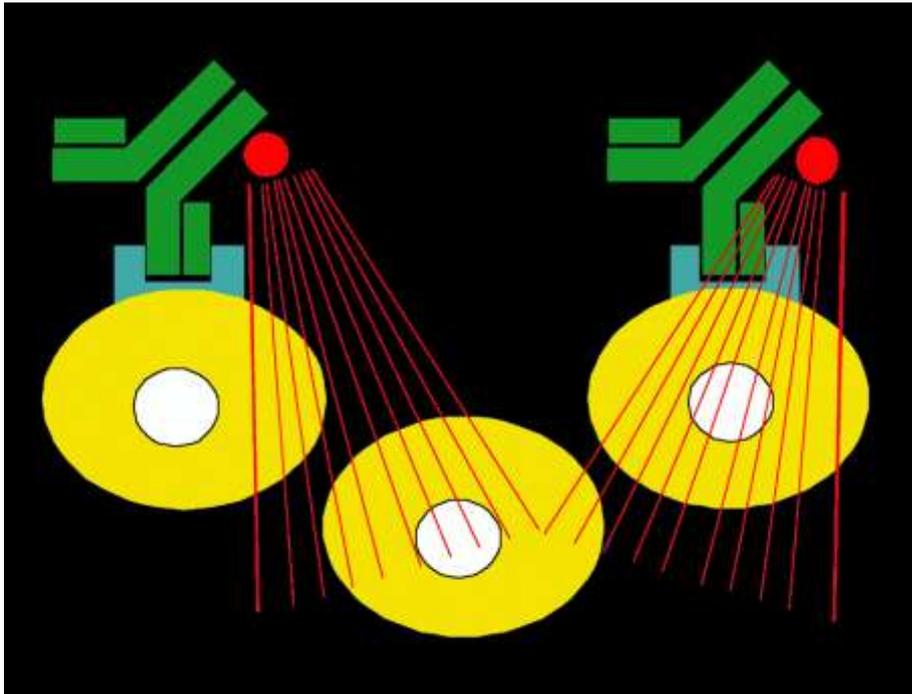
	T1/2 (h)	Emission	E max (keV)	Parcours max (mm)	Marquage
^{131}I	193	β γ	610 362	2,9	Direct
^{90}Y	64	β	2250	11	Indirect
^{67}Cu	59	β γ	395 à 577 184	1,8	Indirect
^{186}Re	89	β γ	1074 137	5,1	Indirect

L'AcM peut également contribuer à l'effet tumoricide, reprenant ainsi le principe de l'immunothérapie passive. Plusieurs mécanismes de défense du système immunitaire peuvent être mis en jeu:

- signalisation conduisant à l'apoptose,
- lyse et opsonisation dépendantes du complément,
- recrutement de cellules du système immunitaire comme les macrophages ou les cellules Natural Killer.

Lorsque les AcM sont radio-marqués, l'effet anti-tumoral augmente car les mécanismes de radiocytotoxicités biologiques se conjuguent aux mécanismes immunologiques et les cellules non directement ciblées par les AcM peuvent être détruites par le mécanisme dit du « feu croisé » (Figure 11).

Figure 11 : Combinaison des effets immunologiques des AcM et biologiques des irradiations à bas débits de doses.



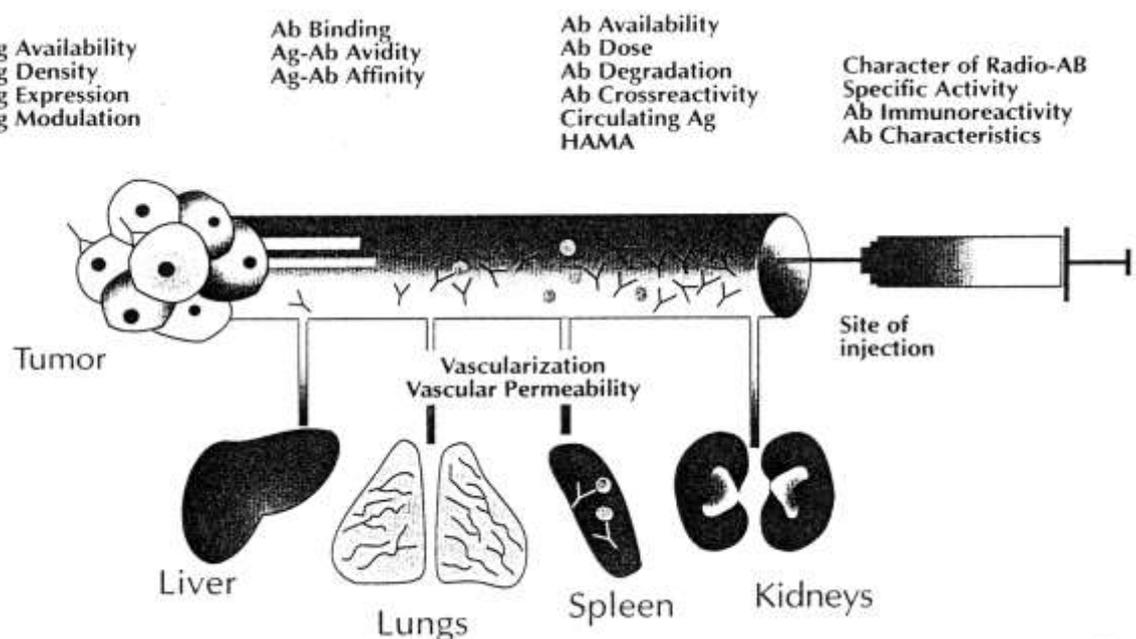
L'efficacité et la toxicité de la RIT dépendent du choix de l'Ac marqué, du radioélément, de l'Ag tumoral ciblé, des caractéristiques de la tumeur et particulièrement de sa radiosensibilité intrinsèque. Ces facteurs conditionnent la dose absorbée, l'homogénéité du dépôt de dose et le débit de dose.

Le traitement par RIT a été validé dans les lymphomes non-hodgkiniens : plusieurs études cliniques ont montré un taux de réponses objectives élevé (>70%) aussi bien pour des activités myéloablative que non myéloablative, et une amélioration de la survie à dose myéloablative chez les patients porteurs de lymphomes récurrents ou réfractaires [Press 2000, Gopal 2003].

Pour les tumeurs solides, les résultats sont nettement moins encourageants et l'efficacité de la RIT dans la maladie métastatique reste à démontrer [Chatal 1998, Goldenberg 2002]. Ces résultats s'expliquent probablement en partie par :

- l'importante taille des masses tumorales traitées,
- une vascularisation plus anarchique,
- une hypoxie tumorale et une moindre radiosensibilité,
- l'utilisation de systèmes de ciblage en un temps (Ac directement radiomarqués), qui nécessite des doses tumoricides plus faibles, afin de maintenir une irradiation acceptable des tissus sains (Figure 12).

Figure 12 : Paramètres déterminant la biodistribution des AcM et l'efficacité de la RIT.

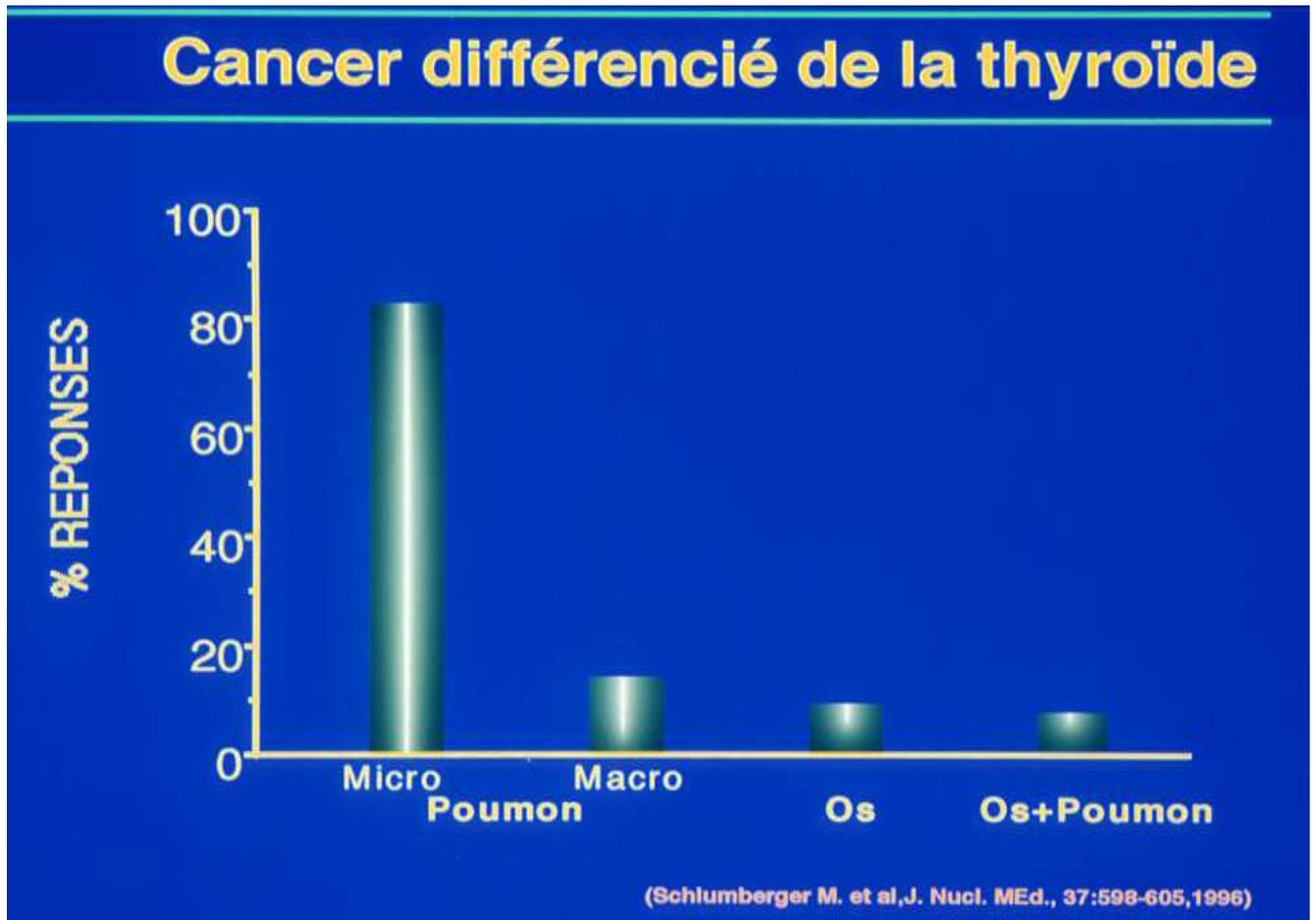


Stigbrand, *Acta Oncologica* (1996)35:259-265

L'indication idéale de la RIT dans les tumeurs solides semble être le traitement de la maladie résiduelle à faible masse tumorale, au stade précoce de la récurrence.

La figure 13 illustre l'efficacité de la radiothérapie métabolique à l'iode 131 dans le cancer thyroïdien différencié, en fonction de la masse tumorale métastatique [Schlumberger 1996].

Figure 13 : indication idéale de la radiothérapie interne : la maladie résiduelle.



3.2- Techniques de préciblage et Technique AES (Affinity Enhancement System)

Les techniques de ciblage en 2 temps se sont développées pour améliorer l'index thérapeutique, en diminuant l'irradiation des tissus sains [Barbet 1999, Chang 2002, Goldenberg 2006].

Le préciblage semble prometteur avec des systèmes haute affinité comme le système de reconnaissance avidine/biotine, en utilisant une ou plusieurs étapes de chasse pour éliminer le surplus de complexes haute affinité avidine/biotine ($K_d = 10^{-15}$ mol/L) [Boerman 2003].

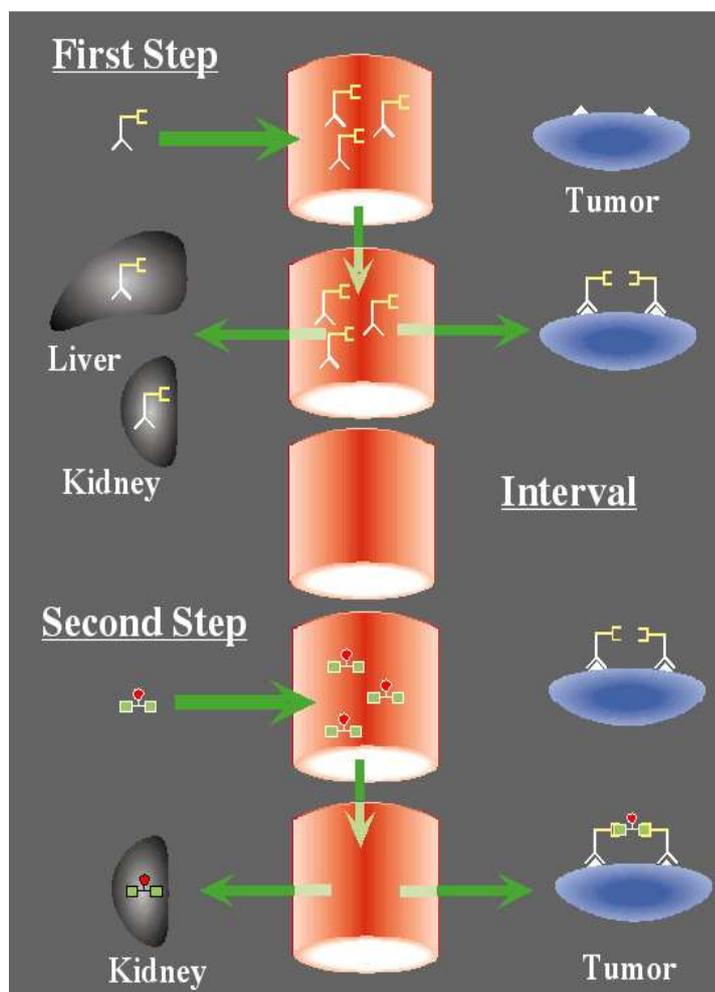
La technique AES (Affinity Enhancement System) est une autre technique de préciblage en 2 temps qui associe :

- dans un premier temps, l'injection d'un Ac bispécifique (AcBs) (anti-antigène tumoral/anti-haptène) non radio marqué,
- dans un second temps, après l'élimination physiologique des molécules d'immunoconjugués présentes dans la circulation et les tissus sains, le radionucléide est injecté, couplé à un agent ayant une haute affinité pour l'Ac préciblé sur la tumeur (un haptène bivalent radiomarqué de PM inférieur à 1000) (Figure 14).

Cette technique de préciblage a été mise au point par la société immunotech de Marseille et elle est actuellement développée par la société IBC pharmaceuticals (Morris Plain, New Jersey).

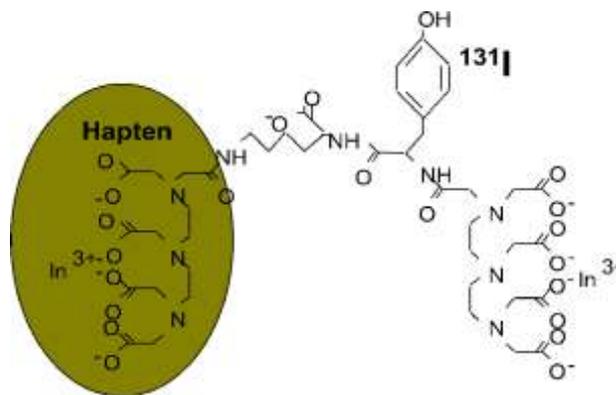
La bivalence du haptène est déterminante, permettant la stabilisation de la liaison entre les AcBs pré-localisés à la surface des cellules tumorales.

Figure 14: Principe de l'AES.



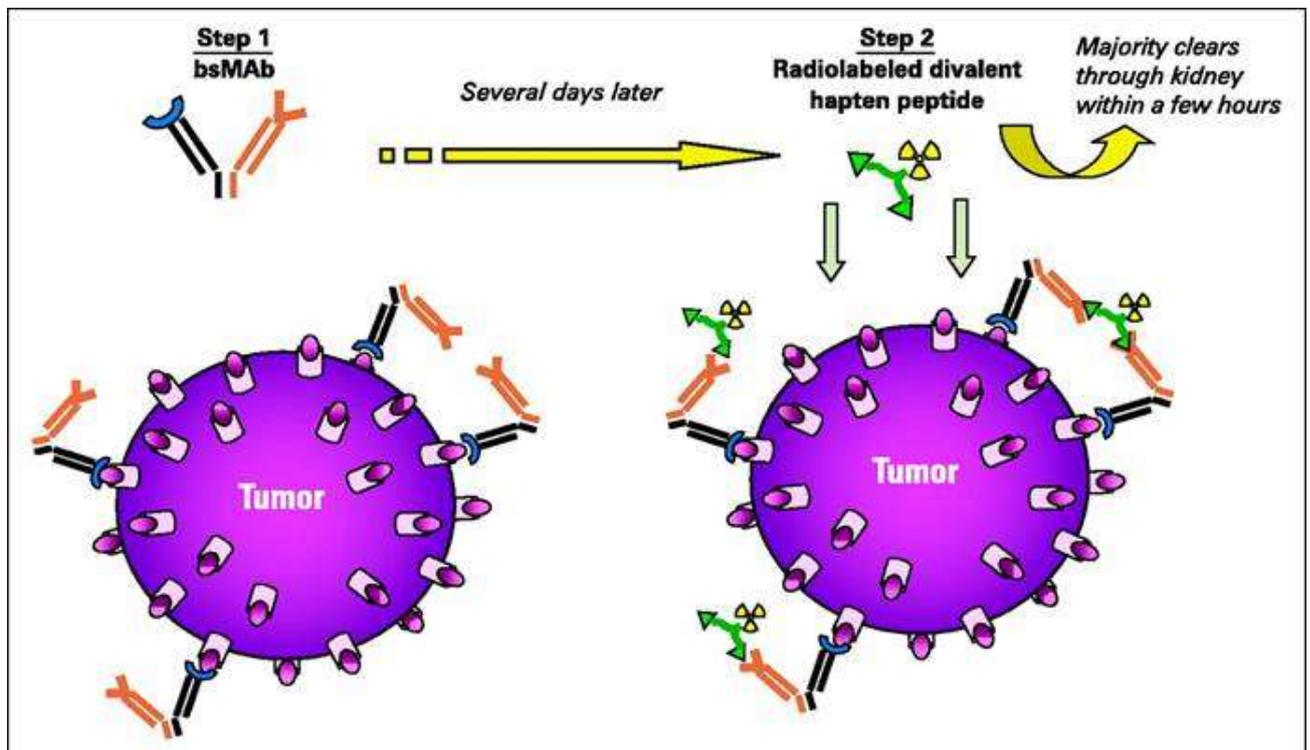
La figure 15 (ci-après) présente la structure chimique du haptène bivalent di-DTPA jusqu'à présent utilisé dans les essais cliniques, en raison de la facilité du marquage avec des radioéléments intéressants pour le diagnostic (Indium 111) ou la thérapie (Iode 131). Les deux complexes DTPA-Indium sont liés par une chaîne peptidique courte qui inclut un résidu tyrosine pouvant être marqué à l'iode. Ce composé a été choisi pour sa capacité à interagir efficacement avec l'anticorps anti-DTPA-Indium et ses excellentes propriétés de ciblage.

Figure 15 : Structure chimique du haptène di-DTPA-¹³¹I.



Dans ce système, l'affinité du haptène pour l'AcBs est limitée ($K_d = 10^{-8}$ mol/L), mais le haptène bivalent se lie de façon plus avide à l'immunoconjugué localisé à la surface des cellules cibles. Les complexes haptène-AcBs circulants peuvent par contre se dissocier et l'excès d'haptène est éliminé, au moins en partie, par les reins (Figure 16). Cela permet une augmentation du rapport tumeur/tissus sains et une diminution de la toxicité, comme cela a été démontré dans des études de RIT chez l'animal [Le Doussal 1989 et 1990, Hosono 1998, Kraeber-Bodéré 1999].

Figure 16 : Intérêt du ciblage en deux temps



Goldenberg, D. M. et al. J Clin Oncol; 24:823-834 2006

3.3- RIT et CMT : Etudes Précliniques

Une étude préclinique réalisée dans un modèle de souris nudes, greffées en sous-cutané par une lignée humaine de CMT TT, compare la toxicité et l'efficacité thérapeutique de la RIT en 2 temps (Ac bispécifique anti-ACE x anti-DTPA et un haptène bivalent radiomarqué di-DTPA-131I) et celle des AcM directement radiomarqués (F(ab')₂-I 131).

Cette étude a montré que la RIT en 2 temps était significativement moins toxique et aussi efficace que les anticorps AcM directement radiomarqués. Une augmentation de l'efficacité thérapeutique était obtenue en répétant les injections de réactifs AES, sans majoration de la toxicité [Kraeber-Bodéré 1999].

Figure 17 : Autoradiographies de souris. Les images montrent une fixation tumorale comparable avec les systèmes en un temps et deux temps mais une fixation dans les tissus sains nettement moindre avec le système en deux temps.



Ces données ont permis de réaliser une évaluation clinique de cette nouvelle modalité thérapeutique dans le CMT récurrent.

3.4- RIT et CMT : Etudes cliniques de Phase I et II

Une première étude clinique de faisabilité a été réalisée chez 5 patients porteurs de CMT persistants ou récidivants [Bardiès 1996]. Le but de cette étude était d'estimer la dose délivrée aux cibles tumorales et aux tissus sains après l'injection en 2 temps d'AcM bispécifiques (AcBs) anti-CEA x anti-DTPA (F6-734) et du haptène bivalent radiomarqué di-DTPA-131I ; environ 370 MBq étaient injectés. Tous les patients avaient une immunoscintigraphie positive. Les résultats dosimétriques ont montré que les petites lésions tumorales recevaient une irradiation potentiellement tumoricide (4 à 174 cGy/mCi); une dose comparable à celle délivrée par radiothérapie interne à l'iode 131 aux métastases cervicales de carcinomes thyroïdiens différenciés (43-140 cGy/mCi pour des lésions de 8-40g) [Brown 1998].

Un essai clinique de phase I/II avec escalade de dose a débuté en 1996, pour déterminer la toxicité, la pharmacocinétique, la dosimétrie et l'efficacité anti-tumorale d'AcBs murins anti-CEA x anti-DTPA (F6-734) et de l'haptène bivalent radiomarqué di-DTPA-131I (AES), chez 26 patients porteurs de récurrence de CMT [Kraeber-Bodéré 1999]. Vingt à 50 mg d'AcBs F6-734 et 1,5 à 3,7 GBq de di-DTPA-131I étaient injectés à 4 jours d'intervalle. Une surveillance clinique, biologique et par imagerie était réalisée durant un an après le traitement. L'immunoscintigraphie a montré un bon ciblage des sites tumoraux suspectés en imagerie conventionnelle (Figure 18). La période biologique dans la tumeur variait de 3 à 95 jours et la dose tumorale variait de 2,91 cGy/mCi pour la tumeur la plus volumineuse (35 g) à 184 cGy/mCi pour la plus petite (0,3 g). Les rapports de doses tumeur/tissus sains étaient de $43,8 \pm 53,4$; $29,6 \pm 35,3$; $10,9 \pm 13,6$ et $8,4 \pm 10,0$ pour le corps entier, la moelle osseuse, le foie et les reins respectivement. La moelle osseuse était l'organe sensible limitant l'escalade de dose : la DLT (Dose Limiting Toxicity) maximale tolérée était 48 mCi/m² dans le groupe de patients suspects d'envahissement médullaire. Les résultats des analyses préliminaires ont montré un effet antalgique significatif chez 4 patients, une réponse tumorale mineure chez 5 patients et une réponse biologique chez 4 patients. Des réponses thérapeutiques ont été obtenues chez des patients porteurs de petites masses

tumorales et après des cures répétées de RIT. Neuf patients ont développé des Ac humain anti-murins (HAMA).

En raison de la haute toxicité hématologique et des réactions immunes fréquentes, il était nécessaire d'optimiser le traitement, ce qui a mené au développement d'AcBs chimériques ou humanisés. Une étude prospective de phase I a été réalisée pour déterminer la dose optimale d'AcBs, l'activité de l'haptène et l'intervalle du préciblage [Kraeber-Bodéré 2003 et 2006]. Trente quatre patients porteurs de tumeurs exprimant l'ACE ont été inclus (non-CMT: 25 patients, CMT: 9 patients). Ces patients ont reçu des doses croissantes d'AcBs hMN-14 (anticorps anti-ACE humanisé) x m734 (anticorps anti-DTPA murin) et des activités croissantes de di-DTPA radiomarqué à l' I131, 5 ou 7 jours plus tard. Le ciblage tumoral, la pharmacocinétique, la dosimétrie, la toxicité et l'efficacité ont été étudiés. Une dose d'AcBs de 40 mg/m² avec un intervalle de préciblage de 5 jours était un bon compromis entre toxicité et efficacité (Figure 19). Le taux de stabilisation était de 45% à l'évaluation à 1 an. Une augmentation des HAMA (Ac humain anti-murins) a été observée chez 8% des patients et des HAAA (Ac humain anti-humains) chez 33%.

Figure 18: Immunoscintigraphie d'un patient porteur de CMT. Les acquisitions face antérieure et postérieure réalisées 7 jours après l'injection de haptène-¹³¹I montrent un bon ciblage tumoral du cou, du médiastin et de l'os (exemples de foyers métastatiques indiqués par les flèches rouges).

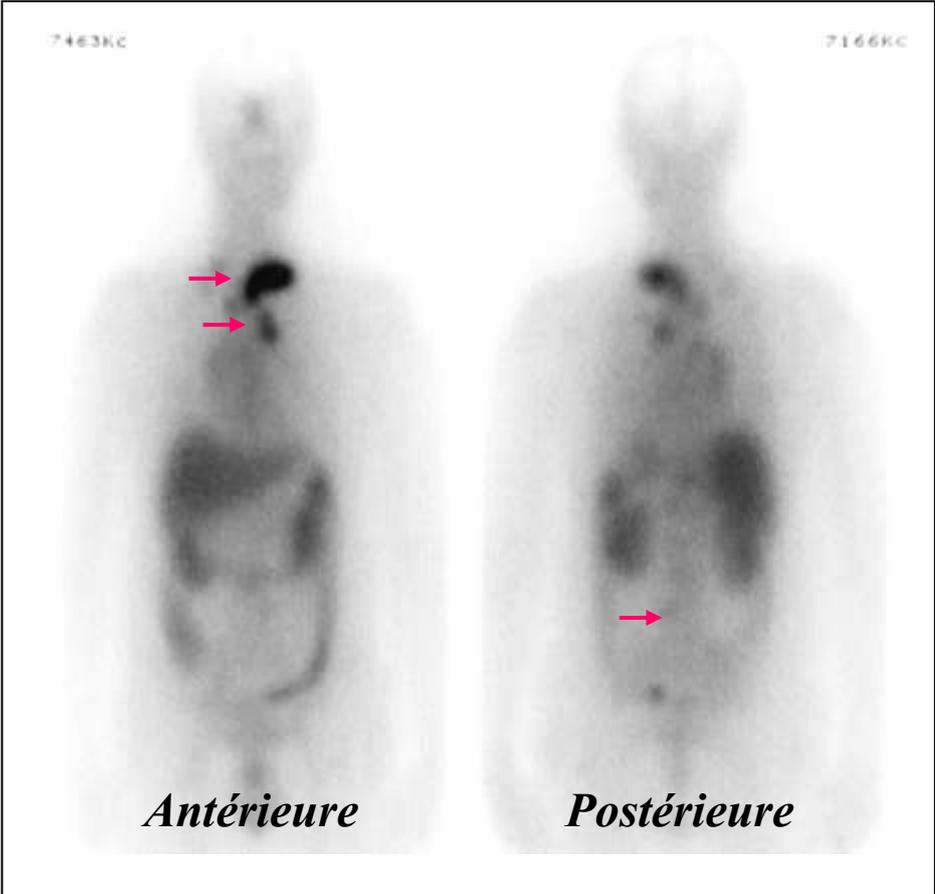
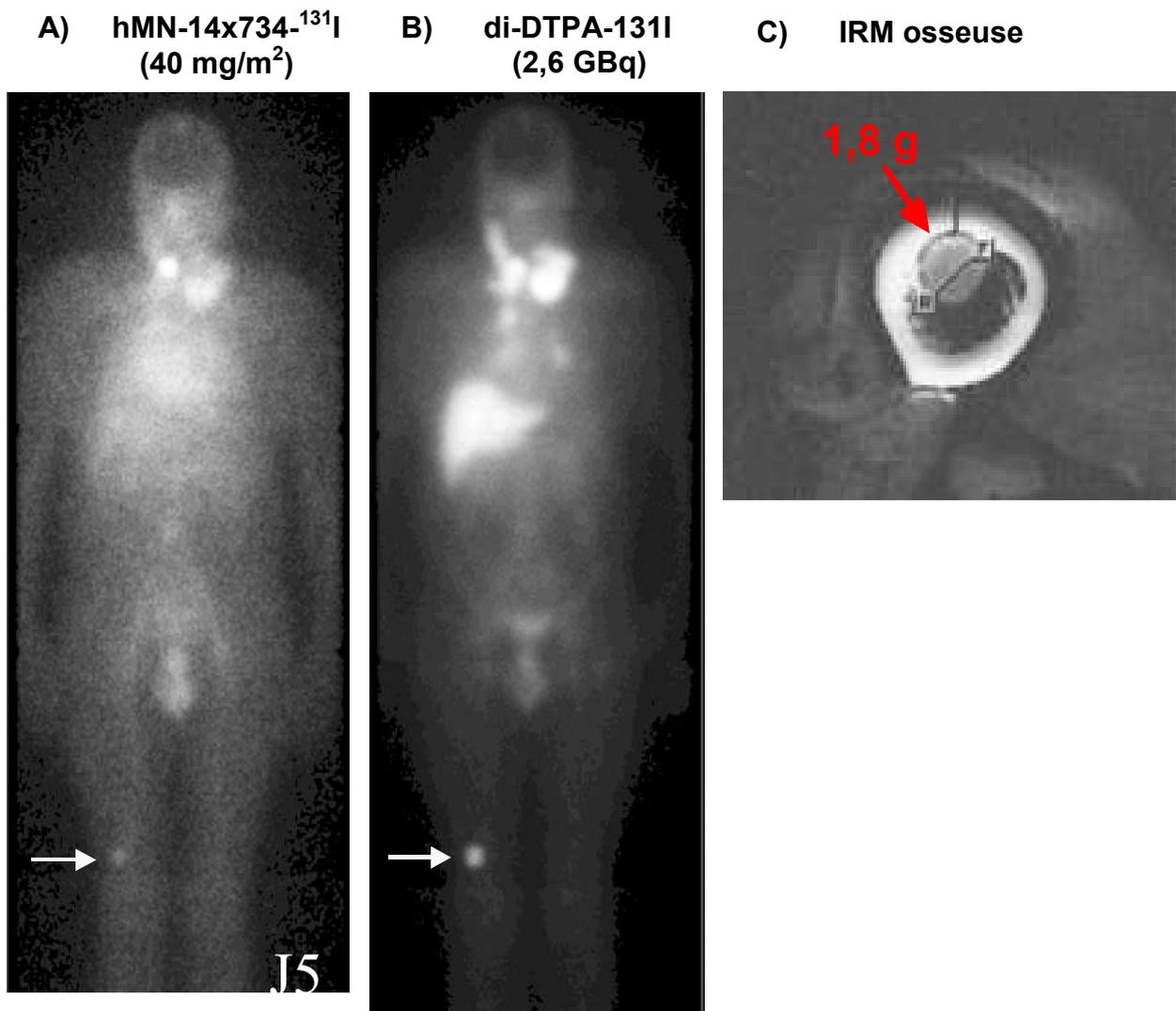


Figure 19 : Images réalisées chez un patient porteur de CMT avec notamment une atteinte métastatique osseuse/ostéoméduillaire. Les acquisitions scintigraphiques réalisées 7 jours après l'injection de haptène-¹³¹I en un temps (A) ou en deux temps (B) montrent un bon ciblage tumoral avec notamment un foyer osseux fémoral droit, confirmé en IRM (C). Le rapport tumeur/tissus sains est amélioré par le ciblage en deux temps.



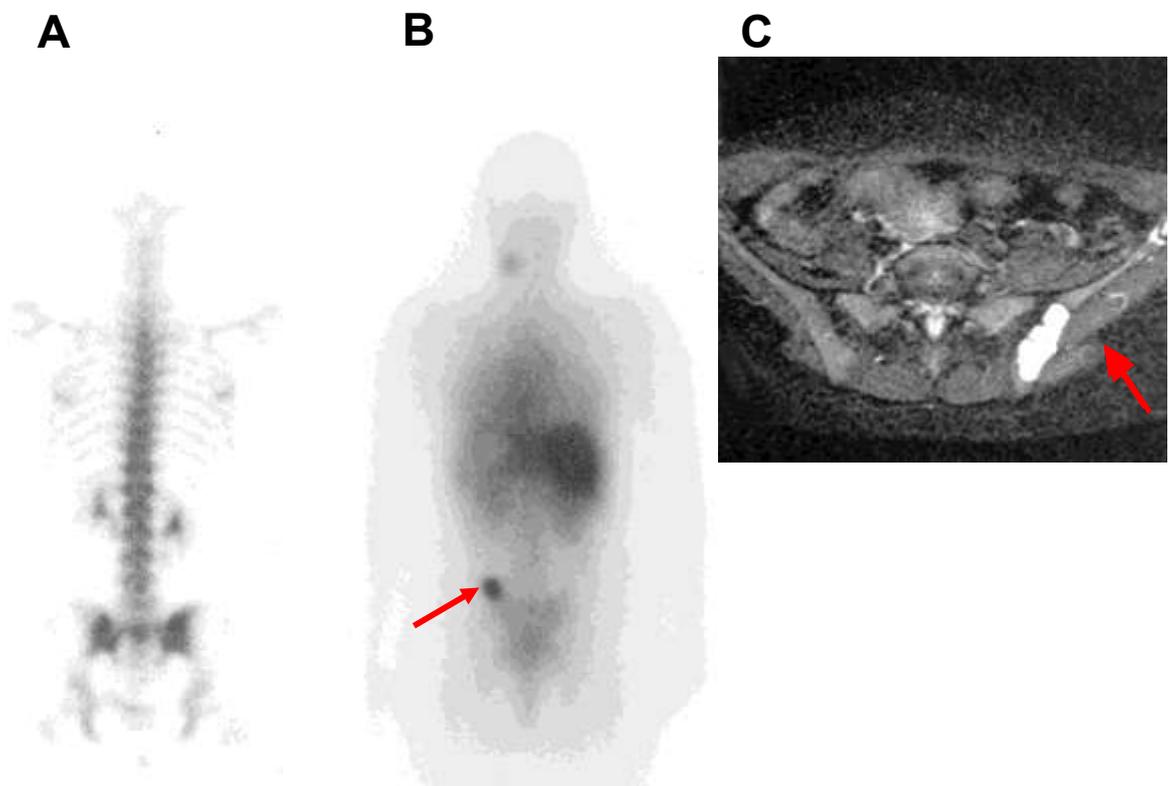
Kraeber-Bodéré et al., Clin Cancer Res, 2003

3.5- RIT et risque de toxicité accrue dans le CMT

Le risque de toxicité hématologique majeure était plus élevé chez les patients porteurs de CMT que chez les autres patients présentant d'autres tumeurs sécrétant l'ACE, ce qui limite l'activité maximale injectée à 1,8 GBq/m² [Kraeber-Bodéré /chauvet 2003]. L'envahissement osseux est connu pour augmenter la toxicité hématologique de la radiothérapie interne et peut ainsi expliquer la toxicité hématologique obtenue pour de faibles doses de rayonnement administrés par RIT.

Une étude rétrospective sur la prévalence de l'envahissement osseux a été réalisée chez 35 patients porteurs de CMT et inclus dans une étude clinique de phase I/II de RIT en deux temps [Miraillié 2005]. La scintigraphie osseuse, l'IRM et l'immunoscintigraphie post-RIT ont permis de détecter un envahissement osseux chez 74,3% des patients.

Figure 20 : Scintigraphie osseuse (A), IS post-RIT (B) et IRM (C) chez un patient porteur de CMT. La scintigraphie osseuse était considérée normale, l'IS et l'IRM montraient une atteinte osseuse pelvienne (Flèche rouge).



3.6- RIT et impact sur la survie dans le CMT

Six ans après la première étude de RIT en deux temps et trois ans après la seconde, une stabilisation de la maladie était obtenue chez 53% des patients porteurs de CMT ; documentée par l'imagerie morphologique (TDM et IRM) et les dosages sériques de l'ACE et de la Ct.

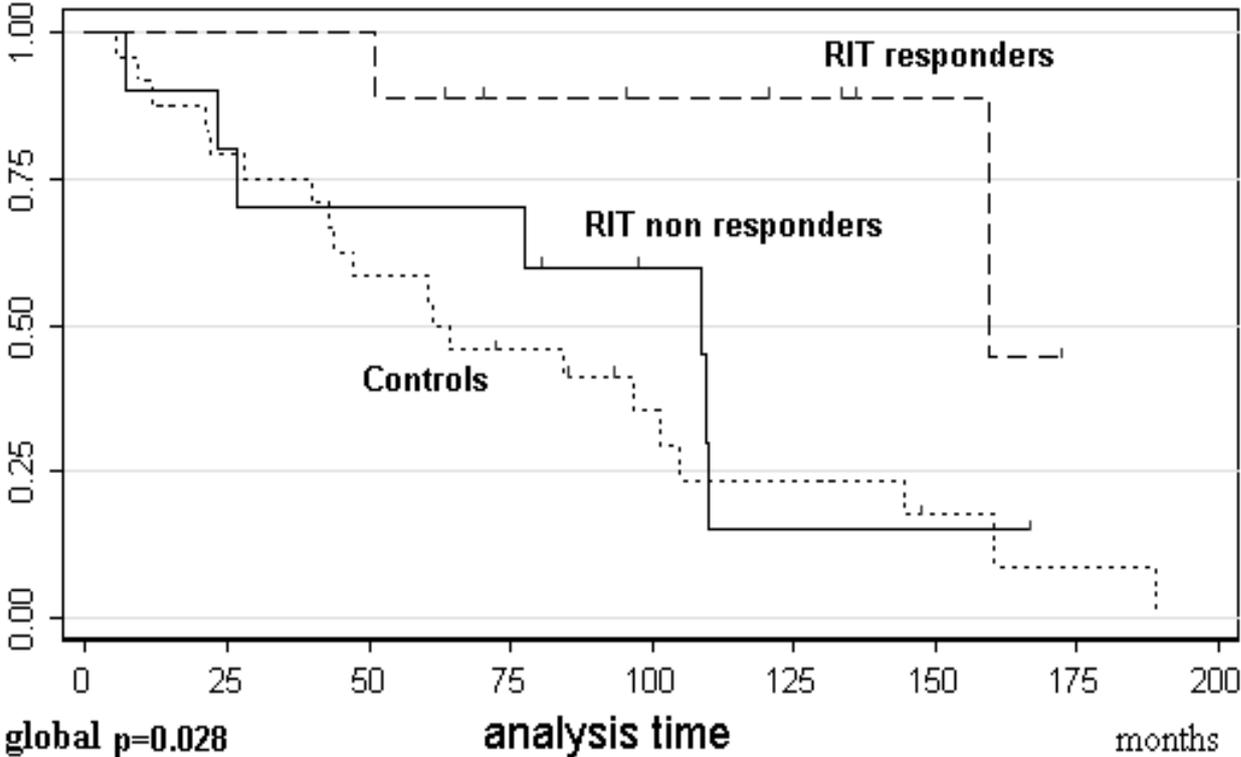
Une étude plus récente a comparé la survie des patients traités par RIT en deux temps, avec 39 patients non traités et recrutés à partir de la base de données du groupe français GTE (Groupe Tumeur Endocrine) [Chatal 2006].

L'objectif secondaire était d'évaluer si les variations post-thérapeutiques du TD Ct pouvaient être un marqueur de la survie chez les patients traités, en comparant les patients répondeurs et non-répondeurs sur le plan biologique (les répondeurs étant définis par une augmentation d'au moins 100% du TD Ct).

La survie globale était significativement plus longue chez les patients à haut risque (TD Ct < 2 ans) traités que chez les patients à haut risque non traités (médiane de survie globale à 110 vs. 61 mois; $P < 0,030$). Quarante sept patients, définis bons répondeurs (augmentation >100% du TD Ct), avaient une survie globale significativement plus longue que celle des patients traités non répondeurs (médiane de survie globale 159 vs. 109 mois; $P < 0,035$) et des patients non traités (médiane de survie globale 159 vs. 61 mois; $P < 0,010$) (Figure 21). Les patients traités qui présentaient un envahissement ostéoméduillaire avaient une survie globale plus longue que les patients non envahis sur le plan osseux (survie globale à 10 ans de 83% vs. 14%; $P < 0,023$) (Figure 22). La toxicité était principalement hématologique et liée à l'envahissement ostéoméduillaire.

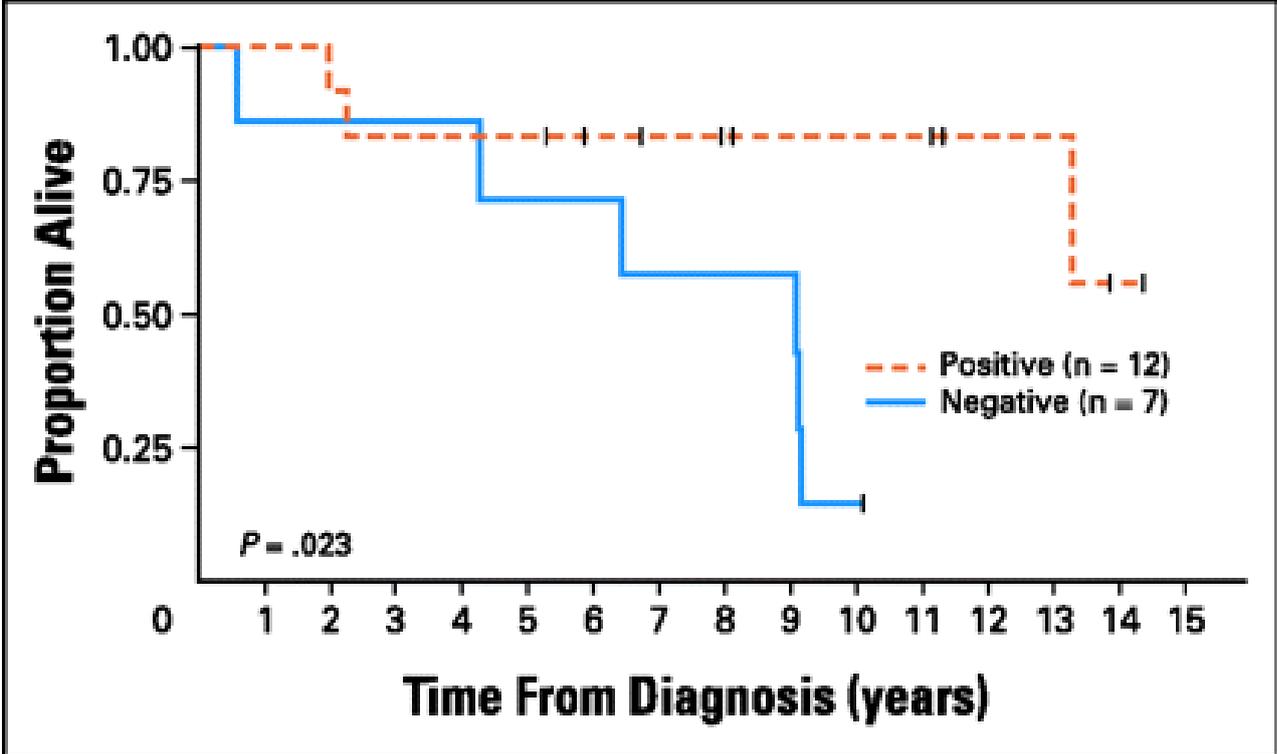
Figure 21 : Courbes de survie globale des patients porteurs de CMT traités par RIT (répondeurs et non répondeurs) et des patients non traités. Les patients à haut risque traités et bons répondeurs avaient une survie significativement plus longue que les patients traités non répondeurs et les patients non traités.

Kaplan-Meier survival estimates, by group (calcitonin DT <2yr)



Chatal et al., JCO, 2006

Figure 22 : Courbes de survie post-RIT en cas d'envahissement médullaire (courbe rouge) ou non (courbe bleue). La survie globale apparaît plus longue en cas d'envahissement ostéoméduillaire comparativement aux patients non envahis sur le plan osseux.



Chatal et al., JCO, 2006

ETUDE CLINIQUE

PARTIE 4: ETUDE CLINIQUE

4.1- OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'examen TEP-¹⁸FDG est largement utilisé dans de nombreux cancers pour le bilan d'extension, la valeur pronostique, le suivi et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique [Juweid 2006]. L'intérêt de l'examen TEP-¹⁸FDG dans les tumeurs endocrines n'est pas clairement établi, certaines tumeurs bien différenciées pouvant ne pas fixer le ¹⁸FDG. Une captation du ¹⁸FDG par les tumeurs endocrines a été rapportée en cas de haute activité proliférative, suggérant la possible valeur pronostique de la captation du ¹⁸FDG [Bombardieri 2004, Adams 1998, Eriksson 2000]. Dans le CMT, plusieurs rapports ont montré l'intérêt de l'examen TEP-¹⁸FDG, en particulier pour l'évaluation ganglionnaire cervicale et médiastinale [Khan 2005, Szakall 2002, Brandt Mainz 2000, De Groot 2004, Diehl 2001].

Le but de cette étude prospective était d'évaluer la sensibilité de l'examen TEP-¹⁸FDG réalisée sur un système TEP/CT, chez des patients porteurs de CMT évolutifs et inclus dans une étude de phase II de RIT en deux temps (anticorps bispécifique Anti-ACE x anti-DTPA, suivi de l'injection de l'haptène di-DTPA marqué à l'iode 131). La valeur pronostique de la captation du ¹⁸FDG était également évaluée, par comparaison aux valeurs de temps de doublement (TD) des marqueurs tumoraux (facteurs pronostiques connus).

4.2- MATERIELS ET METHODES

a) Eligibilité des patients

Etaient inclus dans l'étude clinique de phase II de RIT :

- les patients âgés de 18 à 75 ans,
- porteurs de CMT prouvés histologiquement,
- maladie en progression, indiqué par un TD de Ct ou un TD de l'ACE < 5 ans. La concentration sérique minimale de Ct était de 100 pg/ml, il n'y avait pas de valeur minimale pour l'ACE.

- Aucun patient n'avait antérieurement bénéficié d'une scintigraphie à visée diagnostique avec des Ac anti-ACE.
- Tous les patients avaient un indice de Karnofsky $\geq 70\%$ et une espérance de vie estimée à plus de 9 semaines.
- Un délai minimal de 4 semaines après une chirurgie, une radiothérapie externe ou une chimiothérapie étaient nécessaires et un délai d'au moins 3 mois après une radiothérapie interne.
- Les patients inclus avaient une fonction hépatique normale (bilirubine < 2 mg/dL), une créatininémie < 135 micromol/L, des leucocytes $\geq 4\ 000/\text{mm}^3$ et des plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$.
- Les taux sériques de HAMA (Ac humain anti-murins) et de HAHA (Ac humain anti-humains) étaient normaux.
- L'essai clinique de phase II était approuvé par les comités d'éthique locaux et tous les patients ont signé le consentement éclairé.

Etaient exclus du protocole:

- les femmes enceintes ou allaitant,
- les femmes en âge de procréer et refusant une contraception efficace,
- les patients porteurs d'un autre cancer (sauf en cas de cancer basocellulaire cutané et de cancer du col),
- les patients présentant des troubles psychiatriques graves ou dont l'état clinique ne permettait pas l'isolement.

Tous les patients inclus ont bénéficié dans le mois précédant la RIT d'un bilan conventionnel et d'une TEP- ^{18}F FDG. Une Immunoscintigraphie était réalisée après la RIT.

b) Bilan conventionnel

Le bilan conventionnel réalisé chez les patients inclus comprenait un examen clinique et des dosages répétés de la Ct et de l'ACE afin de déterminer les TD (comme préalablement décrit par Barbet et al) [Barbet]. L'imagerie morphologique incluait

l'échographie cervicale, le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien et l'IRM pelvi-rachidienne, éventuellement complété par la réalisation d'une biopsie ostéomédullaire. Le scanner spiralé était réalisé après injection IV de produit de contraste iodé, avec une épaisseur de coupe de 5 à 10 mm.

L'IRM osseuse était réalisée sur une IRM de 1,5 Tesla (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Allemagne) comme décrit antérieurement par Mirallié et al [Mirallié].

c) Tomographie par Emission de positons

L'examen était réalisé sur une TEP-CT (Discovery LS General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI). Les patients étaient à jeun 4 heures avant l'acquisition TEP et la glycémie devait être inférieure à 7 mmol/L avant l'injection de 310 à 450 MBq (5 à 7 MBq/kg) de ¹⁸FDG. L'injection intraveineuse était suivie d'une période de repos d'environ 60 mn, dans une pièce calme. Aucun traitement myorelaxant n'était administré. Les patients respiraient normalement pendant les acquisitions TEP et scanner. La TEP était acquise en mode 2D et reconstruite avec l'algorithme OSEM (ordered subset expectation maximization), à l'aide des données de scanner pour la correction d'atténuation.

d) Immunoscintigraphie post-RIT

L'anticorps bispécifique (AcBs) Anti-ACE x anti-DTPA, (hMN-14xm734), était fourni par IBC Pharmaceuticals, Inc. (Morris Plains, New Jersey, USA). Cet AcBs était fabriqué par couplage d'une quantité équimolaire de fragments Fab' d'Ac monoclonaux anti-ACE humanisé (hMN-14) et de fragments Fab' d'Ac monoclonaux murins anti-DTPA-indium (m734) activé par du o-phenylène-bismaleimide. L'haptène bivalent utilisé était le N-alpha-(diéthylènetriamine-N,N,N',N''-tétraacéticacide-N''-acétyl)-tyrosyl-N-epsilon-(diéthylènetriamine-N,N,N',N''- tétraacétic acide-N''-acétyl) lysine (di-DTPA-TL) obtenu par la réaction du dianhydride de diéthylènetriamine pentaacétic acide (DTPA) avec le diacétate tyrosyl-lysine. Le radiomarquage de l'haptène avec l'iode 131 était réalisé en utilisant la méthode iodogène. L'activité spécifique était de 38 à 62 MBq/nmol. La pureté radiochimique était supérieure à 95% et l'immunoréactivité de la préparation supérieure à 90%.

Les patients recevaient 40 mg/m² d'AcBs et 4 à 6 jours plus tard 1,8 GBq/m² de ¹³¹I-di-DTPA. Une scintigraphie corps entier était réalisée chez tous les patients traités, 5 à 10 jours après l'injection de l'haptène radiomarqué. Les acquisitions en face antérieure et postérieure étaient réalisées sur une caméra double tête avec un collimateur haute énergie. Une TEMP (Tomographie d'Emission Mono Photonique) était également réalisée chez certains patients, ce qui permettait un meilleur contraste et une meilleure identification des sites tumoraux.

e) Mesures de SUV Max en TEP-¹⁸FDG

Une région d'intérêt (ROI) de 5 à 10 mm était tracée manuellement sur la coupe ayant la zone du maximum de fixation pathologique ainsi que sur les coupes adjacentes. La SUV (Standardized uptake value) était calculée selon l'activité mesurée, la correction de décroissance radioactive et le poids corporel du patient.

f) Méthode d'analyse des résultats

L'analyse qualitative des différentes imageries a été réalisée pour chaque patient. La TDM et l'IRM étaient analysées de façon consensuelle par deux radiologues; la TEP-FDG et l'IS post-RIT étaient analysées de façon consensuelle par deux médecins nucléaires. Une relecture centralisée des résultats d'imagerie était réalisée par deux centres investigateurs expérimentés en cancérologie : le CHU de Nantes et de Lyon. Pour des raisons éthiques et pratiques, toutes les lésions suspectes en imagerie n'ont pu être confirmées histologiquement.

Nous considérons dans cette étude comme les lésions pathologiques :

- Une région considérée comme positive par au moins 2 techniques d'imagerie différentes.
- Ou, une région considérée comme positive par une seule technique d'imagerie et confirmée par l'histopathologie.
- Ou, une région considérée comme positive par une seule technique d'imagerie, et confirmée par le suivi selon les critères RECIST (progression tumorale significative).

Lorsque l'envahissement n'était pas confirmé par l'histologie, un autre examen d'imagerie ou le suivi, une lésion détectée seulement par un examen d'imagerie était considérée douteuse et non évaluable.

Un vrai positif (VP) pour une anomalie en imagerie correspondait à une image pathologique sur l'examen concerné, foyer dont la caractèrè pathologique était prouvé par l'histopathologie, par une autre technique d'imagerie et/ou par le suivi (selon les critères RECIST).

Un faux négatif (FN) correspondait à une image négative donc sans anomalie retrouvée pour la technique considérée mais positive sur une autre technique d'imagerie et confirmée par l'histopathologie et/ou le suivi (selon les critères RECIST).

La sensibilité par lésion, pour l'évaluation des tissus mous, a été calculée pour chaque modalité d'imagerie et la sensibilité par patient a été calculée pour l'évaluation osseuse/ostéomédullaire.

Sensibilité = $(VP / (VP + FN)) \times 100$.

La corrélation entre TD Ct, TD ACE, TD minimal (valeur minimale du TD entre Ct et ACE) et SUVmax étaient déterminées par le test non paramétrique de Spearman.

La comparaison des valeurs médianes de SUVmax selon le TD Ct et le TD minimal (<9mois vs. ≥9 mois) était réalisée en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney.

4.3- RESULTATS

a) Population étudiée

Cette étude concernait 33 patients, 21 hommes et 12 femmes, d'âge moyen 53 ans (23-80 ans), dont les caractéristiques sont résumées dans le tableau 5.

Tous les patients ont été traités initialement par thyroïdectomie totale, 29 patients (87%) ont eu un curage ganglionnaire cervical, 19 patients (57%) un curage ganglionnaire médiastinal et 7 patients (21%) de la radiothérapie externe. Un patient avait reçu un traitement par chimiothérapie, un patient avait été traité par la mIBG-I131 et un par radioimmunothérapie.

Les examens biologiques et d'imagerie étaient réalisés dans le mois précédant la RIT.

b) Biologie

La concentration sérique de Ct variait de 193 à 87047 pg/ml (normale <10 pg/ml) et la concentration d'ACE de 2,25 à 3813 ng/ml (normale < 5 ng/ml).

Les TD moyens de l'ACE et de la Ct étaient respectivement de 1,90 an (0,21 à 8,5) et de 1,52 an (0,09 à 6,01). Huit patients avaient des valeurs de TD Ct et de l'ACE comprises entre 2 et 5 ans et 25 patients avaient un TD de la Ct ou de l'ACE inférieur à 2 ans.

c) Sites métastatiques

Tous les patients avaient des sites métastatiques décelés en imagerie :

- 30/33 patients avaient des anomalies décelables par les critères RECIST (en TDM et/ou IRM)
- 3/33 avaient une TDM et une IRM normales mais des anomalies détectées en TEP-FDG.

Les localisations métastatiques étaient :

- cervicales chez 23 patients (69%),
- médiastinales chez 20 patients (60%),
- pulmonaires chez 10 patients (30%),
- hépatiques chez 18 patients (55%),
- osseuses ou ostéomédullaires chez 22 patients (66%),
- autres (cérébrale, cardiaque, ganglionnaire axillaire ou coeliaque) chez 6 patients (18%).

104 sites métastatiques étaient confirmés sur les régions cervicales, thoraciques, abdominales et pelviennes :

- 35 localisations cervicales,
- 26 localisations médiastinales,
- 12 localisations pulmonaires,
- 25 localisations hépatiques,
- 6 localisations en d'autres sites.

Un envahissement osseux diffus ou focalisé était confirmé chez 22 patients.

Environ 10% des sites métastatiques étaient confirmés par l'histologie (15 patients biopsiés) et les autres étaient confirmés le suivi.

Tableau 5 : Caractéristiques de la population étudiée.

Patient	Sexe	Age	Traitement antérieur	Localisation de la maladie	Ct (pg/ml)	ACE (ng/ml)	TD Ct	TD ACE	SUV _{max}
1	M	44	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Poumon, Foie, Os	1069,8	328,4	0,50	0,50	8,39
2	M	42	C	Poumon, Os	1815	11,93	1,03	0,96	7,68
3	M	23	C	GG Cervical, GG Mediastinal	1650	12,8	2,42	2,30	4,00
4	M	56	C	GG Cervical	2297,5	23,65	0,44	0,56	4,75
5	M	67	C, RE	GG Cervical, GG Coeliaque, Poumon, Foie, Os	859	28	0,92	0,80	NR
6	M	49	C	GG Mediastinal, Foie, Os	7405,5	117,6	6,01	3,20	4,93
7	M	54	C	GG Mediastinal, GG Axillaire, Poumon	30676	33,5	1,54	3,11	4,42
8	M	59	C	GG Cervical, Foie, Os	999,5	516,3	NR	1,00	6,05
9	M	72	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Poumon, Foie, Os	19936	3814	1,42	0,67	NR
10	F	38	C	GG Cervical, GG Mediastinal	6517	34,2	2,04	1,70	NR
11	M	37	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Poumon, Foie, Os	46858	3776	2,10	3,00	4,51
12	F	51	C	Foie, Os	1138,5	65,5	2,19	2,75	7,86
13	F	69	C	Poumon, Foie	3099,5	2,25	0,23	NR	NR
14	M	80	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Poumon, Os	7991	52,21	0,53	1,22	13,9
15	M	63	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Os	14084	96,45	0,43	0,85	8,58
16	M	38	C, RE	GG Cervical, GG Mediastinal, Foie	4154	84,2	1,10	0,75	3,33
17	F	45	C, RE	GG Mediastinal, Os	13456	57,75	3,40	3,40	NR
18	M	48	C, RE	GG Cervical, GG Mediastinal, Poumon, Os	3981	51,85	3,50	8,50	NR
19	F	44	C, RE	GG Cervical, GG Mediastinal, GG Coeliaque, Foie, Os	5302	578,9	0,18	0,42	NR
20	F	36	C	GG Mediastinal	2570	46	3,70	1,60	2,06
21	M	69	C	GG Cervical, Os	1176	13,6	0,70	NR	5,22
22	M	59	C	GG Cervical	525	2,67	0,50	NR	5,23
23	F	56	C, RE	GG Unguinal, Cardiaque, Foie, Os	1872	20	0,94	NR	6,01
24	M	56	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Foie, Os	87047	787	0,21	0,25	8,90
25	F	49	C, RI	Foie, Os	8904	144,6	0,98	2,90	4,00
26	F	45	C	Os	83652	1646	4,20	3,10	NR
27	M	65	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Foie, Os	548	810	0,09	0,34	NR
28	M	60	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Poumon, Foie	682	13,6	0,49	NR	6,40
29	F	52	C	GG Cervical	171	8,8	4,42	2,99	3,52
30	M	57	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Os	193	8,9	0,70	NR	NR
31	M	64	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Foie, Os, Cérébral	4920	154	1,40	2,50	9,72
32	F	50	C	GG Cervical, GG Mediastinal, Foie, Os	4058	378,15	0,18	0,21	NR
33	F	57	C, RE	GG Cervical, GG Mediastinal, GG Coeliaque, Foie	14848	1136	0,98	NR	NR

C=chirurgie, RE=Radiothérapie externe, RI= Radiothérapie interne, NR=Non réalisé

d) Résultats de l'imagerie

- **Scanner**

Un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien a été réalisé chez tous les patients. Le scanner a permis de détecter 21/35 lésions cervicales, 18/26 lésions médiastinales, 10/12 métastases pulmonaires, 25/25 lésions hépatiques et 2/5 des autres sites (une localisation cérébrale n'a pas été explorée en scanner).

Ainsi, la sensibilité du scanner était de 60% pour le cou, 69% pour le médiastin, 83% pour le poumon et 100% pour l'évaluation hépatique.

La sensibilité globale en scanner était de 74%.

- **IRM**

L'IRM a été réalisée chez tous les patients. Deux patients avaient un envahissement osseux hors du champ de vue de l'IRM pelvi-rachidienne (localisation crânienne, costale et humérale). Ainsi, seuls 20 des 22 patients avec envahissement osseux ont été évalués en IRM.

L'IRM pelvi-rachidienne était positive chez 17/20 patients, soit une sensibilité de 85%.

L'IRM était faussement négative chez 3 patients : deux révélés par biopsie ostéomédullaire et un détecté en IS et confirmé par le suivi.

- **TEP-18FDG**

L'examen TEP-¹⁸FDG couplé au scanner a été réalisé chez tous les patients.

La TEP-¹⁸FDG/TDM a permis de détecter 29/35 lésions cervicales, 22/26 lésions médiastinales, 9/12 métastases pulmonaires, 15/25 lésions hépatiques et 4/5 des autres sites (une localisation cérébrale n'a pas été explorée en TEP-¹⁸FDG).

L'examen TEP-¹⁸FDG/TDM a détecté un envahissement osseux chez 14 des 21 patients évaluables (un des 22 patients avaient un envahissement osseux localisé au crâne, hors du champ de vue de la TEP-¹⁸FDG).

La sensibilité de la TEP était donc de 83% pour le cou, 85% pour le médiastin, 75% pour le poumon, 60% pour l'évaluation hépatique et 67% pour l'envahissement osseux.

La sensibilité globale en TEP-¹⁸FDG était de 76%.

- **Immuno-scintigraphie**

Une IS Post-RIT a été réalisée chez 30/33 patients (114 lésions évaluables).

L'IS Post-RIT a permis de détecter 31/32 lésions cervicales, 22/22 lésions médiastinales, 12/12 métastases pulmonaires, 18/22 lésions hépatiques et 6/6 des autres sites. Un envahissement osseux a été mis en évidence par l'IS chez 18/20 patients.

La sensibilité de l'IS était donc de 97% pour le cou, 100% pour le médiastin et le poumon, 82% pour le foie et 90% pour l'envahissement osseux.

La sensibilité globale de l'IS était de 94%.

- **Combinaison d'examens**

➤ La combinaison du scanner et de la TEP-¹⁸FDG/TDM pour l'analyse des tissus mous a permis la détection de 33/35 (94%) lésions cervicales, 25/26 (96%) lésions médiastinales et 12/12 (100%) métastases pulmonaires.

➤ La combinaison de l'IRM, de la BOM et de la TEP-¹⁸FDG pour l'évaluation osseuse a permis de détecter les métastases de 20/22 patients (91%).

➤ Une étude comparative entre TEP-¹⁸FDG et IS post-RIT était réalisable pour 112 lésions confirmées. Pour ces lésions, les résultats de l'IS et de la TEP étaient concordants pour 85 lésions (76%): 80 VP et 5 FN (4 lésions hépatiques détectées en TDM et confirmés par le suivi et 1 ostéoméduillaire confirmée par biopsie). L'IS et la TEP-¹⁸FDG étaient discordants pour 27/112 lésions (24%): 24 étaient détectées par IS et 3 par TEP-¹⁸FDG (1 lésion osseuse confirmée par l'IRM et le suivi, 1 cervicale et 1 hépatique confirmées en TDM et par le suivi).

Tableau 6 : Sensibilité des différentes modalités d'imagerie selon le site métastatique.

	TDM (%)	IRM osseuse (%)	TEP-FDG (%)	IS Post-RIT (%)
cou	60 (21/35)	NA	83 (29/35)	97 (31/32)
Mediastin	69 (18/26)	NA	85 (22/26)	100 (22/22)
Poumon	83 (10/12)	NA	75 (9/12)	100 (12/12)
Foie	100 (25/25)	NA	60 (15/25)	82 (18/22)
os/ moelle osseuse	NA	85 (17/20)	67 (14/21)	90 (18/20)
Sensibilité Globale	74 (76/103)	85 (17/20)	76 (93/123)	94 (107/114)

NA: Non Applicable

Figure 23 : Examen TEP au ^{18}F FDG d'un patient porteur de CMT avec métastases ganglionnaires cervicales gauches et médiastinales (les lésions hypermétaboliques sont indiquées par les flèches rouges).

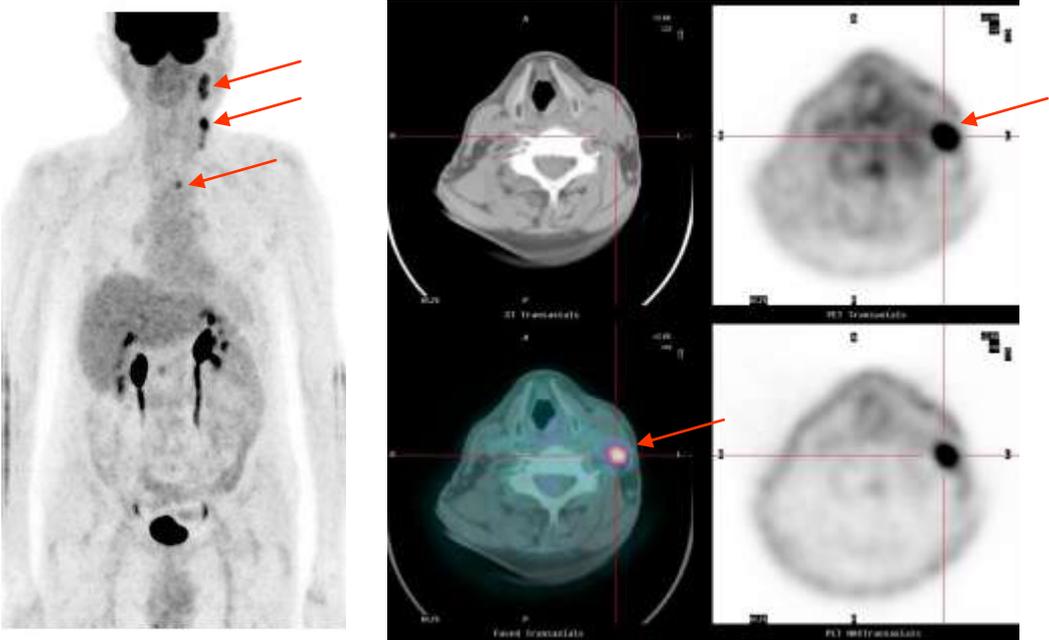


Figure 24 : Cas d'un patient porteur d'un CMT avec localisations pulmonaires bilatérales. L'examen TEP en coupe axiale (A) et le MIP (B) montrent un hypermétabolisme des lésions pulmonaires, également visualisées sur les coupes scanner (A). L'IS en face antérieure réalisée 7 jours après la RIT (C) montre un bon ciblage thérapeutique des lésions.

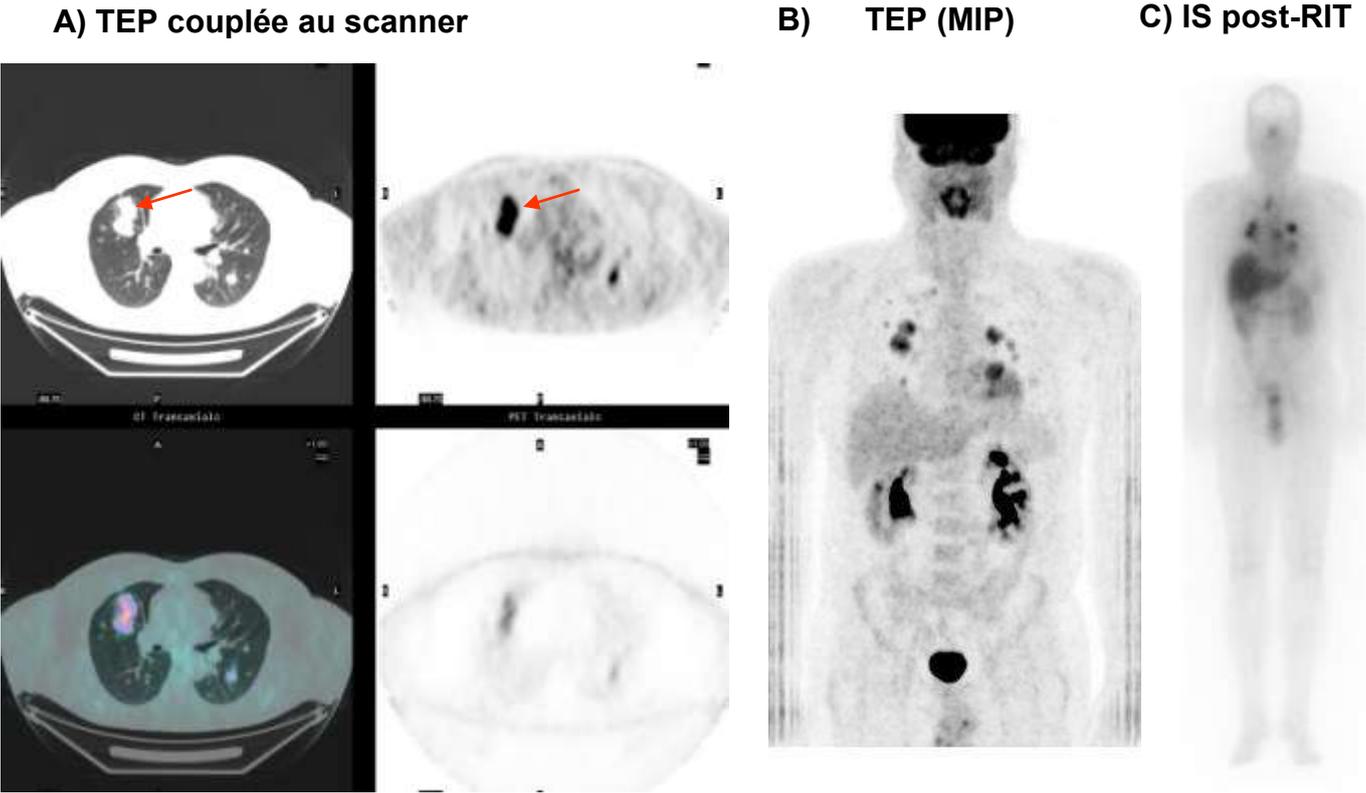
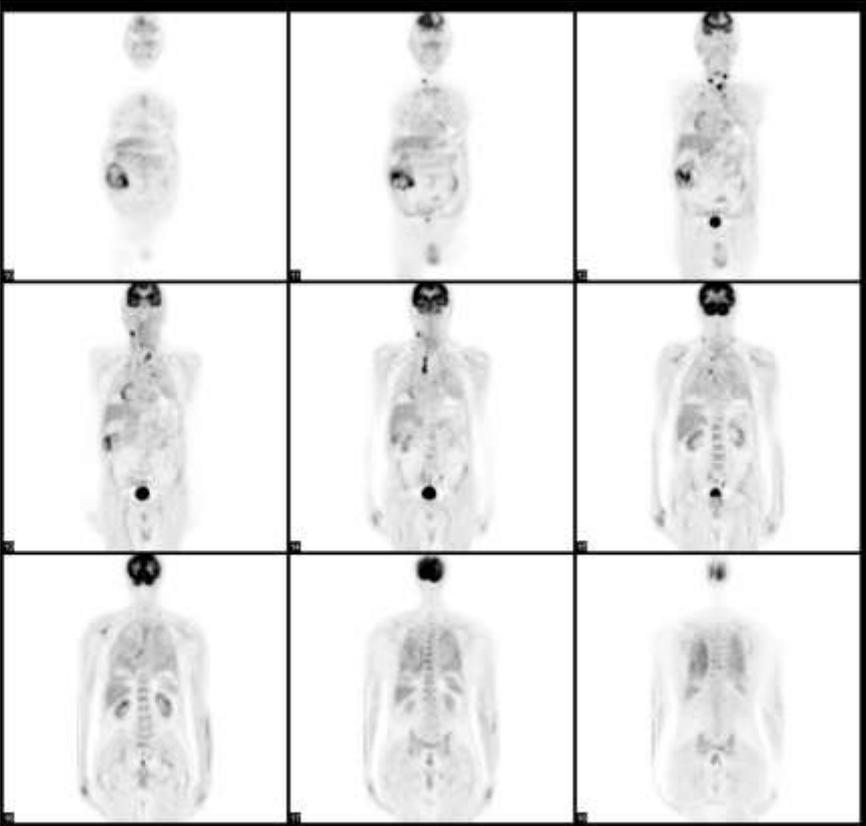


Figure 25 : Patient présentant une atteinte diffuse de CMT (cervicale, médiastinale, pulmonaire et osseuse). L'IRM osseuse (A) confirme l'atteinte rachidienne diffuse et la TEP en coupe coronale (B) et en coupe transverse (C) montre un hypermétabolisme des multiples localisations métastatiques

A) IRM osseuse

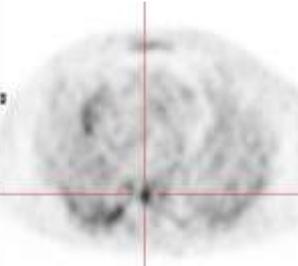
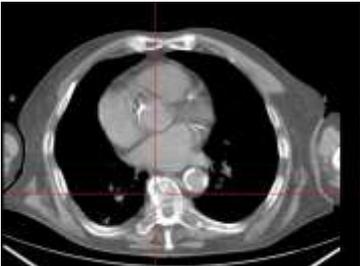


B) TEP en coupe coronale



C) TEP/TDM en coupe transverse :

Etage thoracique :



Etage pelvien :

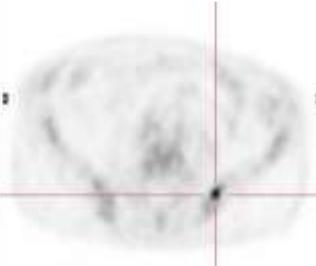
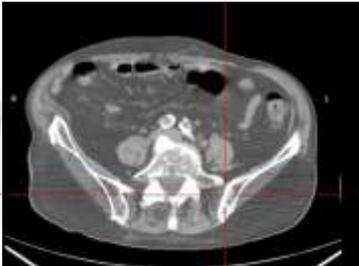
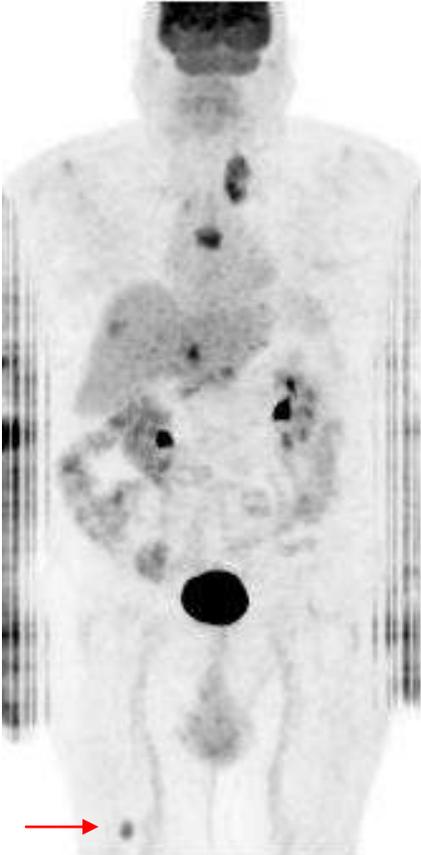
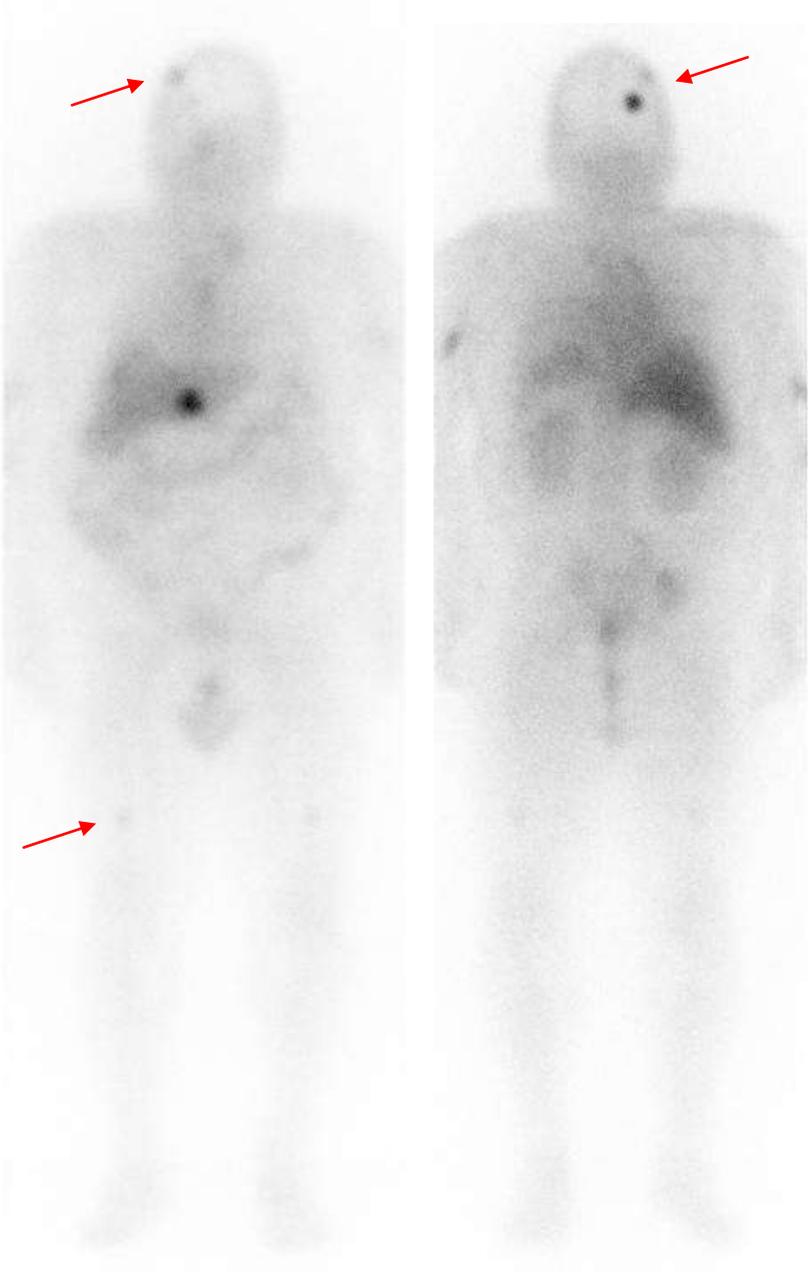


Figure 26: Cas d'un patient porteur de localisations cérébrales, médiastinales, hépatiques et osseuses. Les localisations osseuses (humérales et fémorale droite) étaient visualisables en TEP (A) et en IS post RIT (face antérieure et postérieure, B) mais hors du champs d'exploration de l'IRM. Les localisations cérébrales ont été découvertes par l'IS post-RIT mais étaient hors du champs d'exploration de la TDM et de la TEP.

A) TEP (MIP)



B) Immunoscintigraphie post-RIT



e) Corrélation SUVmax et TD des marqueurs tumoraux

La SUVmax a été déterminée chez 21 patients: sa valeur médiane était de 5,23 [de 2,06 à 13,90].

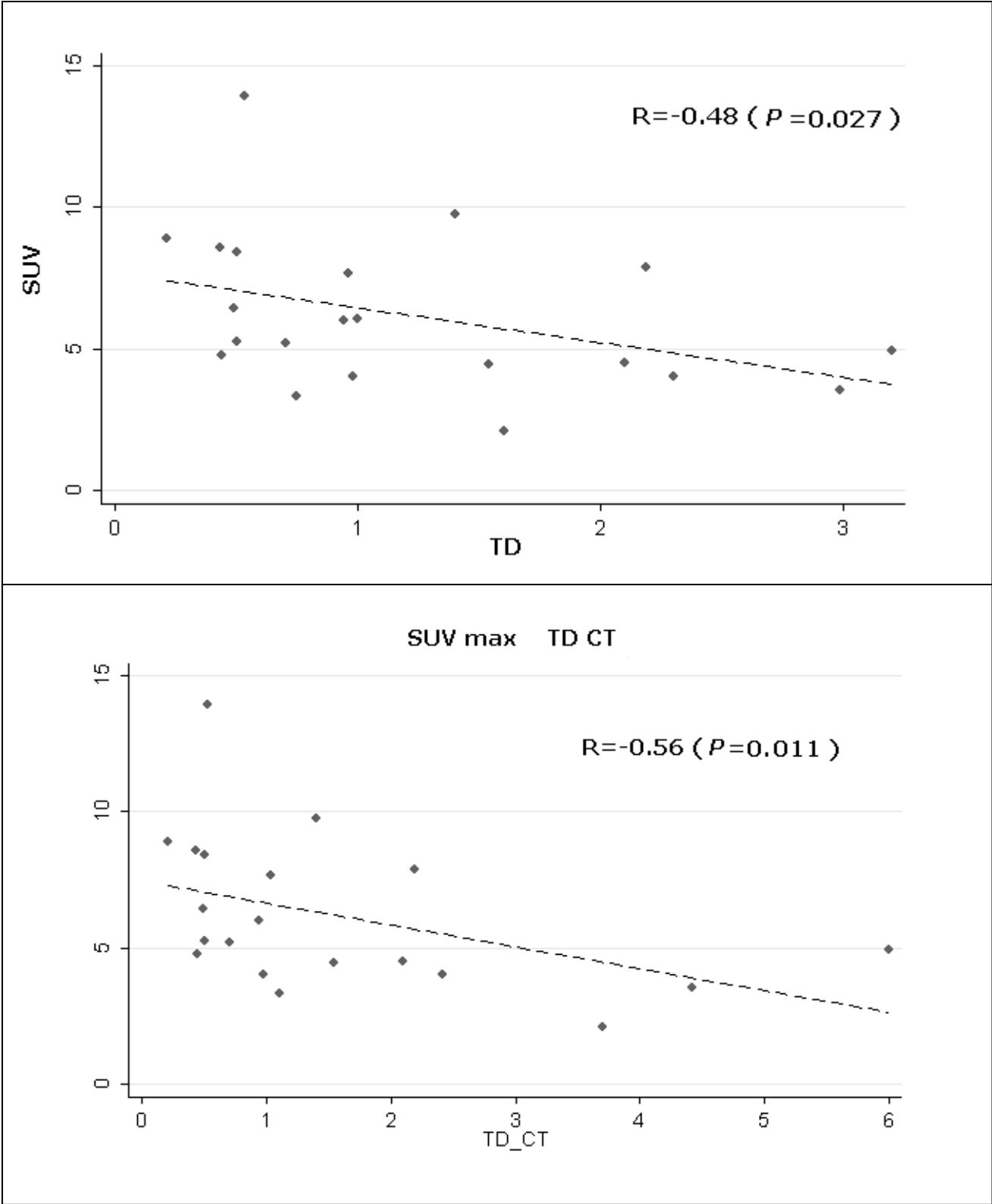
L'analyse statistique a montré une corrélation significative entre le TD de la Ct et le TD de l'ACE (Spearman's Rho = 0,76; $P=0,0004$).

La SUVmax était corrélée de façon significative avec le TD Ct (Spearman's Rho = - 0,56; $p=0,011$) et avec la valeur minimale de TD (valeur minimale entre TD Ct et TD ACE) (Spearman's Rho = - 0,48; $P=0,027$), comme décrits figure 28. La SUVmax n'était pas corrélée au TD ACE (Spearman's Rho = - 0,33; $P=0,20$).

Concernant la valeur minimale de TD (valeur minimale entre TD Ct et TD ACE), la SUVmax des patients ayant un TD < 9 mois (médiane: 7,40 [de 4,75 à 13,90]) était significativement plus élevée que la SUVmax de patients ayant un TD > 9 mois (médiane: 4,51 [de 2,06 à 9,72]) ($P=0,029$).

Concernant les valeurs de TD Ct, la SUVmax des patients ayant un TD < 9 mois (médiane: 7,39 [de 4,75 à 13,90]) était significativement plus élevée que la SUVmax de patients ayant un TD > 9 mois (médiane: 4,47 [de 2,06 à 9,72]) ($P=0,025$).

Figure 27 : Corrélation entre SUV max et TD min et Corrélation entre SUV max et TD Ct



4.4- DISCUSSION

Le traitement du CMT au stade métastatique reste un challenge pour les équipes médicales et chirurgicales. En cas de maladie résiduelle ou métastatique, certaines équipes recommandent une reprise chirurgicale [Machens 1999]. Néanmoins le taux de normalisation post-opératoire de la Ct, après microdissections des ganglions cervicaux et médiastinaux, reste bas [Vitale 2001, Moley 1997]. Concernant la chimiothérapie, une revue de la littérature indique un taux de réponse partielle dans moins de 30% des cas, au prix d'une morbidité sévère [Schlumberger 1995, Wu 1994]. Etant donné la faible efficacité des traitements conventionnels pour la prise en charge des CMT au stade de maladie résiduelle ou métastatique, de nouvelles stratégies thérapeutiques doivent être évaluées. Il a été démontré une efficacité de la RIT en deux temps (AcBs anti-ACE/anti-DTPA puis I131-di-DTPA), avec une survie globale significativement plus élevée dans le groupe des patients à haut risque (TD Ct < 2 ans) traités que chez les patients à haut risque non traités (médiane de survie à 110 vs. 61 mois; $P < 0,030$) [Chatal 2006].

Pour les patients porteurs de CMT au stade métastatique, un bilan d'imagerie complet est nécessaire pour préciser au mieux le stade lésionnel, évaluer la progression tumorale, essayer de déterminer des facteurs pronostiques et évaluer la réponse thérapeutique.

Cette étude prospective a montré l'intérêt de la TEP-¹⁸FDG/TDM dans le CMT évolutif, particulièrement pour l'exploration cervicale et médiastinale. En effet, la sensibilité de la TEP était supérieure à celle du scanner pour le cou, le médiastin et équivalente au scanner pour les métastases pulmonaires. Pour l'exploration hépatique, le scanner était l'examen le plus sensible comparativement à l'examen TEP et à l'IS, probablement en raison de la petite taille des métastases et de la captation physiologique à ce niveau en TEP et en IS. Pour l'évaluation pré-thérapeutique de l'envahissement ostéoméduillaire, l'IRM était l'examen le plus sensible. La sensibilité de l'IRM était supérieure à celle de la TEP, probablement en raison de la petite taille des lésions osseuses et de la captation physiologique du FDG au niveau osseux, pouvant gêner la détection des foyers métastatiques.

Il n'a pas été réalisé d'étude comparative entre la TEP et l'échographie pour l'exploration cervicale, notamment en raison du manque de reproductibilité inter examineurs en échographie, pourtant nécessaire pour le suivi évolutif selon les

critères RECIST. Cependant, la sensibilité de l'échographie est probablement meilleure, au prix d'une spécificité plus basse : Simeone et al. rapportent une sensibilité de 96% et une spécificité de 83% [Simeone 1987]. De plus, la détection des localisations hépatiques par le scanner est probablement sous estimée par rapport à une exploration par artériographie hépatique, biopsie hépatique par laparoscopie (examens invasifs), ou IRM hépatique, qui ont montré des sensibilités supérieures dans des études antérieures [Esik 2001, Dromain 2005].

Par ailleurs, l'étude a montré une corrélation de la SUVmax avec le TD Ct et le TD minimal (valeur minimale entre TD Ct et TD ACE), ce qui suggère la probable valeur pronostique de l'intensité de captation du ¹⁸FDG par les lésions tumorales. Par contre, la SUVmax n'était pas corrélée au TD ACE, mais le nombre de valeurs de TD ACE obtenues était plus bas. Il a été démontré dans une étude antérieure que le TD Ct était un meilleur facteur pronostique que le TD ACE (PVE 63,3 % et 47%, respectivement) [Barbet 2005].

Récemment, Ong et al ont rapporté une sensibilité globale de seulement 62% pour la TEP dans une série de 28 patients porteurs de CMT, mais il s'agissait d'une étude rétrospective incluant probablement des patients progressifs et non progressifs [Ong 2007]. Ils n'ont pas montré de corrélation entre TD Ct et SUV, mais les TD n'étaient définis qu'à partir de 2 valeurs de Ct, par une autre méthode que la nôtre, qui prenait en compte plus de valeurs [Barbet 2005]. En effet, réaliser plusieurs prélèvements sanguins permet de déterminer plus exactement le TD (cela incluait dans notre protocole au moins 4 valeurs).

Nos résultats suggèrent que la TEP-¹⁸FDG/TDM pourrait être réalisée chez les patients porteurs de CMT évolutifs pour améliorer le bilan d'extension, mieux identifier les patients à pronostic défavorable, et optimiser ainsi la prise en charge thérapeutique.

L'étude a montré que l'IS post-RIT avait la meilleure sensibilité. En effet, la sensibilité de l'IS était équivalente à l'IRM pour l'évaluation osseuse et supérieure au scanner et à la TEP/TDM pour l'exploration cervicale, médiastinale et pulmonaire.

La sensibilité de l'IS était inférieure à celle du scanner uniquement pour l'évaluation hépatique (82% versus 100%), probablement en raison d'une captation

hépatique physiologique en IS, à l'origine d'un faible rapport de fixation lésion / bruit de fond, en particulier en cas de lésions de petite taille.

Des études antérieures ont montré une sensibilité plus basse (environ 60%) de l'IS par les Ac anti-ACE directement radiomarqués à ^{111}In ou au $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La technique de ciblage en deux temps a permis d'améliorer la sensibilité et le contraste [Barbet 1998, Juweid 1996]. De plus, l'administration de radiotraceurs à des doses thérapeutiques améliore la sensibilité, comme pour la détection des métastases du cancer différencié de la thyroïde où la sensibilité de la scintigraphie à l'iode 131 à dose thérapeutique (3,7 GBq) est significativement plus haute que celle à dose diagnostique (370 MBq) [Schlumberger 1988]. De plus, l'IS permet une exploration corps entier avec notamment exploration cérébrale (contrairement à la TEP- ^{18}F FDG), ce qui a permis de révéler une atteinte métastatique cérébrale dans notre série.

Concernant les perspectives diagnostiques, une méthode de ciblage en deux temps utilisant des émetteurs de positons, comme l'iode 124 (immunoTEP), pourrait avoir un intérêt pour certaines tumeurs caractérisées par une haute expression en antigènes de surface, comme le CMT. L'immunoTEP devrait permettre d'obtenir la même sensibilité que l'IS post-RIT, avec une activité injectée plus faible.

Freudenberg et al. ont rapporté l'intérêt de I124-PET/TDM pour le bilan d'extension des patients porteurs de cancers thyroïdiens différenciés [Freudenberg 2004]. Une analyse par lésions a montré une détectabilité de 56, 87 et 100% respectivement pour le scanner, la TEP-I124 et la TEP-I124 couplée au scanner. La détectabilité des lésions était de 83% en scintigraphie corps entier à l'iode 131.

La sensibilité de l'immunoTEP anti-ACE dans le CMT devrait être indépendante de la progression tumorale, contrairement à la TEP- ^{18}F FDG. En effet, il a été montré un bon ciblage en IS anti-ACE aussi bien dans les formes progressives que non progressives de CMT [Chatal 2006, Kraeber-Bodéré 2006]. De plus, l'immunoTEP-I124 devrait permettre d'adapter l'activité injectée grâce à l'étude dosimétrique sur la TEP pré-RIT.

McBride et al. ont démontré chez une souris xéno greffée avec un cancer colique exprimant l'ACE, la faisabilité de l'immunoTEP avec AcBs et un peptide marqué à l'I124, en particulier pour améliorer la spécificité de ciblage comparativement à la TEP [McBride 2006].

CONCLUSION

Nos résultats suggèrent que la TEP-¹⁸FDG/TDM doit être pratiqué chez les patients porteurs de CMT évolutifs pour améliorer le bilan d'extension, en particulier pour l'exploration cervicale et médiastinale et ainsi optimiser la prise en charge thérapeutique.

La TEP au ¹⁸FDG présente également un intérêt à visée pronostique : l'étude a mis en évidence une corrélation entre la captation du ¹⁸FDG par les lésions tumorales et le TD de la Ct, qui est un facteur pronostique indépendant.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adams S, Baum R, Rink T, et al. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
2. Barbet J, Peltier P, Bardet S, et al. Radioimmunodetection of medullary thyroid carcinoma using indium-111 bivalent hapten and anti-CEA x anti-DTPA-indium bispecific antibody. *J Nucl Med* 1998;39:1172-1178.
3. Barbet J, Kraeber-Bodéré F, Vuillez JP, et al. Pretargeting with the affinity enhancement system for radioimmunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 1999;14:153-166.
4. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-6084.
5. Bardiès M, Bardet S, Faivre-Chauvet A, et al. Bispecific antibody and iodine-131-labeled bivalent hapten dosimetry in patients with medullary thyroid or small-cell lung cancer, *J Nucl Med* 1996; 37: 1853-1859.
6. Boerman OC, van Scaijk FG, Oyen WJG, et al. Pretargeted radioimmunotherapy of cancer: progress step by step, *J Nucl Med.* 2003;44:400-411.
7. Bombardieri E, Seregini E, Villano C, et al. Position of nuclear medicine techniques in the diagnostic work-up of neuroendocrine tumors. *QJ Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:150-63.
8. Bourguet P, Groupe de travail SOR. [2002 Standards, Options and Recommendations for the use of [18F]-FDG (PET-FDG) in cancerology]. *Bull cancer* 2003;90 Spec: S1-109.

9. Brandt-Mainz K, Muller SP, Gorges R, et al. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2000;27:490-496.
10. Brown JM, Giacca AJ. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy, *Cancer Res* 1998;58:1408-1416.
11. Chatal JF, Mahé M. Therapeutic use of radiolabeled antibodies, in Murray P and Ell P (eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, Edinburgh, Churchill Livingstone 1998;1101-1114.
12. Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al; French Endocrine Tumor Group. Survival improvement in medullary thyroid carcinoma patients given pretargeted CEA radioimmunotherapy, *J Clin Oncol* 2006;24:1705-11.
13. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 884-896.
14. De Groot JW, Links TP, Jager PL, et al. Impact of 18F-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:786-794.
15. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: Results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1671-1676.
16. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005;23(1):70-8.
17. Eriksson B, Bergstrom M, Orlefors H, et al. Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies. *Q J Nucl Med* 2000;44:68-76.

18. Esik O, Szavcsur P, Szakall S Jr, et al. Angiography effectively supports diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;91:2084-2095.
19. Fleming J, Lee J, Bouvet M, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma, *Ann Surg* 1999; 230:697-707.
20. Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, et al. Value of (124)I-PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 2004;14 :2092-2098.
21. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug 28, in press.
22. Goldenberg DM. Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies, *J Nucl Med*. 2002;5:693-713.
23. Goldenberg DM, Sharkey RM, Paganelli G et al. Antibody pretargeting advances cancer radioimmunodetection and radioimmunotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:823-834.
24. Gopal, AK, Gooley TA, Maloney DG, et al. High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma: a multivariable cohort analysis, *Blood*. 2003;102:2351-2357.
25. Grauer A, Raue F, Gagel RF. Changing concepts in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma, *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990; 19: 613-635.
26. Hoefnagel CA. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in management of neural crest tumours. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 561-581.

27. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, et al. ¹⁸F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 2001; 1:64-71.
28. Hosono M, Hosono MN, Kraeber-Bodéré F, et al. Biodistribution and dosimetry study in medullary thyroid cancer xenograft using bispecific antibody and iodine-125-labeled bivalent hapten, *J Nucl Med*. 1998;39:1608-1613.
29. Ishikawa N, Hamada S. Association of medullary carcinoma of the thyroid with carcinoembryonic antigen, *Br J Cancer* 1976; 34: 111-115.
30. Juweid M, Sharkey RM, Behr T, et al. Radioimmunotherapy of medullary thyroid cancer with iodine-131-labeled anti-CEA antibodies. *J Nucl Med* 1996;37:905-911.
31. Juweid M, Sharkey RM, Behr T, et al. Improved detection of medullary thyroid cancer with radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen. *J Clin Oncol* 1996;14:1209-1217.
32. Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006;354:496-507.
33. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000; 88: 1139-48.
34. Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, et al. 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(4):254-60.
35. Kraeber-Bodéré F, Faivre-Chauvet A, Sai-Maurel C, et al. Toxicity and efficacy of radioimmunotherapy in carcinoembryonic antigen-producing medullary thyroid cancer xenograft: comparison of iodine 131- labelled F(ab')₂ and pretargeted bivalent hapten and evaluation of repeated injections. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 3183-3189.

36. Kraeber-Bodéré F, Bardet S, Hoefnagel CA, et al. Radioimmunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific antibody and iodine 131-labeled bivalent hapten: preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Clin Cancer Res* 1999;5: 3190-3198.
37. Kraeber-Bodéré F, Faivre-Chauvet A, Ferrer L, et al. Pharmacokinetics and dosimetry studies for optimisation of carcinoembryonic antigen x anti-hapten bispecific antibody mediated pretargeting of iodine-131-labeled hapten in a phase I radioimmunotherapy trial, *Clin Cancer Res* 2003; 9:3973-3981.
38. Kraeber-Bodéré F, Rousseau C, Bodet-Milin C, et al. Targeting, toxicity and efficacy of 2-step, pretargeted radioimmunotherapy using a chimeric bispecific antibody and 131-I-labeled bivalent hapten in a phase I optimisation clinical trial. *J Nucl Med* 2006;47: 247-255.
39. Lairmore TC, Wells SA Jr. Medullary carcinoma of the thyroid: current diagnosis and management, *Semin Surg Oncol.* 1991; 7: 92-99.
40. Le Doussal JM, Martin M, Gautherot E, et al. In vitro and in vivo targeting of radiolabeled monovalent and divalent haptens with dual specificity monoclonal antibody conjugates: Enhanced divalent hapten affinity for cell-bound antibody conjugate, *J Nucl Med* 1989;30:1358-1366.
41. Le Doussal JM, Gruaz-Guyon A, Martin M, et al. Targeting of indium-111-labeled bivalent hapten to human melanoma mediated by bispecific monoclonal antibody conjugates: imaging of tumors hosted in nude mice, *Cancer Res.* 1990;50:3445-3452.
42. Lupoli G, Cascone E, Arlotta F, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon α -2b and octreotide, *Cancer (Phila.)* 1996; 78: 1114-1118.

43. Machens A, Gimm O, Ukkat J, et al. Repeat mediastinal lymph node dissection for palliation in advanced medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:271-276.
44. Machens A, Gimm O, Ukkat J, et al. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis, *Cancer* 2000; 88:1909-1915.
45. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update, *Thyroid* 1995; 5: 407-424.
46. McBride WJ, Zanzonico P, Sharkey RM, et al. Bispecific antibody pretargeting PET (immunoPET) with an ¹²⁴I-labeled hapten-peptide. *J Nucl Med* 2006;47:1678-88.
47. Mirallié E, Vuillez J P, Bardet S, et al. High frequency of bone/ bone marrow involvement in advanced medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:779-788.
48. Moley JF, Dille W, De Benedetti M. Improved results of cervical re-operation for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1997;225:734-743.
49. Ong SC, Schöder H, Patel SG, et al. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med* 2007;48:501-507.
50. Press OW, Eary JF, Gooley T, et al. A phase I/II trial of iodine-131-tositumomab (anti-CD20), etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation for relapsed B-cell lymphomas, *Blood*. 2000;96:2934-2942.
51. Raffaitin P, Hamy A, Mirallie E, et al. Facteurs pronostiques de survie sans récurrence clinique dans les cancers médullaires du corps thyroïde : à propos de 52 cas opérés, *Ann Endocrinol* 1999; 60:435-442.

52. Saad MF, Fritsche HA, Samaan NA. Diagnostic and prognostic values of carcinoembryonic antigen in medullary carcinoma of the thyroid, *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 889-894.
53. Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988;29:1790-1794.
54. Schlumberger M, Abdelmouene N, Delisle MJ, et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5 FU-dacarbazine, The Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC), *Br J Cancer* 1995;71:363-36
55. Simeone JF, Daniels GH, Hall DA et al. Sonography in the follow-up of 100 patients with thyroid carcinoma. *AJR* 1987;148: 45-49.
56. Szakall S Jr, Esik O, Bajzik G, et al. 18F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2002;43:66-71.
57. Van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, et al. Long term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma, *Ann Surg* 1990; 212: 395-400.
58. Vitale G, Caraglia M, Ciccarelli A, et al. Current approaches and perspectives in the therapy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 2001;91:1798-808.
59. Weber T, Schilling T, Franck-Raue K, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas, *Surgery* 2001;130:1044-1049.
60. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine, *Cancer* 1994; 73: 432-436.

61. Yang KP, Liang YF, Samaan NA. Intrinsic drug resistance in a human medullary thyroid carcinoma cell line: association with overexpression of mdrl gene and low proliferation, *Anticancer Res* 1991; 11:1065-1068.
62. Zhuang H, Yu JQ, Alavi A et al. Applications of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders. *Radiol Clin North Am* 2005 Jan;43(1):121-34.

NOM : OUDOUX

PRENOM : Aurore

**Titre de Thèse : INTERETS DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DE LA TEP AU
18-FDG DANS LE CARCINOME MEDULLAIRE DE LA THYROIDE EVOLUTIF**

RESUME

Objectif : Evaluer la sensibilité et la valeur pronostique de l'examen TEP-¹⁸FDG/TDM chez des patients porteurs de CMT évolutifs, définis par des temps de doublements (TD) rapides de la calcitonine (Ct) ou de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).

Matériels et méthodes : Etude prospective réalisée chez des patients porteurs de CMT progressifs et inclus dans un protocole de phase II de radioimmunothérapie (RIT) à l'iode 131. Les patients bénéficiaient d'un scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien, d'une IRM pelvi-rachidienne, d'une TEP-¹⁸FDG/TDM dans le mois précédant le traitement et d'une immunoscintigraphie (IS) post-RIT. La sensibilité de chaque technique d'imagerie et la corrélation entre captation du ¹⁸FDG et TD des marqueurs tumoraux étaient évalués.

Résultats : 33 patients, avec des TD moyens de l'ACE et de la Ct de 1,90 an (0,21 à 8,5) et de 1,52 an (0,09 à 6,01) respectivement, étaient évalués. La sensibilité de la TEP était de 83% pour le cou, 85% pour le médiastin, 75% pour le poumon, 60% pour l'évaluation hépatique et 67% pour l'envahissement osseux, la sensibilité globale était de 76%. La valeur de SUV_{max} (Standardized uptake value) médiane était de 5,23 [2,06 à 13,90]. La SUV_{max} était corrélée de façon significative avec le TD Ct ($p=0,011$) et avec la valeur minimale de TD (valeur minimale entre TD Ct et TD ACE) ($p=0,027$). La sensibilité globale de l' IS post-RIT, du scanner et de l'IRM étaient respectivement de 94%, 74% et 85%.

Conclusion : Cette étude montre l'intérêt de la FDG-TEP/TDM dans le bilan d'extension des CMT évolutifs, en particulier pour l'exploration cervicale et médiastinale ; avec une probable valeur pronostique de la SUV.

MOTS-CLES

FDG-TEP, Carcinome médullaire thyroïde, Radioimmunothérapie.