

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2010

THESE N° 104

THESE

Pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Médecine nucléaire

Par

Thomas EUGÈNE

Né le 02 Janvier 1981 à Paris XII

Présentée et soutenue publiquement le 19 Octobre 2010

**APPORT DE LA TEP AU 18- FDG DANS LA STADIFICATION
INITIALE ET L'EVALUATION PRECOCE DE LA REPONSE
THERAPEUTIQUE DES RHABDOMYOSARCOMES DE L'ENFANT**

Président : Madame Le Professeur KRAEBER-BODERE

Directeur de Thèse : Madame Le Docteur BODET-MILIN

SOMMAIRE

<u>PARTIE 1 : LE RHABDOMYOSARCOME</u>	7
1.1- DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE	7
1.2- ANATOMOPATHOLOGIE	7
1.3- CLINIQUE	9
1.4- FACTEURS PRONOSTIQUES	12
1.5- CLASSIFICATIONS	16
1.6- TRAITEMENT	18
1.7- PRONOSTIQUE	21
<u>PARTIE 2 : LA TOMOGRAPHIE D'EMISSION DE POSITONS</u>	23
2.1- L'EMISSION DE POSITONS	23
2.2- LE PRINCIPE DE LA TEP	24
2.3- LA TEP AU FDG EN CANCEROLOGIE	27
<u>PARTIE 3 : LA TEP AU FDG EN ONCOLOGIE PEDIATRIQUE</u>	33
3.1- LYMPHOMES	33
3.2- TUMEURS DU SNC	35
3.3- NEUROBLASTOMES	36
3.4- TUMEURS OSSEUSES	38
3.5- AUTRES TUMEURS	40
<u>PARTIE 4 : IMAGERIE ET IRRADIATION</u>	41
4.1- EFFETS BIOLOGIQUES DES RAYONNEMENTS IONISANTS	41
4.2- DOSIMETRIE	42
4.3- IMAGERIE ET RISQUES	43
<u>PARTIE 5 : ETUDE CLINIQUE</u>	45
5.1- OBJECTIFS DE L'ETUDE	45
5.2- MATERIEL ET METHODE	45
5.3- RESULTATS	50
5.4- DISCUSSION	57

TABLEAUX

Tableau 1 : Classification histopathologique internationale des RMS	8
Tableau 2 : Classification post-thérapeutique selon le groupe américain (IRS)	16
Tableau 3 : Classification pré-thérapeutique IRSG	16
Tableau 4 : Classification en groupe de risque des RMS de l'enfant dans le cadre des protocoles européens	17
Tableau 5 : Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP.	24
Tableau 6 : Résumé de la population	50
Tableau 7 : Sensibilité des BCI et TEP/TDM dans l'identification de la tumeur initiale	51
Tableau 8 : Valeur diagnostique du BCI, de la TEP/TDM et de l'analyse conjointe dans le bilan ganglionnaire	52
Tableau 9 : Valeur diagnostique du BCI, de la TEP/TDM et de l'analyse conjointe dans le bilan métastatique	52
Tableau 10 : Résultats croisés de l'évaluation à 3 cures par BCI et TEP/TDM	54
Tableau 11 : Doses efficaces par examen et cumulées	56

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : fréquence des sites primitifs de RMS	9
Figure 2 : IRM frontale et sagittale d'un RMS de l'orbite gauche.	10
Figure 3 : IRM axiale et sagittale d'un RMS de l'éthmoïde.	10
Figure 4 : TDM frontale d'un RMS intra-vésical.	11
Figure 5 : Survie globale par site primitif	13
Figure 6 : Survie globale et sans évènement par type histologique	14
Figure 7 : Survie en fonction de la stadification IRSG.	15
Figure 8 : Protocole thérapeutique européen des tumeurs de risque standard.	18
Figure 9: La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation.	23
Figure 10 : Principe de la détection en coïncidence	25
Figure 11 : Correction atténuation TEP/TDM	26
Figure 12 : La molécule de FDG.	28
Figure 13 : Métabolisme du FDG au sein des cellules saines.	29
Figure 14 : Métabolisme du FDG au sein des cellules néoplasiques.	29
Figure 15 : Foyers de fixation physiologiques et pathologiques du FDG.	31
Figure 16 : Hypermétabolisme physiologique des graisses brunes et du thymus	31
Figure 17 : Infiltration ostéo-médullaire vertébrale, fémorale et iliaque	34
Figure 18 : Comparaison entre IRM et TEP d'un astrocytome cérébelleux.	36
Figure 19 : Comparaison de la TEP(A) et de la MIBG (B) dans un neuroblastome.	37
Figure 20 : Sarcome d'Ewing de l'os pubien droit chez une fille de 16 ans.	39
Figure 22 : Métastase osseuse (T8) d'une tumeur primitive de la cuisse droite.	53
Figure 23 : Evolution d'une tumeur du pied droit, avec atteinte ganglionnaire	55
Figure 24 : Evolution comparative d'une tumeur primitive pharyngée.	55

LISTE DES ABREVIATIONS

BOM :	Biopsie ostéo-médullaire.
BCI :	Bilan conventionnel d'imagerie
FDG :	¹⁸ F-fluorodesoxyglucose
FN :	Faux négatif
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
Max:	Maximale
MS :	Maladie stable
PMa :	Progression de la Maladie
RC :	Réponse complète
RCM :	Réponse complète métabolique
RECIST :	Response evaluation criteria in solid tumors
RMS :	Rhabdomyosarcome
RMSE :	Rhabdomyosarcome alvéolaire
RMSE :	Rhabdomyosarcome embryonnaire
ROI :	Region of interest
RP :	Réponse partielle
RPM :	Réponse partielle métabolique
SO :	Scintigraphie osseuse
SUV :	Standardized uptake value
TMM :	Tumeur mésenchymateuse maligne
TDM :	Tomodensitométrie
TEP :	Tomographie par émission de positons
VP:	Vrai positif

INTRODUCTION

Le rhabdomyosarcome (RMS) est une tumeur maligne rare des tissus mous qui se développe à partir des cellules musculaires striées. Le RMS peut se développer n'importe où dans le corps, y compris en l'absence de tissu musculaire. Il existe un risque élevé de rechute locale, d'extension ganglionnaire locorégionale et un risque plus limité de diffusion métastatique. Les taux de survies sans progression ont été considérablement améliorés par le développement de protocoles thérapeutiques combinant les poly-chimiothérapies aux traitements locaux des sites tumoraux. Cependant, les lésions non ou insuffisamment traitées restent associées à un mauvais pronostic et un taux élevé de récurrences.

Le bilan d'extension conventionnel comprend un examen clinique, une biopsie ostéo-médullaire, une IRM de la région tumorale initiale et des sites de drainage lymphatiques, une TDM thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse. Des études récentes ont montré que si le bilan conventionnel demeurait la référence, la tomographie par émission de positons couplé à la tomодensitométrie (TEP/TDM) au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG) apportait des informations complémentaires en terme d'extension locorégionale et à distance de la maladie. Cette modalité d'imagerie métabolique a également prouvé ces dernières années son impact dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie notamment dans le cadre des tumeurs hématologiques de l'adulte et de l'enfant mais également dans le suivi de certains sarcomes essentiellement osseux.

Les prises en charge oncologiques actuelles incluent souvent un nombre important d'examen d'imagerie. Ces explorations sont pour beaucoup responsables d'une exposition aux rayonnements ionisants. Dans le cadre des tumeurs pédiatriques notamment, ces irradiations répétées peuvent être source de complications tardives.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer rétrospectivement et en comparaison au bilan conventionnel, l'apport de la TEP/TDM au FDG dans le bilan initial et l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie des RMS de l'enfant, ainsi que son impact sur l'irradiation globale des patients au cours de leur prise en charge.

PARTIE 1 : LE RHABDOMYOSARCOME

1.1- Définition et épidémiologie

Les rhabdomyosarcomes (RMS) représentent environ 5% des tumeurs solides de l'enfant et parmi elles jusqu'à 60 à 70% de tumeurs mésenchymateuses malignes (TMM) de l'enfant et de l'adolescent. Il y a deux pics d'incidence : le premier, le plus important, chez les enfants avec un âge médian de 5,5 ans au diagnostic, le second chez l'adolescent. Ces tumeurs sont exceptionnelles chez l'adulte. Une légère prédominance masculine (1,4-1,7 : 1) est habituellement rapportée [1]. Développées à partir des cellules mésenchymateuses primitives engagées dans la différenciation musculaire striée, ces tumeurs peuvent survenir n'importe où dans le corps.

L'étiologie des RMS est inconnue mais des données épidémiologiques semblent indiquer que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'étiologie de ces sarcomes. Les RMS sont associés à une incidence accrue de certaines anomalies congénitales touchant essentiellement l'arbre génito-urinaire ou le système nerveux central [2]. Ils peuvent être associés à plusieurs syndromes génétiques particuliers comme la neurofibromatose de type I [3]. De plus, ces tumeurs font partie de celles observées dans le cadre du syndrome familial de Li et Fraumeni dans lequel la transmission autosomique dominante d'une mutation du gène de la protéine p53 prédispose à développer des tumeurs malignes [4].

1.2- Anatomopathologie

Les RMS sont des tumeurs mésenchymateuses malignes hautement agressives issues de cellules immatures destinées à former le muscle strié squelettique. Une classification internationale des RMS (tableau 1), fondée sur les classifications américaines et européennes a été élaborée, visant à ne conserver que les entités à signification pronostique [5-7]. Ainsi, deux types histologiques de RMS ont été décrits chez l'enfant :

- Embryonnaire (RMSE), dont 2 sous-types de meilleur pronostique : botyroïde et à cellules fusiformes,
- Alvéolaire (RMSA).

Tableau 1 : Classification histopathologique internationale des RMS

<i>Pronostic favorable</i>
RMS botyroïde
RMS à cellules fusiformes
<i>Pronostic intermédiaire</i>
RMS embryonnaire
<i>Pronostic défavorable</i>
RMS alvéolaire
Sarcomes indifférenciés

1.2.a- Le RMS Embryonnaire

Plus fréquent dans la première décennie [8], il se localise principalement au niveau de la tête, du cou et de l'arbre génito-urinaire. Au sein de ce groupe, deux sous-types présentent un meilleur pronostique :

- Le RMSE de type botyroïde se présente macroscopiquement sous forme polypoïde en grappe et se développe préférentiellement au sein des organes creux ; microscopiquement il se caractérise par une bande dense, sous-muqueuse, de cellules cancéreuses accompagnée par une portion plus profonde hypocellulaire.
- La variante de RMSE à cellule fusiforme possède le meilleur pronostique et se retrouve principalement dans les atteintes para-testiculaires. Il est constitué par des rhabdomyoblastes fusiformes avec un abondant cytoplasme fibrillaire éosinophile au sein d'une architecture fasciculaire.

1.2.b- Le RMS Alvéolaire

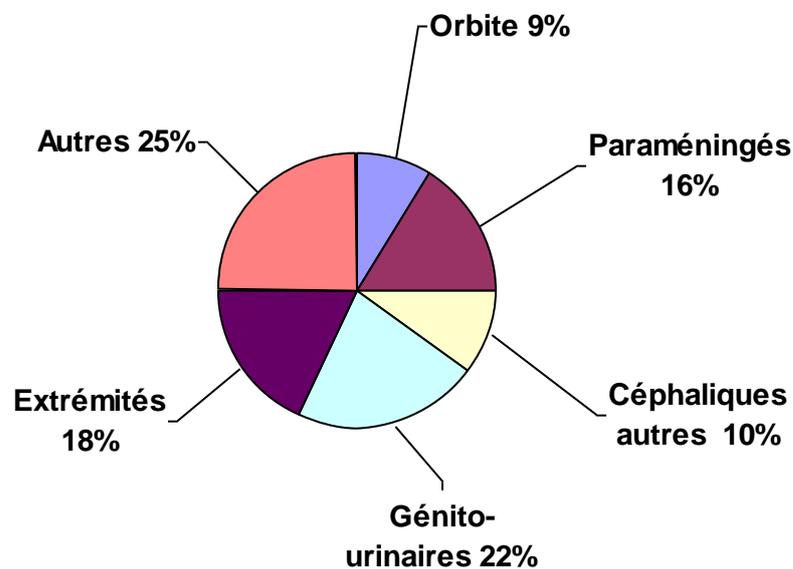
Plus fréquent au cours de l'adolescence, il siège préférentiellement aux extrémités et présente un pronostique plus sombre [7,8]. Un aspect alvéolaire, même focal, suffit à classer la lésion comme alvéolaire. La biologie moléculaire permet de distinguer trois sous-groupes parmi les RMSA, l'un avec les réarrangements de PAX 3 (70% des cas) correspondant à la translocation commune t(2 ;3)[q35-37 ; q14] et l'autre au réarrangement de PAX 7 (5% des

cas) correspondant à la translocation variante t(1 ; 13) [p36 ;q14] et enfin un dernier sous-groupe sans anomalie identifiée de PAX [9-11].

1.3- Clinique

Le RMS se développant à partir d'une cellule mésenchymateuse peut atteindre n'importe quelle partie de l'organisme et n'est pas forcément reliée à la présence d'une structure musculaire striée même si histologiquement le rhabdomyoblaste rappelle celle-ci.

Figure 1 : fréquence des sites primitifs de RMS



1.3.a- La tête et du cou (35 %)

Majoritairement de type embryonnaire ces RMS présentent un faible taux de métastases ganglionnaires [13-15]. Ces tumeurs peuvent être séparées en trois catégories :

- Les tumeurs de l'orbite comptant pour 9% de l'ensemble des RMS se présentent le plus souvent par une exophtalmie, une diplopie, une baisse d'acuité visuelle et/ou d'intenses céphalées en cas d'important volume tumoral.
- Les sites paraméningés (16% de tous les RMS) consistent en une atteinte de la base du crâne (naso-pharynx, sinus, oreille moyenne, fosse infra-

temporale et ptérygo-palatine) avec une propension à éroder les structures osseuses adjacentes et infiltrer les structures intra-crâniennes par contiguïté [15]. Elles se présentent souvent sous la forme d'une obstruction nasale ou de l'oreille, à laquelle s'associent des atteintes des nerfs crâniens et céphalées en cas d'extension intra-crânienne.

- Les autres atteintes céphaliques (10%) touchent des régions superficielles telles que la joue et le scalp, mais aussi profondes comme le larynx, la glande parotide, l'oropharynx et présentent donc une symptomatologie très variée.

Figure 2 : IRM frontale et sagittale d'un RMS de l'orbite gauche.

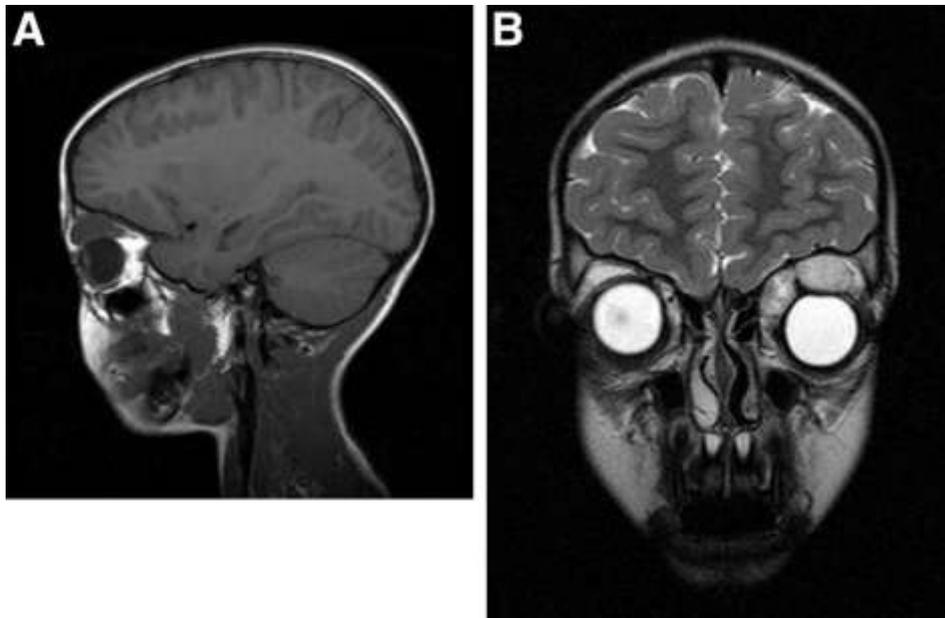
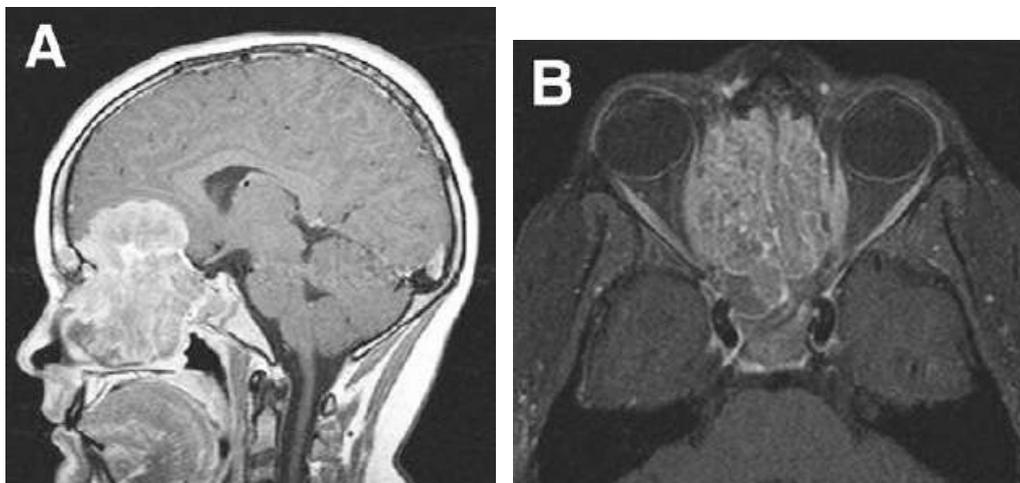


Figure 3 : IRM axiale et sagittale d'un RMS de l'éthmoïde, extension paraméningée.



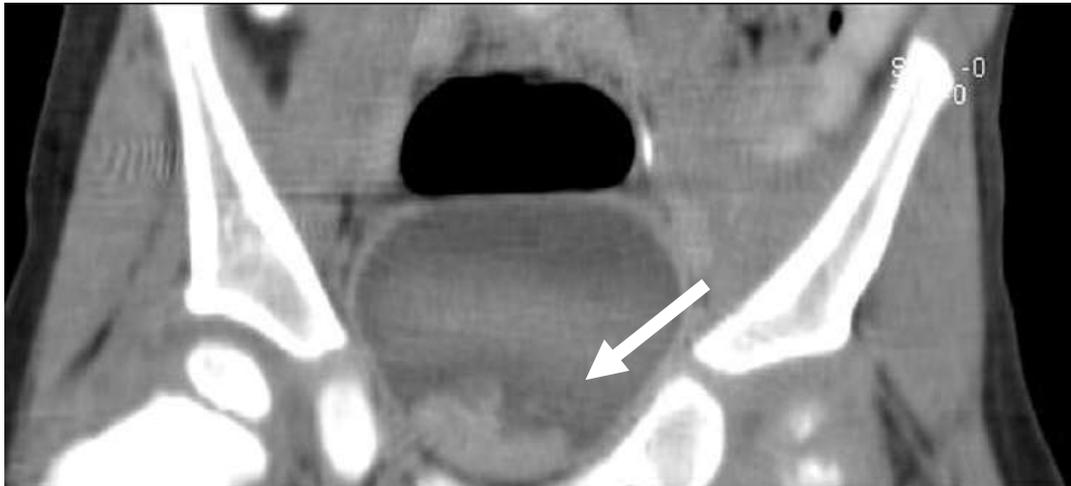
1.3.b- L'appareil génito-urinaire (22 %)

Dans ces localisations, l'organe d'origine peut être difficile à identifier du fait d'un volume tumoral souvent important au diagnostic.

- Les atteintes urinaires se manifestent par des troubles mictionnels, voir rectaux (épreintes, ténésme...) en cas d'important volume tumoral.
- Les atteintes génitales se présentent souvent par des métrorragies chez les filles et une masse palpable paratesticulaire chez les garçons.

Ces sites se retrouvent plutôt chez les jeunes enfants et la majorité est de type embryonnaire (sous-type botryoïde dans le cas des atteintes vésicales) [16]. De manière plus rare, certaines tumeurs naissent de l'utérus, et concernent plutôt les adolescentes avec un âge médian au diagnostic de 15 ans [17].

Figure 4 : TDM frontale d'un RMS intra-vésical.



1.3.c- Les extrémités (18 %)

De type alvéolaire dans un peu plus de la moitié des cas, près de 15% présentent une extension ganglionnaire. Ces tumeurs touchent préférentiellement les membres inférieurs, notamment en distalité et se manifestent le plus fréquemment par l'apparition d'une masse [13,18].

1.3.d- Le tronc (20 %)

Majoritairement de type alvéolaire, ces tumeurs présentent une symptomatologie polymorphe du fait d'une taille souvent importante au diagnostic et des différents sites atteints [19-21]. Les sites préférentiels de ces localisations rares sont :

- la paroi thoracique (1.5% chez les filles),
- la paroi abdominale (3.5%),
- la région paravertébrale (1%).

1.3.e- Localisations métastatiques

Au diagnostic, le risque métastatique est limité et représente environ 15 % de l'ensemble de la population. Dans l'étude IRS-IV [22], les sites métastatiques les plus fréquents au diagnostic étaient :

- les poumons (39%),
- la moelle osseuse (32%),
- les ganglions lymphatiques (30%),
- les os (27%),
- le péritoine / ascite (16%),
- la plèvre (16%),
- les tissus mous (6%).

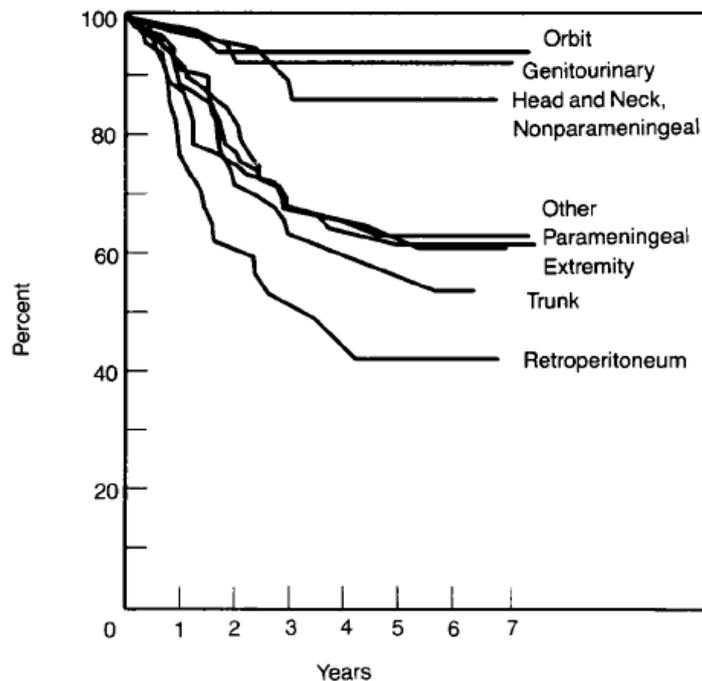
1.4- Facteurs pronostiques

1.4.a- Le site primitif

Comme vu précédemment les RMS peuvent survenir dans n'importe quelle région anatomique. Les différentes localisations existantes présentent cependant de grandes disparités dans leur évolution et des pronostics différents aussi bien en termes de survie que de fonction. Ainsi on classe maintenant de façon consensuelle les sites initiaux en deux catégories :

- Favorables : atteintes de l'orbite, de la tête et du cou hors paraméningées, la région génito-urinaire non-vessie-prostate, avec respectivement des survies globales aux alentours de 80%.
- Défavorables : atteintes de la tête et le cou paraméningées, la vessie et prostate, les membres et autres localisations avec une survie globale respectivement de 60% [23].

Figure 5 : Survie globale par site primitif



1.4.b- Age au diagnostic

Il existe une importante variabilité de l'âge médian au diagnostic selon les sites primitifs, ainsi le RMS touchent de très jeunes enfants quand il se développe au niveau du vagin ou de la sphère vésico-prostatique (âge médian de 21 mois) et des enfants plus âgés (>10 ans) dans les atteintes utérines, testiculaires ou de la sphère ORL [17].

- Dans les cas de RMS localisés les différents groupes coopérateurs ont montré que l'âge (de un à neuf ans et de dix ans et plus) est pronostique avec respectivement 83 et 68 % de survie sans échec [8].
- En ce qui concerne les RMS métastatiques, l'âge au diagnostic est un critère prédictif des plus importants en termes de survie avec un résultat plus péjoratif pour les enfants de plus de dix ans [22].

1.4.c- Taille tumorale

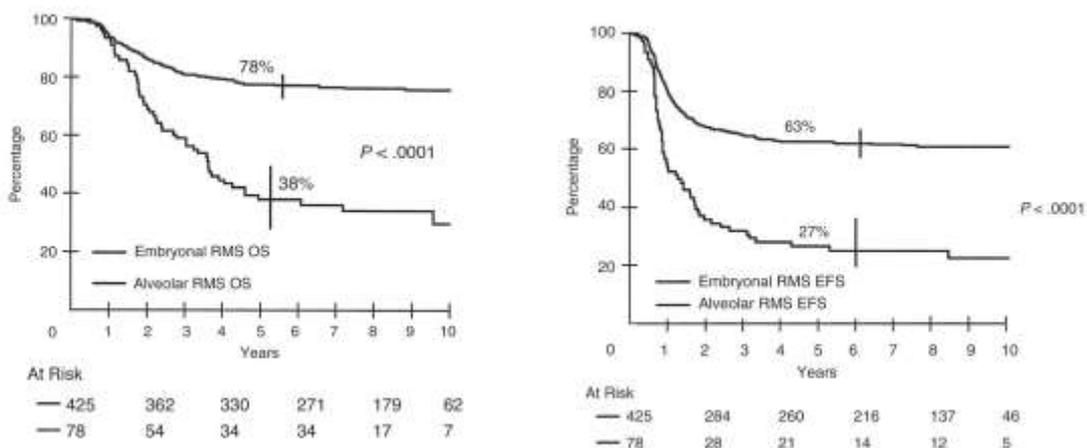
Plusieurs études retrouvent une baisse significative de la survie des enfants porteurs d'une tumeur dont la taille est supérieure à 5 cm [26,31,34].

1.4.d- Histologie

Plusieurs études permettent d'affirmer le caractère défavorable des RMSA sur les RMSE. Dans les atteintes localisées, un taux de survie sans évènement à 3 ans de 83% pour les RMSE et 66% pour les RMSA ($p < 0.001$) est noté dans certaines études [34]. De même dans les maladies métastatiques une différence de survie globale et sans évènement favorable aux RMSE est mise en évidence ($p < 0.001$) [22].

- Au sein des RMSE, deux sous-types ont été identifiés comme de meilleur pronostique : botryoïde et à cellules fusiformes avec une survie à 5 ans de 88% et 95% respectivement, alors qu'elle était de 66% pour les RMSE non spécifiques [45].
- La biologie moléculaire permet de distinguer trois sous-groupes parmi les RMSA, l'un avec les réarrangements de PAX 3 (70% des cas), l'autre au réarrangement de PAX 7 (5% des cas) et le troisième sans réarrangement du gène PAX. Ces translocations ont une valeur pronostique dans le cas des tumeurs métastatiques où les durées de survie à 4 ans sont respectivement de 75% et 8% pour les réarrangements PAX 7 et PAX3 [10]. Selon une étude de 2009 [11] le pronostic des RMSA sans anomalie moléculaire identifiée est proche de celui des RMSE.

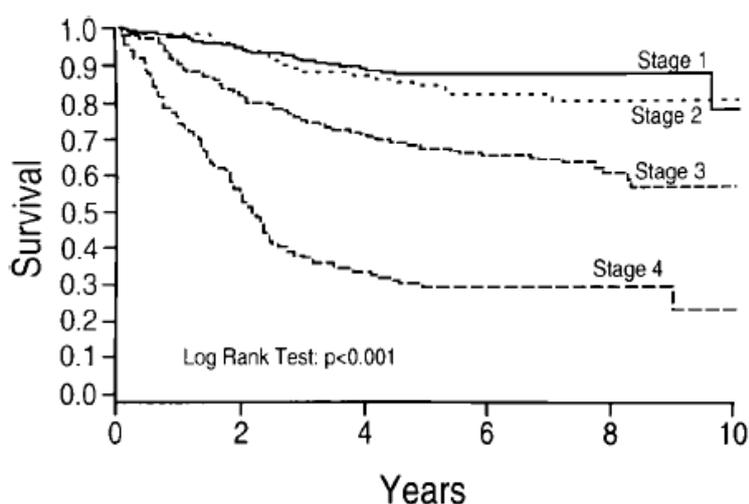
Figure 6 : Survie globale et sans évènement par type histologique [23]



1.4.e- Extension à distance

Dans l'ensemble des études, la survie sans événement à 3 ans est fortement corrélée au statut métastatique, un taux de 30% pour les stades métastatiques alors que les taux étaient aux alentours de 80% pour les stades non-métastatiques [22].

Figure 7 : Survie en fonction de la stadification IRSG.



Le bilan pré-thérapeutique recommandé [12] associe donc :

- Imagerie du site initial par IRM et/ou TDM appréciant le volume tumoral, l'extension aux structures adjacentes, ainsi que les atteintes ganglionnaires régionales (les tumeurs des extrémités nécessitent une exploration chirurgicale systématique des ganglions du premier relais).
- Imagerie élargie par TDM thoraco-abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse, établissant l'extension à distance.
- Biopsie ostéo-médullaire : 2 biopsies médullaires et 2 myélogrammes doivent être réalisés pour les patients porteurs de RMSA, avec une atteinte ganglionnaire loco-régionale ou des métastases extra-médullaires. Seul un myélogramme est réalisé dans les autres cas.
- Analyse cytologique de LCR dans les atteintes paraméningées et/ou ascite et/ou épanchement pleural si présents au diagnostic (la positivité de ces analyses étant considérée comme une atteinte métastatique).

1.5- Classifications

Les premières classifications des RMS étaient basées sur une étude de la qualité d'exérèse tumorale macroscopique, microscopique et la dissémination clinique de la maladie (tableau 2).

Tableau 2 : Classification post-thérapeutique selon le groupe américain (IRS)

Groupe I
Tumeur localisée, exérèse microscopiquement complète
Absence de ganglion
Groupe II
a Tumeur localisée, sans ganglion, résidu microscopique pos-opératoire
b Tumeur avec ganglions localisés, exérèse complète
c Tumeur avec ganglions localisés, résidu microscopique pos-opératoire
Groupe III
Tumeur avec résidu macro ou biopsie seule
Groupe IV
Existence de métastases

Devant les importants progrès des prises en charges pré-chirurgicales d'une part et des techniques d'investigation diagnostique d'autre part les équipes européennes puis nord-américaines ont développé des classifications définissant des éléments cliniques avant toute thérapeutique. Ainsi l'IRSG proposait, sur la base d'une étude de 505 patients, une classification pré-thérapeutique ajoutant aux critères TNM « classiques » le site initial de la maladie (tableau 3).

Tableau 3 : Classification pré-thérapeutique IRSG

stade	Site*	Taille	T**	N	M
1	Favorable	Tous	T1 ou T2	N0, N1, Nx	M0
2	Défavorable	<5 cm	T1 ou T2	N0, Nx	M0
3	Défavorable	<5 cm	T1 ou T2	N1	M0
		>5 cm	T1 ou T2	N0, N1, Nx	M0
4	Tous	Tous	T1 ou T2		M1

*Sites favorables : tête et cou non paraméningé, génito-urinaire non vessie-prostate
défavorables : tête et cou paraméningés, vessie-prostate, extrémités, tronc

**T, Tumeur ; T1, confinée à l'organe d'origine

Si cette dernière apportait de pertinentes informations quant au pronostique (Fig.8), elle s'avérait insuffisante pour guider de manière efficace la stratégie thérapeutique. C'est pourquoi, les différents groupes coopérateurs ont choisi de définir les RMS en termes de niveau de risque intégrant :

- l'histologie (RMSE versus RSA),
- le site (favorable versus défavorable),
- la qualité d'exérèse en cas de chirurgie première,
- la taille de la tumeur (seuil = 5cm),
- l'âge au moment du diagnostic,
- l'extension de la maladie au plan ganglionnaire et métastatique.

Ces différents groupes de risque, basés sur les résultats des études précédentes, conduisent à des prises en charge adaptées dans le cadre de protocoles thérapeutiques européens (tableau 4).

Tableau 4 : Classification en groupe de risque des RMS de l'enfant dans le cadre des protocoles européens

Groupe de risque	Groupe de traitement	Histologie	Stade Post Chirurgical	Site*	Ganglions régionaux	Taille & Age	EFS 5 ans SIOP MMT 84/89	OS 5 ans SIOP MMT 84/89
Bas Risque	A	Embryonnaire	I	Tous	N0	< 5 cm et < 10 ans	93%	98%
	B	Embryonnaire	I	Tous	N0	> 5 cm ou >10 ans	69%	83%
Risque standard	C	Embryonnaire	II,III	Favorable	N0	< 5 cm et < 10 ans	61%	88%
	D	Embryonnaire	II,III	Défavorable	N0	< 5 cm et < 10 ans	61%	76%
Haut risque	E	Embryonnaire	II,III	Défavorable	N0	> 5 cm ou >10 ans	52%	66%
	F	Embryonnaire	II,III	Tous	N1	Tous	55%	60%
	G	Alvéolaire	I,II,III	Tous	N0	Tous	28%	40%
Très haut risque	H	Alvéolaire	I,II,III	Tous	N1	Tous	31%	42%

*Sites favorables : Orbite, tête et cou non paraméningé, génito-urinaire non vessie-prostate
défavorables : tête et cou paraméningés, vessie-prostate, extrémités, tronc

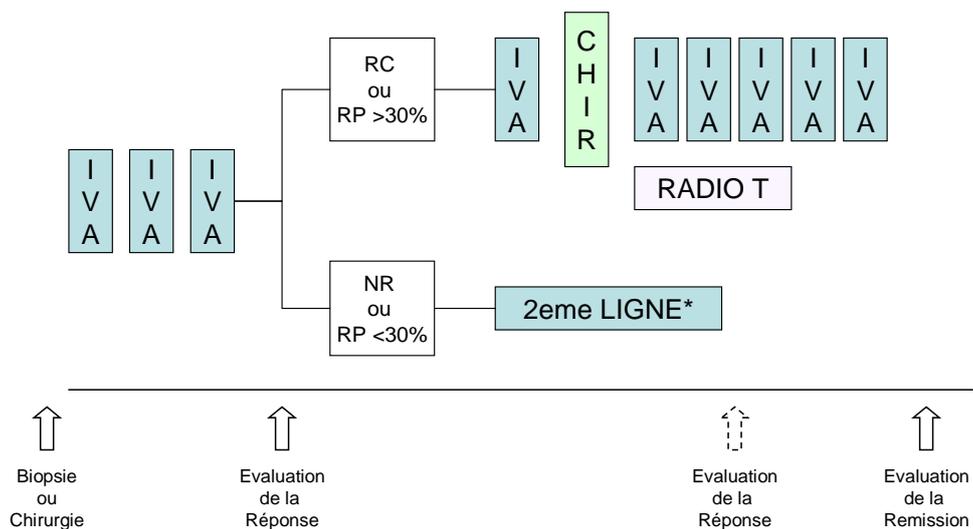
1.6- Traitement

La prise en charge de ces tumeurs requiert donc une approche multidisciplinaire associant oncologue, chirurgien et radiothérapeute. Il est important de considérer dès le diagnostic la possibilité de guérison après un traitement bien conduit, mais aussi les toxicités aiguës et tardives des prises en charges.

1.6.a- Chimiothérapie

Les RMS sont des tumeurs très chimiosensibles. L'association vincristine-actinomycine D-cyclophosphamide (VAC) a été l'association initiale pour tous les groupes coopérateurs [36], les équipes européennes préconisant le remplacement de la cyclophosphamide par l'ifosfamine (IVA) sans modification significative d'efficacité sur les tumeurs de risque intermédiaire [47]. La stratégie thérapeutique actuelle repose encore pour l'essentiel sur cette association comme le montre le protocole européen actuel de traitement des tumeurs de risque standard (figure 8).

Figure 8 : Protocole thérapeutique européen des tumeurs de risque standard.



* = Adriamycine + Carboplatine

I = Ifosfamine ; V = vincristine ; A = actinomycine-D

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; NR = non-répondeur

La réponse tumorale aux premières cures de chimiothérapie conditionne la suite de la prise en charge. Classiquement, une irradiation locale est systématique après chirurgie si celle-ci est incomplète. Sur cette base plusieurs études ont été menées, permettant une adaptation de cette stratégie aux différents sous-groupes de malades, avec par exemple une :

- efficacité de l'association vincristine-actinomycine D (VA) s'est révélée équivalente à celle des cures de VAC dans les tumeurs de bas risque [37]
- amélioration significative de la survie des patients atteints de RMSE de risque intermédiaire a été obtenue par augmentation de la dose-intensité de cyclophosphamide [38].

Dans les formes métastatiques aucune amélioration significative des taux de survie [22] n'a été constatée après :

- intensification thérapeutique sous couvert d'autogreffe de cellules souches,
- chimiothérapies d'entretien prolongées par cyclophosphamide.

1.6.b- Traitement local

Initialement à la base de la prise en charge de ces tumeurs le traitement local reste essentiel dans les prises en charge actuelles, le contrôle local de la tumeur étant la clé de la guérison d'un RMS localisé.

- La chirurgie joue un rôle essentiel dans le traitement de ces tumeurs par :
 - La réalisation de prélèvements tumoraux à visée diagnostic de l'ensemble des tumeurs.
 - L'évaluation chirurgicale d'une extension ganglionnaire, notamment des ganglions lombo-aortiques dans les atteintes para-testiculaires, ou des extrémités (résultats souvent douteux du bilan d'imagerie).
 - L'exérèse première complète de la tumeur, dans les sites où une ablation élargie ne compromet pas le pronostic fonctionnel et/ou esthétique tels que les membres et le tronc [39].
 - L'exérèse secondaire conduisant à un meilleur contrôle local après réduction du volume tumoral par chimiothérapie et/ou radiothérapie [40,41].

- La radiothérapie est depuis longtemps un moyen efficace de contrôle local. Elle est particulièrement utile dans :
 - le traitement premier des sites où la chirurgie laisserait d'importantes séquelles fonctionnelles ou esthétiques telles l'orbite ou le vagin (curie thérapie notamment).
 - le traitement des tumeurs paraméningées pour lesquelles la chirurgie laisserait un résidu tumoral trop important.
 - le traitement secondaire des résidus microscopiques après résection.

1.6.c- Effets secondaires

Comme dans toutes les prises en charges oncologiques, les effets secondaires des traitements sont particulièrement préoccupants chez les jeunes enfants :

- Les conséquences tardives de la chimiothérapie ne sont pas dépendantes de l'âge, mais des doses cumulées. La toxicité est différente selon les drogues :
 - La cyclophosphamide peut être responsable d'une stérilité masculine
 - L'adriamycine présente un risque cardiaque
 - L'ifosfamine peut entraîner une tubulopathie
- Les chirurgies premières élargies ont des conséquences fonctionnelles et esthétiques parfois majeures.
- La radiothérapie peut être responsable :
 - de xérostomie, anomalies dentaires et de croissance faciale, mais aussi de troubles neuro-endocriniens [42,43] quand elle est appliquée en région céphalique,
 - de syndromes obstructifs, fibroses et troubles gonadiques en région abdominale,
 - du développement de tumeurs secondaires dans les champs de traitement [44].

Au total les RMS de l'enfant et de l'adolescent doivent bénéficier d'une prise en charge initiale prudente pour éviter des gestes chirurgicaux intempestifs et bâtir une stratégie thérapeutique complète la plus efficace et la moins source de séquelles. Celle-ci associe un traitement systémique pour permettre la fonte

tumorale rendant le geste local plus aisé et le traitement des métastases infra-cliniques à un traitement local visant la résection complète de la tumeur.

1.7- Pronostique

Les taux de survie des RMS ont connu une amélioration importante au cours des 20 dernières années. De manière générale, alors qu'un taux de survie de l'ordre de 20% était constaté avant l'introduction des chimiothérapies combinées [35], le pourcentage de patients vivants à 5 ans n'a cessé de croître passant de 55% sur l'étude américaine IRS-I, à 63% sur l'IRS-II et 71% sur l'IRS-III et IV [8, 36, 37].

1.7.a- Les tumeurs locales

Le risque principal est la récurrence après traitement.

Dans les protocoles américains antérieurs, 30% des patients atteints de RMS localisés ont subi une rechute, dans les 3 ans après le diagnostic pour 95% d'entre eux. Cette rechute était locale dans 90% des cas et systémique dans les 10% restant (pulmonaires et abdominales dans respectivement 57% et 27% des cas).

Les facteurs prédictifs de récurrences approchent ceux de la classification initiale incluant l'âge, la taille, le site, le type histologique, la qualité de l'exérèse, mais aussi l'absence de radiothérapie initiale et le délai de récurrence. En effet, l'absence de radiothérapie initiale dans les RMSE volumineux était prédictive de rechute, mais la survie après récurrence de ces patients s'avérait meilleure [23,28].

Les données de survie après récurrence diffèrent selon les groupes: 13% de survie à 5 ans pour le groupe américain [34], alors que les groupes européens retrouvaient 44% en cas de récurrence locale et 18% en cas de rechute métastatique [22,23,28].

La surveillance après la fin du traitement en vue du dépistage d'une récurrence comporte pour tous les patients, un examen clinique, une radiographie thoracique et une imagerie de la tumeur primitive, selon le rythme suivant :

- Première année : tous les 3 mois
- Deuxième et troisième années : tous les 4 mois
- Quatrième et cinquième année : tous les 6 mois

1.7.b- Les atteintes métastatiques

Elles restent de très mauvais pronostic, leur taux de survie n'excédant pas 30 % (Fig 5) [22,24]. Les équipes américaines [22] ont montré qu'une dissémination métastatique limitée (<2 sites) au moment du diagnostic permettait d'atteindre une survie proche de celle des tumeurs localisés et le groupe européen [25] retrouvait une survie de 54% à 3 ans chez les patients de moins de 10 ans sans envahissement ostéo-médullaire.

Des progrès considérables ont été accomplis dans la prise en charge des patients atteints de RMS, avec une amélioration importante de la survie de ces enfants. Cependant certaines situations conservent un pronostic sombre (récidives, atteintes métastatique) et les traitements engagés demeurent lourds.

Ainsi de nouvelles approches sont nécessaires afin de poursuivre l'amélioration pronostique et limiter les séquelles :

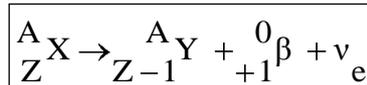
- une meilleure identification des groupes de risque (imagerie, histologie)
- l'introduction de nouvelles drogues (adriamycine, topotécan) ou nouveau type de traitement (anti-angiogéniques),
- le meilleur ciblage de la radiothérapie et de la chirurgie,
- une meilleure évaluation du risque de récurrence (imagerie).

PARTIE 2 : LA TOMOGRAPHIE D'ÉMISSION DE POSITONS

2.1- L'émission de positons

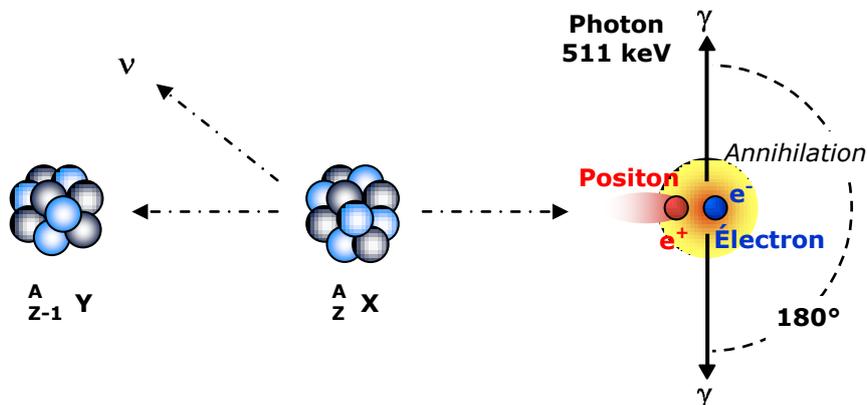
2.1.a- L'annihilation de positons

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 10).

Figure 9: La désintégration β^+ et la réaction d'annihilation.



2.1.b- Les émetteurs de positons

Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Les principaux isotopes émetteurs de positons utilisés en TEP.

Isotope radioactif	¹¹ C	¹³ N	¹⁵ O	¹⁸ F	⁷⁶ Br
Energie cinétique max 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. C'est le seul traceur utilisé en routine clinique en France.

2.2- Le principe de la TEP

La TEP est basée sur la détection simultanée des deux photons γ issus de chaque annihilation, afin de déterminer le lieu de désintégration du radionucléide.

2.2.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 (PM) 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. Les photons étant émis à 180°, leur détection est assurée grâce à une série de couronnes de détecteurs (jusqu'à 10000 éléments) constituant un anneau autour du patient.

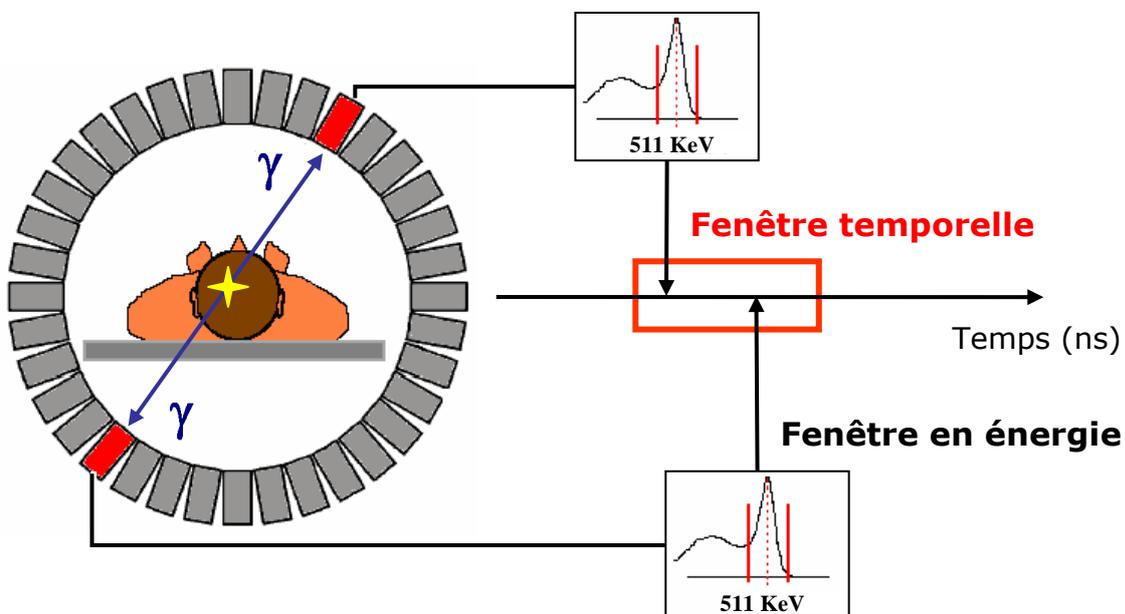
Pour remonter au lieu d'annihilation, les deux photons γ émis doivent être détectés simultanément ou en coïncidence. L'électronique de traitement du signal, encore appelée circuit de coïncidence placée en sortie des PM, accepte une coïncidence si et seulement si les deux photons γ arrivent dans un intervalle

de temps déterminé et si leur énergie est voisine de 511 keV. Pour cela, sont déterminées :

- 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.

Cette coïncidence acceptée, on détermine une « ligne de réponse » sur laquelle s'est produite la réaction d'annihilation.

Figure 10 : Principe de la détection en coïncidence



2.2.b- 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).

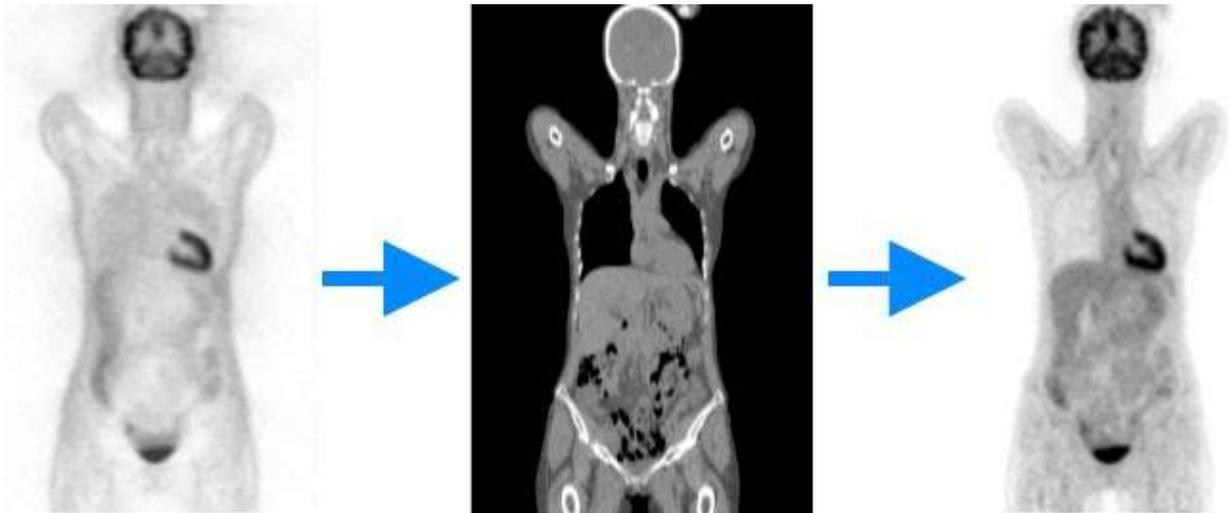
2.2.c- La correction d'atténuation

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 subie par les photons (émis depuis ce point) lors de la réalisation des images d'émission et pourra corriger ces dernières.

Figure 11 : Correction atténuation TEP/TDM



2.2.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 tomodynamomètre à rayons X et une acquisition fonctionnelle, via une caméra TEP. Cette acquisition simultanée permet la correction d'atténuation et la fusion des images anatomiques et fonctionnelles.

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 une meilleure localisation anatomique des lésions détectées en TEP.

L'identification de la topographie des fixations de FDG permet ainsi une meilleure distinction des lésions suspectes et des fixations non pathologiques, par exemple musculaires ou séquellaires secondaires à une radiothérapie.

2.2.e- L'approche semi-quantitative en TEP

Le contraste sur les images TEP/TDM entre les zones hyperfixantes 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 l'intensité de fixation au sein d'une tumeur.

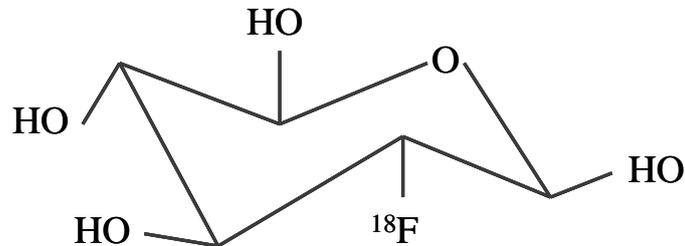
2.3- La TEP au FDG en cancérologie

Le FDG fut le premier radiopharmaceutique utilisé en routine clinique pour la réalisation d'images TEP. Malgré l'apparition récente de nouveaux traceurs il reste l'élément de base de l'imagerie TEP en oncologie.

2.3.a- Le ^{18}F - fluorodesoxyglucose

Le ^{18}F -fluorodésoxyglucose, plus communément appelé FDG, est constitué d'une molécule de glucose marquée au Fluor 18.

Figure 12 : La molécule de FDG.



Les propriétés physiques du Fluor 18 sont adaptées à une utilisation en routine clinique : période de 110 minutes et faible parcours moyen du β^+ (0,6 mm). Sa synthèse est effectuée par bombardement de protons sur des atomes d'Oxygène 18 dans un cyclotron.

Le Fluor 18 est ensuite incorporé dans la molécule de glucose sur le carbone en position 2 pour donner le FDG.

2.3.b- Métabolisme du FDG

En situation normale le métabolisme du FDG s'apparente à celui du glucose : transporté dans la cellule par des transporteurs spécifiques (GLUT), le FDG est un substrat de la première enzyme de la glycolyse, l'hexokinase qui le transforme en FDG-6 phosphate. 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.

Dans les cellules tumorales cette accumulation est plus importante, car ces dernières présentent une augmentation :

- du transporteur GLUT-1 par hyperexpression du gène codant pour ce transporteur (et accessoirement aussi pour le transporteur GLUT-3).
- de la glycolyse aérobie

Cette différence de quantité de FDG intracellulaire entre tissu sain et tumoral permet d'identifier sur les images TEP des lésions néoplasiques.

Figure 13 : Métabolisme du FDG au sein des cellules saines.

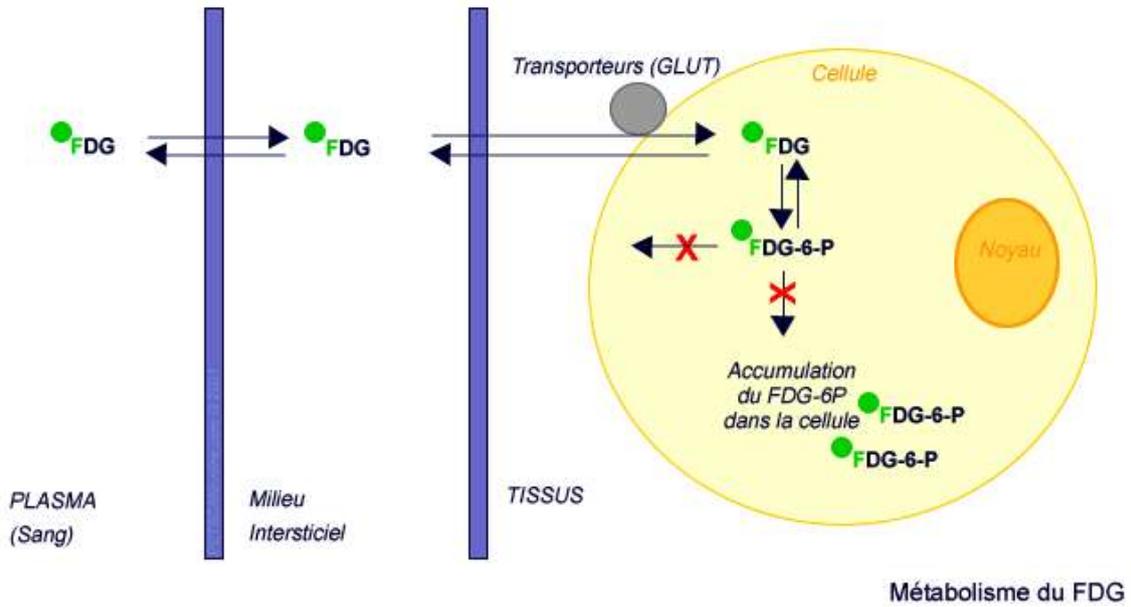
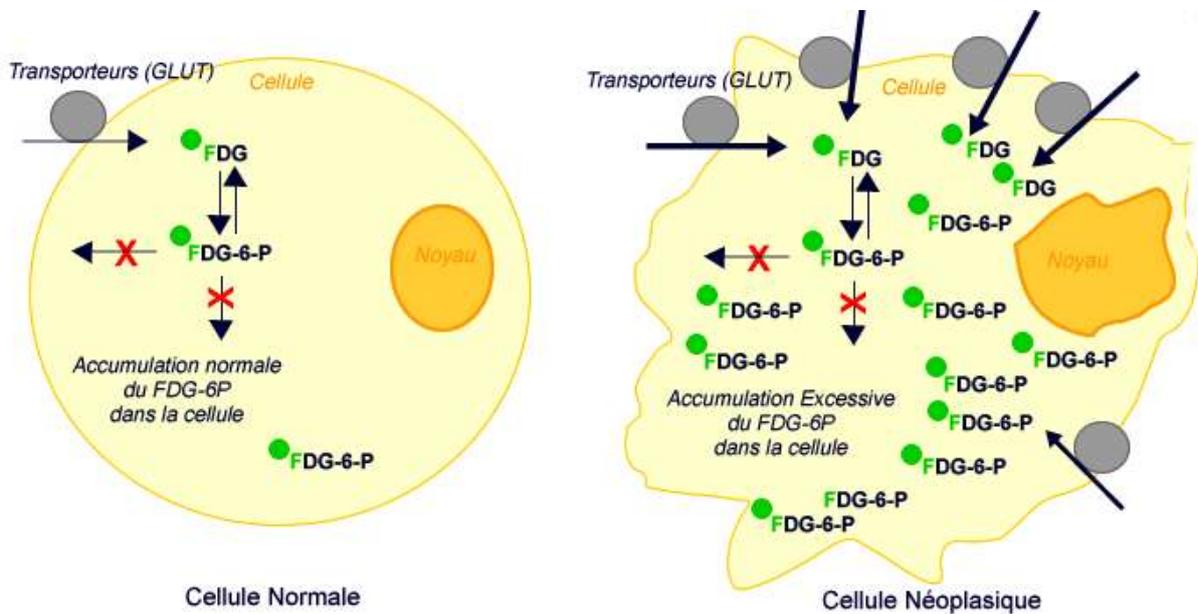


Figure 14 : Métabolisme du FDG au sein des cellules néoplasiques.



2.3.c- Limites

L'imagerie TEP au FDG en oncologie présente cependant plusieurs limites :

- Le mécanisme de captation du FDG étant commun à l'ensemble des cellules tumorales, il n'est pas spécifique d'un type histologique donné.
- L'avidité de la tumeur pour le glucose et donc pour le FDG est variable :
 - les tumeurs agressives, mal différenciées, à croissance rapide sont avides de glucose et donc bien visualisées,
 - les tumeurs indolentes ou bien différenciées consommant moins de glucose sont difficilement identifiables.
- Les cellules inflammatoires étant également avides de glucose, elles sont donc susceptibles de générer des faux positifs, notamment en cas de :
 - Chirurgie, biopsie récentes,
 - Maladies systémiques inflammatoires évolutives,
 - Pathologie infectieuse en cours.
- La définition d'une hyperfixation étant relative à la fixation environnante, certains organes physiologiquement hyperfixant sont d'exploration délicate :
 - Le cerveau, le myocarde, les muscles striés et lisses (anses digestives), les graisses brunes et le thymus chez l'enfant sont des tissus naturellement avides en glucose. (figures 15-16)
 - Les voies urinaires du fait de l'élimination du traceur.
 - L'utérus ou les ovaires consommateurs de glucose en période de menstruations.
- La résolution de la caméra (5-6mm) et le libre parcours du positon avant annihilation (0,6mm) limitent la visualisation des lésions de diamètre inférieur à de 5-10 mm.

Ces limites sont à l'origine du développement de nouveaux radiopharmaceutiques, ayant récemment obtenus une AMM permettant une utilisation en routine clinique (^{18}F -Choline, ^{18}F -Na...).

Figure 15 : Foyers de fixation physiologiques et pathologiques du FDG.

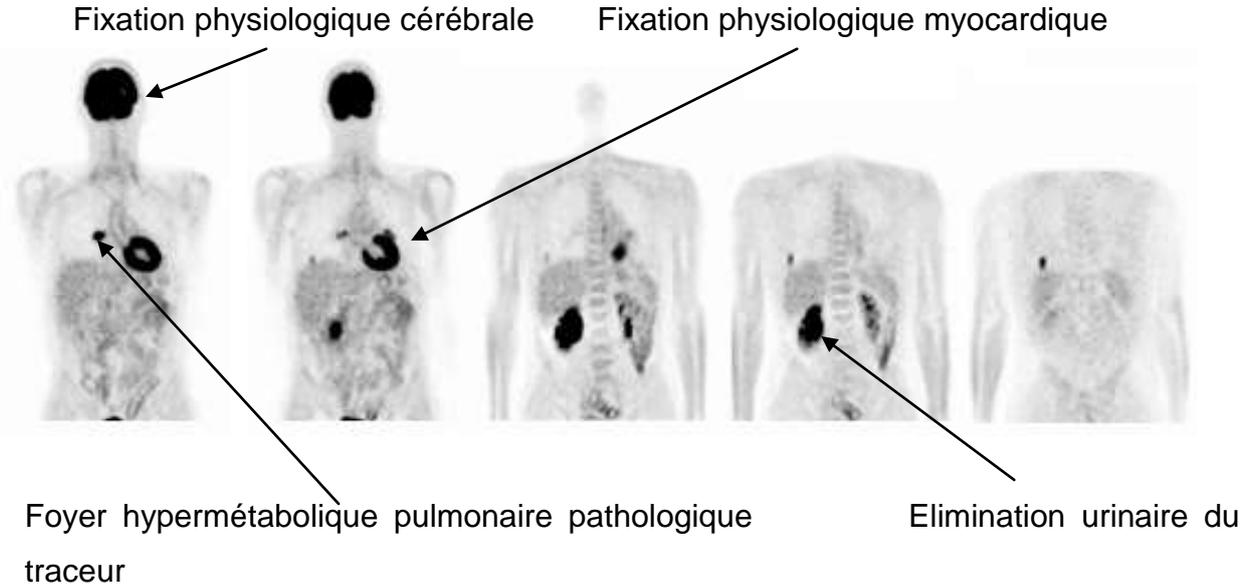
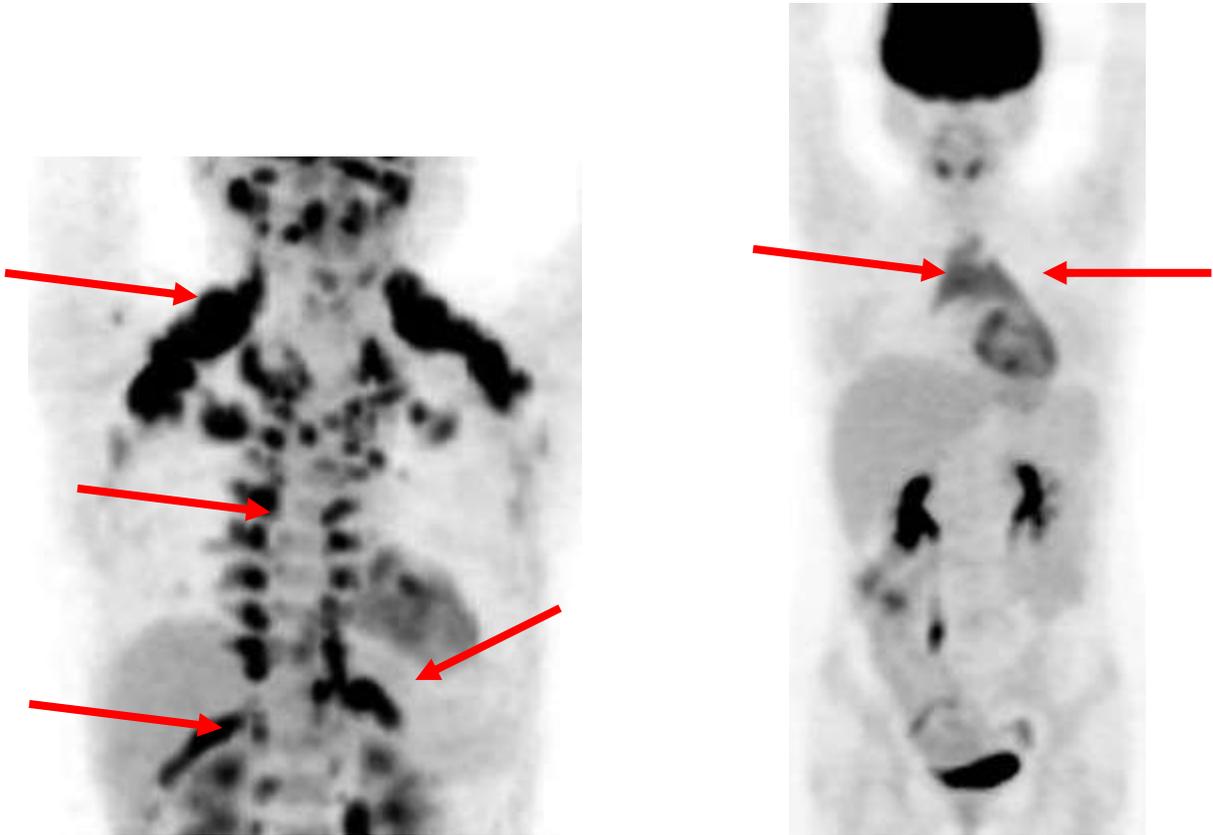


Figure 16 : Hypermétabolisme physiologique des graisses brunes et du thymus



2.3.d- Indications

En 2002, l'AMM attribuée au FDG a été modifiée avec la publication de nouvelles « Standard Options Recommendations » (SOR) élargissant largement les indications de l'examen en oncologie. Ainsi, le FDG est indiqué comme examen d'imagerie diagnostic permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée.

Les indications suivantes ont été plus particulièrement documentées :

- Diagnostic :
 - Caractérisation d'un nodule pulmonaire isolé, d'une masse pancréatique
 - Recherche d'un cancer d'origine inconnue.
- Stadification ;
 - Cancers des voies aérodigestives supérieures, cancer primitif du poumon
 - Cancer du sein localement avancé
 - Cancer de l'œsophage, du pancréas, colorectal
 - Lymphome malin
 - Mélanome, Breslow >1,5 mm ou présence de métastases ganglionnaires lors du diagnostic initial
- Suivi de la réponse thérapeutique :
 - Lymphome malin
 - Cancers des voies aérodigestives supérieures
- Détection en cas de suspicion de récurrence :
 - Gliome de grade de malignité élevé (III ou IV)
 - Cancers des voies aérodigestives supérieures, primitif du poumon
 - Cancer de la thyroïde (non médullaire)
 - Cancer du sein, de l'ovaire
 - Cancer du pancréas, colorectal
 - Lymphome malin
 - Mélanome

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.

PARTIE 3 : La TEP au FDG en oncologie pédiatrique

Dans les pays industrialisés, l'incidence annuelle des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans est estimée à 140 nouveaux cas par million et par an, soit environ 1500 nouveaux cas par an en France. Les cancers frappent ainsi un enfant sur 600 avant l'âge de 15 ans et constituent la deuxième cause de mortalité (environ 10% des décès) chez l'enfant de plus de 1 an, après les accidents [48].

3.1- Lymphomes

Les lymphomes hodgkinien et non-hodgkinien comptent pour 10 à 15% des néoplasies de l'enfant, avec un pic d'incidence entre 5 et 9 ans.

Dans le bilan initial de ces hémopathies, la TEP/TDM a démontré de meilleures performances que le BCI, notamment dans les atteintes extra-nodales et de la moelle osseuse. Chez l'adulte la sensibilité de la technique a permis l'identification de sites pathologiques et sains mal caractérisés par le BCI entraînant une modification du stade et des conséquences thérapeutiques [49,50]. En pédiatrie la TEP/TDM réalisée au bilan initial permettait une amélioration de la stadification dans 10 à 26% des cas selon les études [51-55]. En effet, une étude de Riad et al. [55] de 2010 sur 41 enfants atteints de lymphomes montrait une modification du stade dans 26% des cas, dont 12% d'up-staging et 14% de down-staging. Un des apports majeurs de la TEP/TDM est l'évaluation de l'atteinte osseuse (figure 17), elle permet en effet un meilleur guidage des biopsies ostéo-médullaires par l'identification de zones hypermétaboliques au sein de la moelle osseuse [56], et des études récentes chez l'adulte permettent même d'envisager de se passer de biopsie ostéo-médullaire au diagnostic [57].

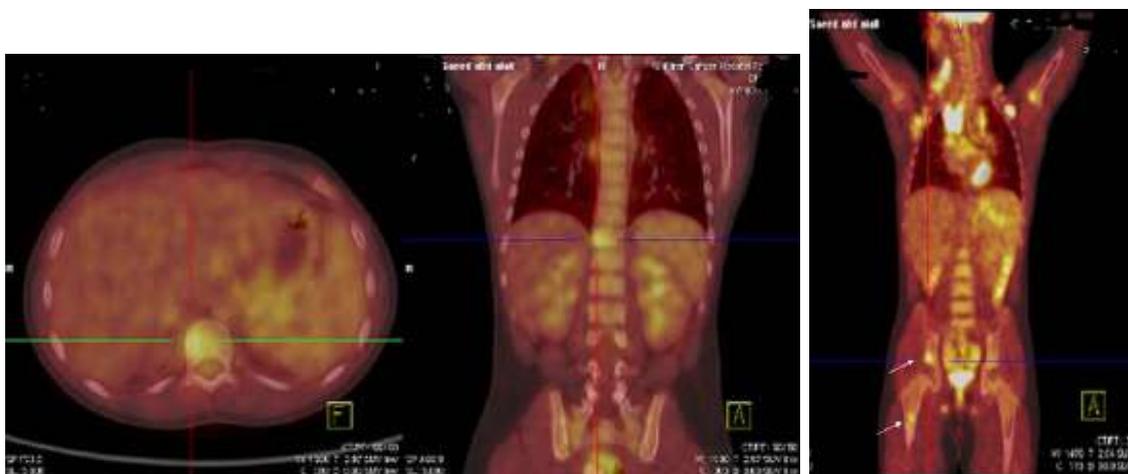
Dans l'évaluation de la maladie résiduelle en cours et après traitement la TEP/TDM a aussi prouvé une supériorité au BCI sur des études essentiellement effectuées chez l'adulte [55-60]. Gallamini et al [58] ont montré, sur une population de 88 adultes atteints de lymphome de Hodgkin, que la TEP/TDM réalisée après 2 cures de chimiothérapie était prédictive de la survie sans

évènement à 2 ans dans 95% des cas. Chez l'enfant l'étude de Riad et al. [55] montrait une VPP et VPN de 85,7% et 100% pour la TEP/TDM et 25% et 96% pour le BCI dans l'évaluation précoce (après 2 ou 3 cures de chimiothérapie) de la réponse thérapeutique ; les données après la fin du traitement et lors du suivi à long-terme étaient elles aussi en faveur de la TEP/TDM.

Plusieurs études montrent aussi l'intérêt de la TEP/TDM dans la définition des plans de radiothérapie dans le traitement des lymphomes, notamment hodgkiniens [61,62]. Ainsi, Pommier et al [62], retrouvaient sur une population de 61 patients atteints de maladie de Hodgkin ayant passé une TEP/TDM avant radiothérapie une modification du plan de radiothérapie dans 16 cas (13%) par ajustement de la dose totale (11 cas), du volume cible (5 cas), du nombre d'incidences (6 cas) et du nombre de séances (6 cas). De plus la radiothérapie avait été annulée suite à la TEP/TDM dans 6 cas (5%).

Cependant, si l'utilisation de la TEP/TDM est largement documentée dans le bilan initial, le bilan de fin de traitement et l'évaluation intermédiaire des lymphomes B de haut grade et les maladies de Hodgkin de l'adulte, des zones « d'ombre » et de disparité subsistent, notamment dans les critères d'interprétation à utiliser pour l'évaluation de la maladie résiduelle. Ces difficultés d'interprétation se rencontrent a fortiori aussi en pédiatrie où la maladie est plus rare. Pour cette catégorie de malades la TEP/TDM nécessite encore la réalisation d'études larges et prospectives avant d'être définitivement validée (cf essai EURONET sur la maladie de Hodgkin de l'enfant).

Figure 17 : Infiltration ostéo-médullaire vertébrale, fémorale et iliaque



3.2- Tumeurs du SNC

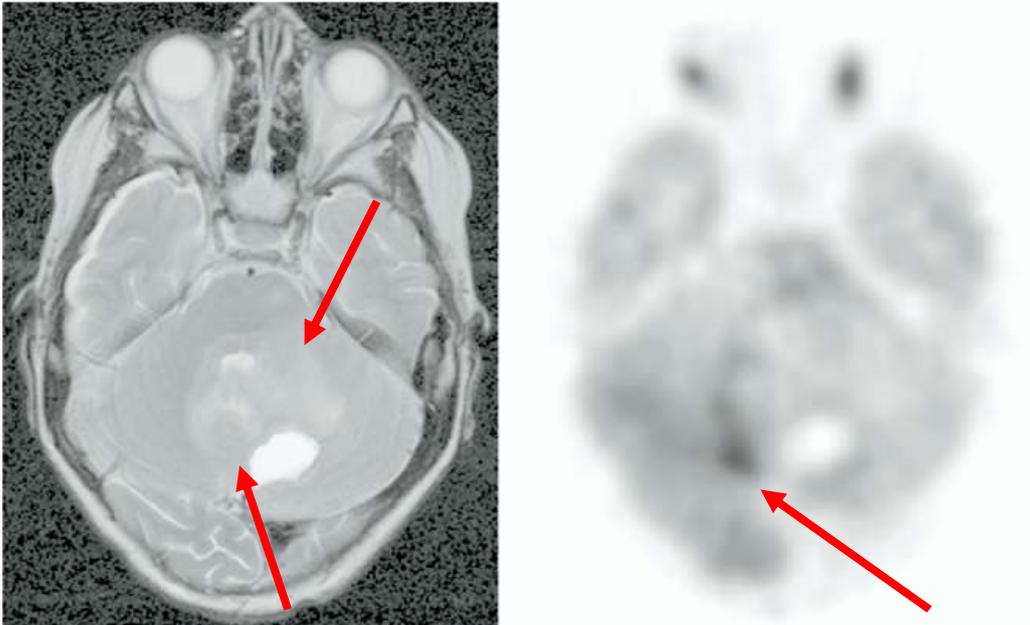
Les tumeurs du SNC sont les tumeurs solides les plus fréquemment rencontrées chez l'enfant. Il s'agit d'un groupe de maladies très hétérogène de caractérisation complexe et encore mal connu malgré des avancées considérables dues aux techniques d'imagerie (IRM). La plupart des types tumoraux présentent un risque d'extension local, alors que leur potentiel métastatique reste faible. Les tumeurs du SNC restent la première cause de mortalité par tumeur de l'enfant. De plus, les enjeux du traitement sont non seulement une amélioration du taux de guérison mais aussi une diminution de la morbidité consécutive d'une part à la tumeur et d'autre part aux traitements engagés. C'est dans cette optique que la TEP/TDM trouve sa place dans la prise en charge.

La TEP/TDM a été appliquée pour la gradation et le pronostic de ces tumeurs, afin de tenter de limiter le recours aux prélèvements histologiques à risque. Une captation lésionnelle intense de FDG oriente vers une tumeur de haut-grade, alors qu'une tumeur de bas grade ne présentera pas ou peu de différence de fixation par rapport au tissu cérébral sain [63,64]. Borgwardt L, et al [63] ont montré que l'évaluation semi-quantitative de la captation de FDG était corrélée de manière significative ($n=34$; $r=0.72$; $p=0.01$), au grade de malignité des tumeurs, dans une étude concernant 34 tumeurs de l'enfant dont 26 étaient classifiées histologiquement. Une des applications potentielle de ces constatations en pédiatrie est l'évaluation des tumeurs de bas grade, ou atteintes neurofibromateuses pour lesquelles une étude retrouve une bonne corrélation entre survie et captation de FDG : le risque de transformation agressive étant moins important en cas de faible fixation [65].

En limitant la zone de prélèvement ou d'exérèse dans les régions à risque fonctionnel important dans les tumeurs infiltratives mal définies de l'enfant, la combinaison des informations métaboliques de la TEP/TDM aux données anatomiques de l'IRM permet une diminution des conséquences fonctionnelles, une amélioration du rendement diagnostique des biopsies stéréotaxiques et de la qualité de résection chirurgicale [66,67].

Dans le suivi post-thérapeutique de ces tumeurs cérébrales, des études chez l'adulte comparant TEP/TDM et IRM ± TDM dans la distinction des remaniements post thérapeutiques et l'existence de maladie active ou récidivante étaient en faveur de la TEP/TDM (figure 18) [68,69].

Figure 18 : Comparaison entre IRM et TEP dans le suivi post-chirurgical d'un astrocytome cérébelleux.



3.3- Neuroblastomes

Les neuroblastomes sont les tumeurs solides extra-crâniennes les plus fréquentes de l'enfant. Elles représentent environ 9% des tumeurs infantiles en France. Il existe une atteinte métastatique dans près de 70% des cas au diagnostic, majoritairement au niveau osseux et ostéo-médullaire.

Le bilan d'extension initial et de suivi consiste en des explorations morphologiques (TDM et IRM), associées aux scintigraphies à la MIBG-I¹²³ (metaiodobenzylguanidine) et selon les équipes, à la scintigraphie osseuse aux biphosphonates (HMDP) marqués au ^{99m}Tc (SO). Si peu d'études se sont intéressées au rôle de la TEP/TDM dans cette pathologie, quelques une se sont attachées à comparer la TEP/TDM à la scintigraphie à la MIBG-I¹²³.

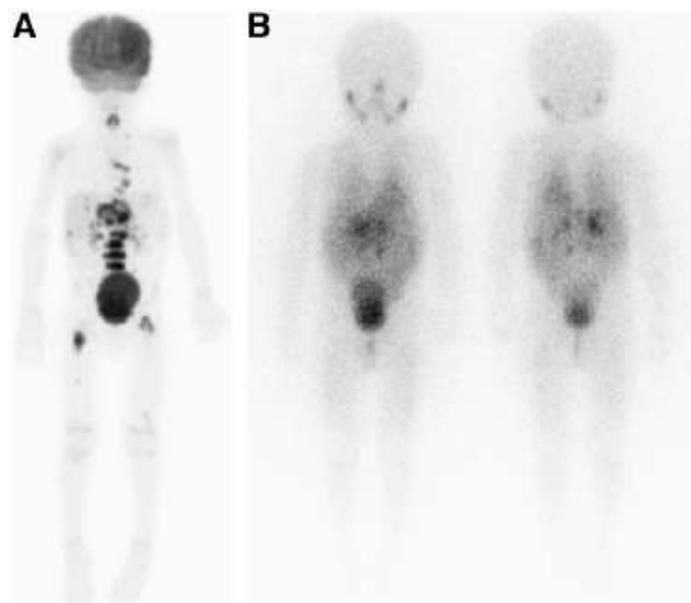
Shulkin et al. [70] ont analysé 20 paires d'examen TEP/TDM et MIBG chez 17 patients. Ils démontraient que même si la plupart des neuroblastomes

présentaient une accumulation de FDG, les performances restaient inférieures à la MIBG, car le rapport tumeur-bruit de fond était moins bon et que la distribution physiologique du FDG (thymus, moelle osseuse, vessie) était source d'erreurs d'interprétation. L'apport de la TEP/TDM restait cependant intéressant dans les tumeurs n'accumulant pas la MIBG.

Sharp et al. [71] ont comparé 113 paires de TEP/TDM et MIBG obtenues chez 60 patients au moment du diagnostic ou au cours du suivi. Ils montraient que la MIBG restait supérieure à la TEP/TDM en général, notamment par une meilleure détection des métastases ostéo-médullaires. Cependant, la TEP/TDM était plus performante dans les atteintes de stade 1 et 2, dans les tumeurs n'accumulant pas ou incomplètement la MIBG et dans l'évaluation de la maladie résiduelle avant consolidation en décelant des atteintes non visualisées par la MIBG (Fig 19).

Kushner et al. [72] ont revu 92 TEP/TDM réalisées dans le suivi post-thérapeutique de 51 enfants atteints de neuroblastomes en parallèle du bilan conventionnel. Ils concluaient que l'association de la TEP/TDM aux données de la BOM était suffisante à la surveillance de la maladie chez les enfants dont les tumeurs primitives étaient réséquées et atteintes intra-crâniennes absentes ou résolues.

Figure 19 : Comparaison des images de TEP (A) et MIBG (B) dans un neuroblastome de stade 4 avant greffe de moelle.



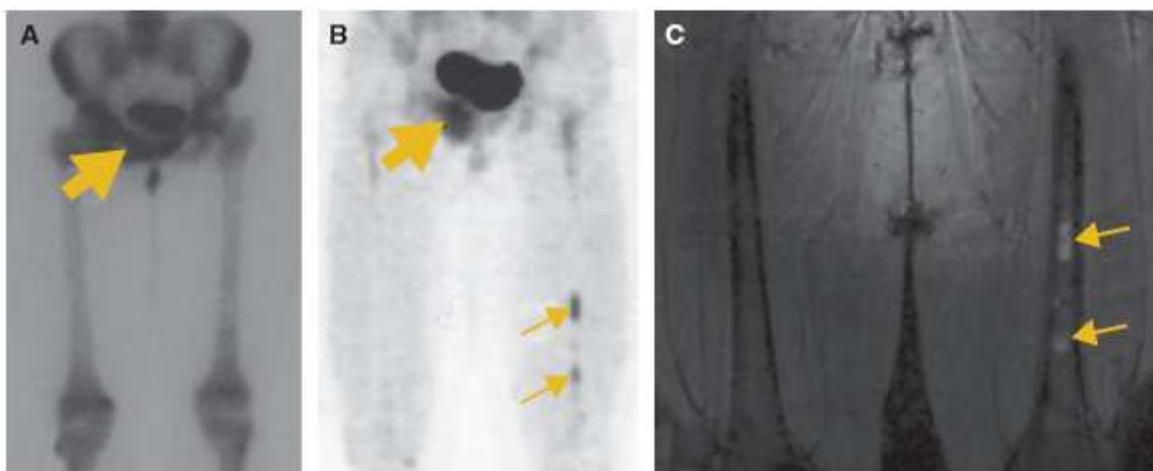
3.4- Tumeurs osseuses et mésenchymateuses malignes

Les tumeurs malignes osseuses représentent 5 à 10% et les TMM environ 6 % des tumeurs malignes de l'enfant. Les 2 principaux types de tumeur osseuse maligne de l'enfant sont l'ostéosarcome et la tumeur d'Ewing qui, à eux seuls, constituent environ 90% de l'ensemble des tumeurs osseuses malignes pédiatriques. Le potentiel métastatique est plus important pour les sarcomes d'Ewing (20-30% des cas) que pour les ostéosarcomes (10% des cas). Les TMM sont dominées par le RMS qui compte pour 60 à 70% des cas, les autres types tumoraux étant des sarcomes de type adulte.

Le BCI consiste en des explorations morphologiques (TDM et IRM), associées à la SO. Plusieurs études chez l'adulte et l'enfant ont mis en évidence un intérêt de la TEP/TDM à la fois au bilan initial et pour le suivi de ces tumeurs.

Dans le bilan d'extension initial, la TEP/TDM semble plus performante que la SO pour la détection des localisations osseuses à distance dans les tumeurs d'Ewing (figure 20) alors que la SO reste l'examen de choix dans l'extension des ostéosarcomes [73,74]. Ainsi, Gyorke T et al. [74] montrait, sur une population de 23 enfants atteints de sarcomes d'Ewing, que la TEP/TDM décelait 67 sur 68 métastases osseuses alors que la SO n'en identifiait que 8. En ce qui concerne les localisations ganglionnaires plusieurs études retrouvent une performance supérieure de la TEP/TDM par rapport au BCI [75-76]. Dans les TMM, McCarville[75] décrit un intérêt de la TEP/TDM dans l'identification et la localisation de sites métastatiques des sarcomes de l'enfant, non visualisés sur le BCI et Tateishi [95] rapporte, sur une population de 35 RMS, une amélioration significative de l'exactitude du staging initial global (54% pour le BCI versus 86% pour la TEP/TDM), des statuts ganglionnaire (89% versus 97%) et métastatique (57% versus 89%).

Figure 20 : Sarcome d'Ewing de l'os pubien droit chez une fille de 16 ans.



A : SO, Hyperfixation isolée de l'os pubien D

B : TEP/TDM, Hypermétabolisme pubien D et Diaphysaire fémoral G

C : IRM, Confirmation de l'atteinte métastatique fémorale G

De plus, certains auteurs ont cherchés à mettre en évidence un lien entre intensité de captation de FDG et grade tumoral dans ces types tumoraux. En ce qui concerne les tumeurs pédiatriques, une étude publiée en 2002 par Franzius et al.[77] sur 21 patients mettaient en évidence un lien significatif entre la captation de FDG au diagnostic et la survie dans les ostéosarcomes de haut grade, avec une survie moindre des enfants dont les tumeurs fixaient le FDG de façon intense au moment du diagnostic. En revanche, Hawkins et al.[78] ne retrouvaient pas de relation significative entre la survie sans évènement à 4 ans et la SUV au diagnostic sur une série de 33 patients atteints de sarcomes d'Ewing. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué le caractère pronostique de la SUV dans les TMM.

Dans l'évaluation en fin de chimiothérapie de ces tumeurs plusieurs auteurs ont prouvés la supériorité de la TEP/TDM sur le BCI et les critères RECIST [79-82]. Ainsi, Denecke et al.[79] en 2010 retrouvaient, sur 27 enfants atteints de sarcomes osseux, le caractère discriminant d'une diminution de la SUV après chimiothérapie néoadjuvante alors que la réduction du volume tumoral, n'étaient pas significativement liés à la réponse histopathologique. Dans le cadre des TMM, Evilevitch et al.[98] mettaient en évidence, sur 42 patients atteints de sarcomes des tissus mous de haut grade, un différence significative de réduction de SUV entre les répondeurs et non-répondeurs.

3.5- Autres Tumeurs

Les autres tumeurs pédiatriques n'ont fait l'objet que de peu d'études quant à l'éventuel apport de la TEP/TDM, pour plusieurs raisons :

- La faible incidence de certains types tumoraux (hépatoblastomes, carcinomes)
- Les limites de la TEP/TDM, inadaptée dans certains types tumoraux :
 - les fixations physiologiques du FDG limitent l'intérêt dans l'exploration des tumeurs rénales telles que le néphroblastome
 - la résolution des caméras empêche une analyse fine des rétinoblastomes.
 - la faible affinité pour le FDG des hépatocarcinomes.

La TEP/TDM a donc pris une place importante dans le diagnostic et le suivi des tumeurs de l'enfant. Par les informations qu'elle apporte quant à l'agressivité, l'extension de la maladie, sa réponse au traitement elle permet souvent un affinement du pronostic et une meilleure stratégie thérapeutique.

Cependant, il est important de rappeler que les enfants victimes de ces pathologies sont exposés de manière répétée aux rayonnements ionisants pour des raisons diagnostiques et thérapeutiques. L'ajout d'un nouvel examen irradiant tel que la TEP/TDM dans les protocoles thérapeutiques nécessite donc une évaluation des doses reçues attribuables au BCI et aux rayonnement supplémentaires apportés par la TEP/TDM, ainsi que les conséquences potentielles de ces irradiations itératives à visée diagnostique pour les jeunes malades.

PARTIE 4 : IMAGERIE ET IRRADIATION

4.1- Effets biologiques des rayonnements ionisants

Les effets biologiques des rayonnements ionisants résultent d'évènements physiques (ionisation, excitation) entraînant par différents mécanismes des lésions de l'ADN. Ces lésions ont des conséquences sur les cellules et tissus.

Ces conséquences varient en fonction de plusieurs paramètres :

- Rayonnements : type de rayonnement, dose, modalité d'exposition.
- Organisme : type cellulaire et tissulaires. Ainsi, les plus jeunes, moins différenciés et à forte activité mitotique sont les plus sensibles.

On distingue 2 types d'effets sur l'organisme découlant des lésions de l'ADN :

- Obligatoires :
 - liés à la mort cellulaire, ils apparaissent de manière systématique après destruction d'un nombre « suffisant » de cellules.
 - Ces effets sont caractéristiques et de gravité proportionnelle à la dose reçue.
 - Ils apparaissent pour des doses élevées, non rencontrées dans l'imagerie médicale diagnostique.
- Aléatoires :
 - liés à une réparation fautive de l'ADN conduisant à une cellule anormale viable, potentiellement source d'effets somatiques retardés (cancérogénèse) ou génétiques (pathologie congénitales).
 - Ces effets ne sont pas caractéristiques et leur gravité n'est pas liée à la dose reçue, mais leur fréquence d'apparition est, elle, proportionnelle à la dose.
 - Il n'y a pas de seuil toxique identifié, ainsi les doses induites par l'imagerie médicale diagnostique peuvent en être responsable.

4.2- Dosimétrie

Les techniques d'imagerie médicales utilisent de différentes manières (transmission, émission) des rayonnements de différents types (rayons X, photons γ). Afin de comparer les doses reçues par le patient lors des examens, on utilise un système d'unité commun censé fournir une mesure physique corrélée aux effets réels ou potentiels des rayonnements ionisants.

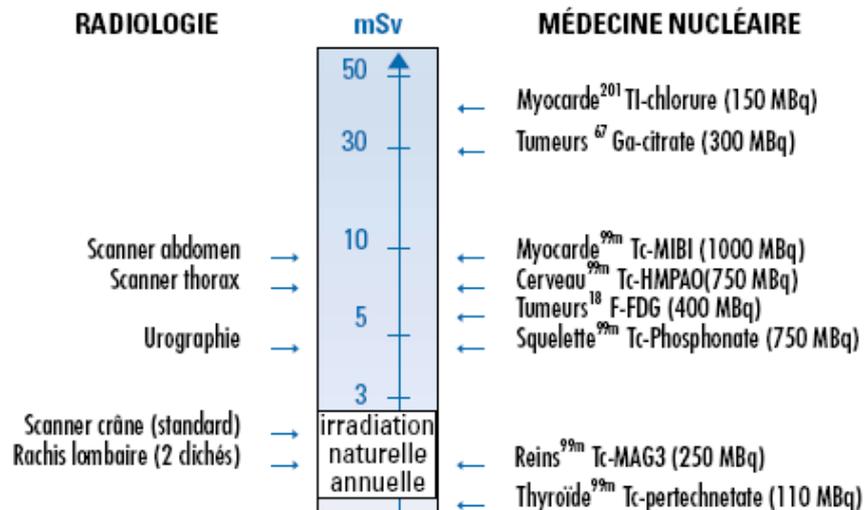
- Dose absorbée :
 - Les rayonnements ionisants sont absorbés dans la matière où ils perdent de l'énergie. L'effet d'un rayonnement en un point dépend très directement de l'énergie localement absorbée, c'est à dire de la dose absorbée.
 - L'unité de dose absorbée est le gray (Gy) qui représente une dose absorbée de 1 joule par kilogramme ($J.kg^{-1}$).
- Dose équivalente :
 - Cette grandeur permet de tenir compte des différences d'efficacité biologique relative des divers types de rayonnement dans le déclenchement d'effets aléatoires chez l'homme par attribution d'un facteur de pondération à chaque type de rayonnement.
 - L'unité de dose équivalente est le sievert (Sv), et correspond à une dose de 1 gray et au rayonnement de référence (photon).
- Dose efficace :
 - Elle permet de quantifier et comparer aux normes établies pour une irradiation globale une irradiation partielle ou hétérogène, intéressant plusieurs organes, par attribution d'un facteur de pondération à chaque organe.
 - L'unité de dose efficace est le sievert (Sv).

Ces grandeurs fournissent une base pour l'estimation de la probabilité d'apparition des effets aléatoires uniquement pour les doses absorbées se trouvant bien en dessous des seuils pour les effets obligatoires.

C'est sur ces grandeurs et principalement la dose efficace que se fondent la plupart des études dosimétriques conduites en imagerie médicale (figure 21).

Ainsi, Chawla et al. [83] retrouvait, après analyse de 248 TEP/TDM réalisée sur 78 enfants, une dose efficace moyenne de 24,8 mSv (de 6,2 à 60,7 mSv). La majeure partie était délivrée lors de l'acquisition TDM, avec une dose efficace moyenne de 20,3 mSv (2,7 à 54,2 mSv) le FDG étant responsable d'une dose moyenne de 4.6 mSv (0,4 à 7,7).

Figure 21 : Dose efficace moyenne par type d'examen



4.3- Imagerie et risques

Le nombre d'examens d'imagerie médicale a connu une croissance importante au cours des dernières décennies. Cette croissance a été encore plus importante chez les enfants, ainsi en 1989, environ 4% de toutes les TDM concernaient des enfants et cette part n'a cessé d'augmenter, pour atteindre environ 10% en 2002 aux USA [84]. Dans les stratégies thérapeutiques oncologiques chez l'enfant comme chez l'adulte, l'imagerie a pris une importance capitale. Ainsi, la plupart des protocoles oncologiques incluent des bilans d'imagerie au diagnostic, au cours du traitement, en fin de traitement et pendant la surveillance auxquels s'ajoutent ceux éventuellement réalisés hors protocole et/ou au cours des complications de la maladie et du traitement. Une étude de Chong et al. [85] en 2010 montrait que la dose cumulée moyenne des enfants atteints de cancers était de 61mSv, avec une exposition plus importante pour les enfants porteurs de lymphomes (191 mSv).

Les effets obligatoires des rayonnements ionisants n'apparaissent pas en dessous d'une dose de 150 mSv délivrée en une exposition, ce qui reste très

supérieur aux doses reçues lors d'un examen d'imagerie (figure 19) . Cependant une augmentation du risque de cancers radio-induits (effets aléatoires) a été observée pour des doses faibles, inférieures à 60 mSv. De nombreuses constatations montrent que les enfants sont plus sensibles que les adultes aux rayonnements ionisants. Par extrapolation des données issues des survivants aux accidents nucléaires le risque pour les enfants de développer un cancer radio-induit est estimé jusqu'à dix fois supérieur à celui des adultes [86, 88].

Le grand nombre d'examens et l'augmentation de la dose efficace reçue, a poussé bon nombre d'équipes à s'intéresser aux conséquences en termes de cancer radio-induits. Ainsi, en 2004, Berrington et al. [89] mettaient en évidence que 0,6% du risque cumulé de cancer avant 75 ans étaient imputables aux examens d'imagerie médicale en Angleterre et entre 0,6% et 3% dans 13 autres pays. De même, Sodickson et al. [90] estimaient, en 2009 sur une cohorte de 31462 patients ayant passé au moins une TDM, que cet examen était responsable de 0,7% des cancers et 1% de la mortalité par cancer, principalement du fait de la répétition des examens dans une part de la population.

Ces données montrent la réalité du risque posé par la multiplication des examens irradiants, mais ne traduisent pas la grande variabilité qui existe entre les différents types d'examens et les populations exposées. Une publication de Smith et al. [91] en 2009 montrait en effet que le risque de développer un cancer radio-induit était de 1/270 après un coro-scanner et 1/8100 après un scanner cérébral. De même, ils estimaient que les risques étaient doublés pour les jeunes patients (<20ans) et divisé par 2 pour les plus de 60 ans. Brenner et al. [92] montraient en 2001 que le risque de mortalité par cancer attribuable aux radiations était de 0.18% après une TDM abdominale chez un enfant de moins de 1 an, presque 10 fois plus que pour un adulte.

Devant ces chiffres un peu alarmiste et afin de mieux cerner la place de la TEP/TDM dans la prise en charge des RMS nous avons souhaiter évaluer la dose efficace reçue par les enfants traités et suivis au CHU de Nantes pour cette pathologie et celle résultant de l'ajout d'une TEP/TDM au bilan initial et en cours de chimiothérapie.

PARTIE 5 : ETUDE CLINIQUE

5.1- Objectifs de l'étude

Le RMS présente un risque élevé de rechute locale, d'extension ganglionnaire locorégionale et un risque plus limité de diffusion métastatique. Les taux de survies sans progression ont été considérablement améliorés mais les lésions non ou insuffisamment traitées restent associées à un mauvais pronostic et un taux élevé de récurrences.

De multiples études ont montré que la TEP/TDM apportait de pertinentes informations en terme de caractérisation, d'extension locorégionale et à distance de nombreux types tumoraux. Cette modalité d'imagerie a par ailleurs prouvé ces dernières années son impact dans l'évaluation de la réponse thérapeutique, notamment dans le cadre des tumeurs et hémopathies de l'adulte et de l'enfant. Peu d'études portaient sur les tumeurs mésenchymateuses malignes et la place de la TEP/TDM dans les RMS de l'enfant reste encore confuse.

De plus, les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques actuelles en oncologie entraînent une exposition importante aux rayonnements ionisants. Dans le cadre des tumeurs pédiatriques notamment, ces irradiations répétées sont potentiellement à risque de complications. L'irradiation globale, celle engendrée par l'ajout de la TEP/TDM à de nombreux protocoles thérapeutiques et leurs potentielles conséquences n'ont été évaluée que dans un faible nombre d'études.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer rétrospectivement et en comparaison au BCI, l'impact de la TEP/TDM au FDG dans le bilan initial, l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie et l'irradiation globale des patients au cours de la prise en charge des RMS de l'enfant **au CHU de NANTES.**

5.2- Matériel et méthode

5.2.a- Critères inclusion

Tous les enfants porteurs d'un RMS histologiquement prouvé et traités au Centre Hospitalier universitaire de Nantes entre 2003 et 2009 ont été inclus.

Les malades étaient pris en charge selon les protocoles de traitement des tumeurs mésoenchymateuse malignes (MMT) de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) et de l'EpSSG (European pediatric Soft Tissue Sarcoma Group) :

- Chimiothérapie de 9 cures de type ifosfamine-vincristine-actinomycineD (IVA). Evaluation de la réponse thérapeutique par imagerie morphologique après 3 cures oriente soit vers la poursuite des cures d'IVA, soit vers une chimiothérapie de seconde ligne par adriamycine-carboplatine.
- Traitement local par chirurgie et/ou radiothérapie discuté après 4 cures de chimiothérapie.
- Chimiothérapie d'entretien par vincristine discutée en fonction de la réponse, dans le cadre de protocoles.

5.2.b- Bilan conventionnel

Chaque enfant bénéficiait au diagnostic du BCI de référence validé par la société internationale d'oncologie pédiatrique associant un examen clinique, une biopsie ostéo-médullaire, une IRM du site tumoral initial et des territoires locorégionaux de drainage lymphatique, un TDM thoraco-abdomino-pelvien et une SO.

L'appréciation de la réponse au traitement se faisait sur les données du BCI notamment de l'IRM +/- du TDM thoraco-abdomino-pelvien selon l'existence ou non de métastase. Les fréquences d'évaluation se faisaient selon le modèle suivant : évaluation après 3 cures de chimiothérapie, après 6 cures, après 9 cures puis au décours du traitement locorégional (après chirurgie ou radiothérapie selon les localisations tumorales initiales).

Ces examens étaient interprétés selon les critères de RECIST [93] définissant ainsi :

- la réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions cibles,
- la réponse partielle (RP) : diminution de 30% des lésions cibles,
- la maladie stable (MS)
- la progression de la maladie (PMA): une augmentation de 20% de la somme des diamètres des lésions cibles ou apparition de nouvelles lésions.

5.2.c- Tomographie par émission de positons

Les TEP/TDM au 18 FDG étaient enregistrées sur une caméra Discovery LS PET/TDM imaging system (GE medical system) ou mCT Biograph (Siemens) 60 à 80 min après l'injection intra-veineuse de 3-7 MBq/kg de ¹⁸FDG. Les enfants étaient à jeun au moins 4h avant l'injection du FDG et la glycémie capillaire était prélevée avant l'injection du radio-traceurs. Les enfants n'étaient pas prémédiqués. Les images étaient reconstruites selon l'algorithme de reconstruction itérative OSEM (ordered-subset expectation maximization) avec et sans correction d'atténuation. Toutes les images enregistrées étaient interprétées par 2 médecins nucléaires dont un référent en oncologie pédiatrique, avec connaissance du dossier clinique et des résultats du bilan conventionnel.

Chaque enfant bénéficiait d'une TEP/TDM lors du bilan initial ainsi que pour certains d'entre eux de TEP/TDM dans le suivi thérapeutique notamment après 3 cures de chimiothérapie.

- Critères d'interprétation lors du bilan initial :

Lors du bilan d'extension, la TEP/TDM était effectuée, avant toute chimiothérapie et dans la mesure du possible avant exérèse chirurgicale. Une TEP/TDM était considérée comme positive si elle visualisait un ou plusieurs foyers hypermétaboliques suspects d'être en rapport avec le sarcome connu, et se projetant en dehors des zones de fixation physiologique du FDG. Une TEP/TDM était considérée comme négative s'il n'y avait aucun site de fixation pathologique du FDG.

Une analyse semi-quantitative était effectuée pour chaque TEP/TDM. Une région d'intérêt (ROI) était placée manuellement sur le site tumoral initial +/- sur les foyers métastatiques associés. La SUV max de ce(s) foyer(s) était calculée à partir des données de l'activité mesurée, de la dose injectée corrigée de la décroissance et du poids du patient.

- Critères d'évaluation de la réponse thérapeutique :

La TEP/TDM était effectuée au moins 3 semaines après la fin de la dernière cure de chimiothérapie. La réponse métabolique était évaluée en :

- Réponse complète métabolique (RCM) : disparition de tous les foyers pathologiques décrits sur l'examen initial
- Réponse partielle métabolique (RPM) : persistance d'un ou plusieurs foyers pathologiques mais d'intensité de fixation et/ou d'étendue moindre que sur le bilan initial.
- Maladie stable (MS) : Absence de modification significative des images par rapport au bilan initial
- Progression métabolique de la maladie (PrM) : Augmentation en intensité de fixation et/ou en étendue des foyers pathologiques décrits sur l'examen initial et/ou apparition de nouveaux foyers suspects d'être en rapport avec le sarcome connu.

5.2.d- Vérification des données

Afin de définir un Gold Standard ou Standard de référence (SOR), les résultats du BCI et ceux de la TEP/TDM au 18 FDG étaient discutés en réunion de concertation multidisciplinaire, regroupant les médecins référents de chaque discipline médicale concernée (onco-pédiatre, radiologue, médecin nucléaire). Pour des raisons éthiques et pratiques, toutes les lésions décrites comme suspects ne pouvaient être faire l'objet d'un prélèvement biopsique. Ainsi, quand la confirmation histologique ne pouvait être obtenue, le caractère pathologique ou non d'une lésion résultait d'une analyse exhaustive de l'ensemble des données disponibles lors du bilan initial et lors des examens de suivi.

En pratique, si la TEP/TDM définissait des foyers suspects non visualisés par le BCI faisaient l'objet afin de confirmer ou infirmer leur caractère suspect :

- soit d'un prélèvement à visée histologique en cas de lésion accessible
- soit de données d'imagerie complémentaires (IRM, TDM ou échographie)
- soit d'une surveillance régulière (follow-up).

A noter que les données obtenues par ces examens d'imagerie complémentaires au BC étaient incluses dans les données de référence mais n'étaient pas prise en considération dans notre étude pour évaluer les performances du BCI.

5.2.e- Dosimétrie

La dose effective de chaque TDM (diagnostique et couplée à la TEP) a été estimée en utilisant le produit dose longueur (PDL) recueilli à l'acquisition des images pour chaque examen. Ce paramètre de dose absorbée a ensuite été converti en dose efficace globale par multiplication par les facteurs déterminés par Huda [103], adaptés aux régions anatomiques explorées. Cette méthode permet une estimation de la dose efficace pour un adulte standard, nous avons donc ajusté les valeurs en se basant sur les tables édités par Kursheed et al [94] pour des enfants de 1, 5, 10 et 15 ans, interpolées pour chaque âge.

Le facteur de conversion dose injectée-dose efficace (mSv/MBq) de chaque TEP et SO a été estimé par le logiciel OLINDA en utilisant les données biocinétiques des radiopharmaceutiques (basées sur les travaux de Hays [101] pour le ^{18}F -FDG et de l'ICRP-53 [102] pour le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP) et les fantômes d'enfants nouveau-né, de 1 ans, 5 ans, 10 ans, 15 ans et adultes. Ces facteurs ont été interpolés en fonction des différents âges et multipliés aux activités de ^{18}F -FDG et $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP injectées à chaque examen pour obtenir la dose efficace.

5.2.f- Statistiques

Compte tenu du petit échantillon de population, le BCI et la TEP/TDM au FDG ont été comparés en utilisant les données de sensibilité (Se), Spécificité (Sp), Valeur prédictives positives (VPP), Valeur prédictive négative (VPN). Cette comparaison a été faite à 3 niveaux, par patients : pour le bilan de la tumeur primitive, pour le bilan des localisations ganglionnaires et pour le bilan d'extension métastatique. Les valeurs de SUVmax selon les types histologiques de tumeurs ont été comparées en utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney.

5.3- Résultats

5.3.a- Population

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 6. Dix-huit enfants, 13 garçons (72%) et 5 filles (28%) ont été inclus dans cette étude. L'âge médian au diagnostic était de 7 ans et 10 mois (de 9 mois à 17 ans et 9 mois). La répartition par type histologique des tumeurs était la suivante : 7 tumeurs de type alvéolaire, 10 tumeurs de type embryonnaire et 1 tumeur de type botyroïde.

La durée médiane de suivi des enfants était de 5 ans (de 14 mois à 7 ans et 2 mois).

Tableau 6 : Résumé de la population

	Sexe	Age au diagnostic (mois)	Localisation initiale*	Histologie	Durée (mois)	Suivi Evolution**
1	M	86	Cuisse	Alvéolaire	71	RC
2	M	119	Pied	Alvéolaire	73	RC
3	M	54	Bras	Alvéolaire	61	RC
4	M	57	Orbite (PM)	Embryonnaire	60	RC
5	M	31	Palais	Embryonnaire	61	RC
6	M	104	Pharynx (PM)	Embryonnaire	60	RC
7	F	172	Pelvis (VP)	Alvéolaire	62	RC
8	M	9	Fesse	Embryonnaire	65	RC
9	F	15	Orbite	Alvéolaire	57	RC
10	M	102	Orbite (PM)	Embryonnaire	51	RC
11	F	88	Sphénoïde (PM)	Embryonnaire	30	RC
12	M	115	Temporal (PM)	Alvéolaire	17	RC
13	F	214	Masseter	Embryonnaire	47	RL
14	F	178	Nez (PM)	Alvéolaire	18	RC
15	M	30	Pelvis (VP)	Botyroïde	14	RC
16	M	171	Orbite	Embryonnaire	32	RC
17	M	160	Médiastin	Embryonnaire	86	RC
18	M	27	Pelvis	Alvéolaire	0	

Les valeurs entre parenthèses sont des pourcentages

*PM = Paraméningée ; VP = Vésico-prostatique

**RC = Rémission Complète ; RL = Récidive Locale

5.3.b- Tumeurs primitives

Les tumeurs primitives étaient localisées aux extrémités (n=4), au tronc (n=5), dans la région tête et cou (n=9). 72% des enfants inclus (12/18) avaient des atteintes tumorales primitives considérées comme défavorables en terme de pronostic de par leur localisation ou extension loco-régionale extra-ganglionnaire : 4 tumeurs des extrémités, 6 tumeurs tête et cou de par leur extension neuro-méningées et 2 localisations vésicales.

Parmi les 18 enfants inclus, 2 ont été exclus de cette partie de notre analyse :

- l'un car la tumeur primitive n'avait jamais été clairement identifiée au sein d'un nombre important de métastases au diagnostic
- l'autre car l'exérèse chirurgicale de la tumeur initiale avait été effectuée au vu d'une biopsie ne retrouvant pas de critères de malignité. Cette tumeur s'était avérée être un RMS sur l'analyse histologique définitive.

A partir des données des 16 autres patients, la sensibilité du BCI était de 100%, quand celle de la TEP/TDM était de 93%.

Tableau 7 : Sensibilité des BCI et TEP/TDM dans l'identification de la tumeur initiale

	Localisation initiale			Générale
	Tête/cou (n=9)	Thorax/abdo (n=5)	Extrémités (n=4)	
BC	9(100)	5(100)	4(100)	16(100)
TEP/TDM	9(100)	4(80)	4(100)	15(94)

valeurs entre parenthèses = sensibilité

La valeur médiane des SUV max des tumeurs primitives était de 5,6+/-3,63 (de 2,7 à 15,4). Il n'y avait pas de différence significative (p=0.282) de SUV max entre les tumeurs de type histologique alvéolaire (médiane SUVmax =7,21) et les tumeurs de type embryonnaire (médiane SUVmax =4,9).

5.3.c- Extension ganglionnaire

14 localisations ganglionnaires ont été observées chez 6/18 patients, 3 étant prouvées histologiquement.

A partir d'une analyse des données par patient, 6 patients avaient une extension ganglionnaire de la maladie avec des valeurs respectives de Se, Sp, VPP et VPN de 83%, 92%, 83%, 92% pour le BC et de 100% pour la TEP/TDM (tableau 8).

L'analyse conjointe des 2 modalités d'imagerie (BCI + TEP/TDM) ne modifiait pas les données de la TEP/TDM seule.

Tableau 8 : Valeur diagnostique du BCI, de la TEP/TDM et de l'analyse conjointe dans le bilan ganglionnaire

	Nb de Vrai Positifs	Nb de Faux Négatifs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
BC	5	1	83	92	83	92
TEP/TDM	6	0	100	100	100	100
AC	6	0	100	100	100	100

5.3.d- Extension métastatique

2 patients étaient porteurs de métastases osseuses au diagnostic.

L'analyse par patients donnait à la TEP/TDM des valeurs de Se, Sp, VPP et VPN respectivement de 100, 87, 50 et 100%. Le BCI avait une sensibilité évaluée à 50%, une Sp à 87%, une VPP de 33% et une VPN de 93% (tableau 9).

Tableau 9 : Valeur diagnostique du BCI, de la TEP/TDM et de l'analyse conjointe dans le bilan métastatique

	Nb. de Vrais Positifs	Nb. de Faux Négatifs	Nb. de Faux Positifs	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN(%)
BC	1	1	2	50	86,67	33	93
TEP/TDM	2	0	2	100	86,67	50	100
AC	2	0	1	100	93,3	67	100

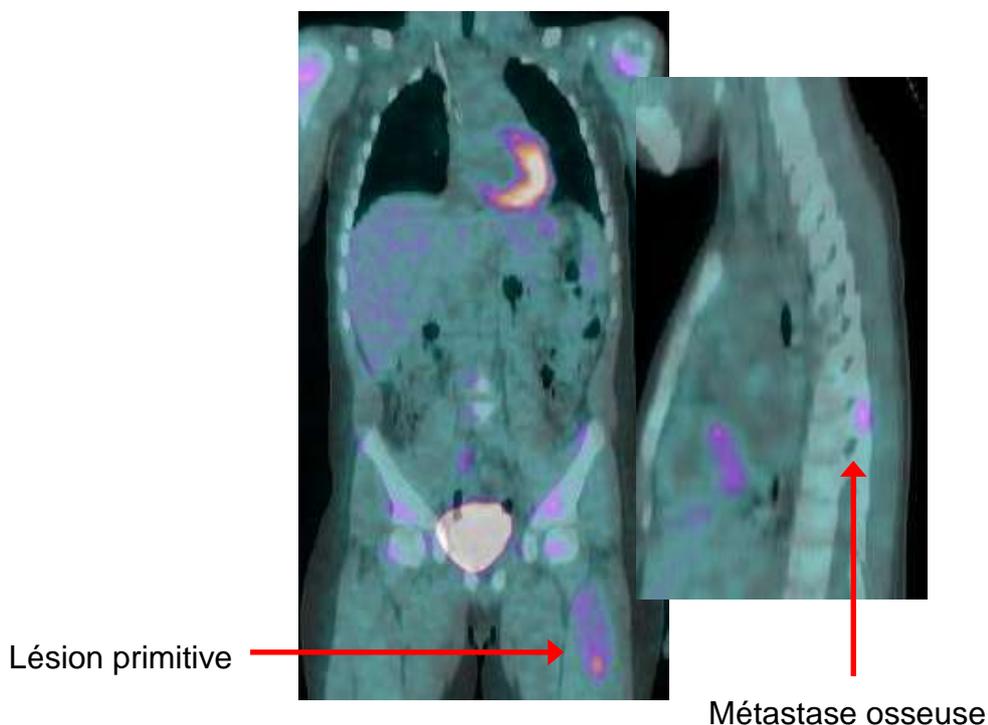
La TEP/TDM identifiait correctement les 2 patients porteurs de métastases osseuses alors que le BCI ne visualisait pas la métastase osseuse vertébrale (figure 22) chez l'un d'entre eux (Se 50%).

Le BCI comme la TEP/TDM retrouvaient 3 lésions faussement positives :

- une lésion osseuse : IRM et scintigraphies osseuses positives mais TEP/TDM et biopsie négatives
- une lésion des parties molles à proximité du site tumoral initial : TEP/TDM positive mais IRM et biopsie négative
- une lésion pulmonaire : TDM et TEP/TDM positive mais étiologie infectieuse retenue

L'analyse conjointe des 2 modalités d'imagerie (BCI + TEP/TDM) permettait d'obtenir une Se de 100%, une Sp de 93%, une VPP de 67% et une VPN de 100% pour le bilan d'extension métastatique.

Figure 22 : Métastase osseuse (T8) d'une tumeur primitive de la cuisse droite.



5.3.e- Modification thérapeutique

Les résultats de la TEP/TDM modifiaient la prise en charge thérapeutique pour 2 patients sur 18 (2/18) soit 11% des cas. Dans les 2 cas, seul le traitement local était modifié avec d'une part adjonction d'un champ de radiothérapie complémentaire sur une localisation osseuse vertébrale visualisée par la TEP/TDM (patient N°1) et d'autre part, l'élargissement du champ de radiothérapie en incluant des masses ganglionnaires médiastinales ignorées par le BCI (patient N°17).

5.3.f- Evaluation de la réponse thérapeutique

12/18 patients (soit 66%) avaient bénéficié d'une TEP/TDM, en complément du BCI, dans le cadre du suivi thérapeutique pour évaluer précocement la réponse à la chimiothérapie après 3 cures.

Tableau 10 : Résultats croisés de l'évaluation à 3 cures par BCI et TEP/TDM

		BC			Total
		RC	RP	MS	
TEP/TDM	RCM	1	7		8
	RPM		2	1	3
	MS			1	1
	Total	1	9	2	12

Les résultats sont résumés dans le tableau n°8. Seul un patient était en réponse complète selon le BCI et la TEP/TDM. Parmi les 9 répondeurs partiels du BC, la TEP/TDM retrouvait 7 répondeurs complets et 2 répondeurs partiels (figure 23-24). Parmi les 2 patients considérés comme stables par le BCI, l'un était répondeur partiel selon la TEP/TDM et l'autre était stable. La TEP/TDM retrouvait 11/12 soit 92% de réponses objectives versus 10/12 soit 83% pour le BCI avec un taux de RC de 66% (8/12) pour la TEP/TDM versus 8% (1/12) pour le BCI.

Figure 23 : Evolution comparative d'une tumeur du pied droit, avec atteinte ganglionnaire à distance.

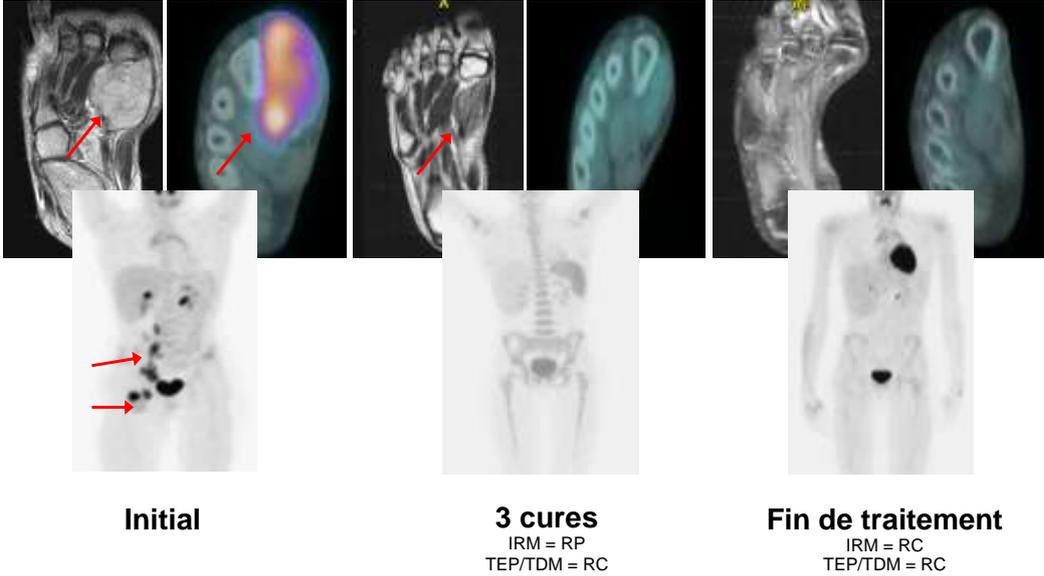
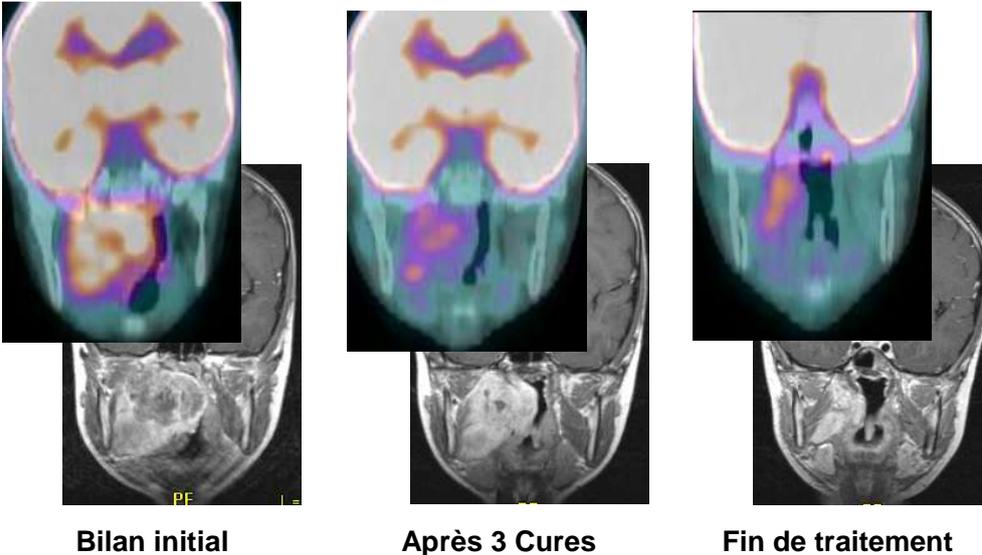


Figure 24 : Evolution comparative d'une tumeur primitive pharyngée.



5.3.g- Dosimétrie

Les nombres médians de TDM, IRM et SO étaient respectivement de 2 (de 1 à 8), 9,5 (de 1 à 20) et 1(de 1 à 7). Au total, l'exposition médiane due aux examens d'imagerie était de 54,2 mSV (de 26 à 181). La dose médiane attribuable à un examen TEP/TDM était de 16,5 (de 8,7 à 75) avec respectivement 11 mSV (de 6 à 72,3) pour la TDM et 4,6 mSv (de 2 à 19,5) pour la TEP. Une TDM diagnostique était responsable d'une dose médiane de 5 mSv (de 1 à 31) et une SO de 2,3 mSv (de 1,1 à 4,9 mSv).

Seuls 10 patients avaient achevé la période de surveillance au moment de la réalisation de l'étude. Dans ces 10 cas l'exposition médiane due aux examens d'imagerie était de 54,2 mSV (de 33 à 166,5). Pour ces enfants, la dose cumulée médiane attribuable aux deux TEP/TDM (bilan initial et 3 cures) était de 34 mSv (de 23 à 110) soit 63% de la dose totale.

Tableau 11 : Doses efficaces par examen et cumulées

	Individuelle			Cumulée*		
	Médian	Min	Max	Médiane	Min	Max
TEP/TDM	16,5	8,7	75	33,9	23,3	84,2
TDM	11	6	72	20,5	13,7	30,8
TEP	4,6	2	19,5	10,4	5,3	36,7
TDM	5	1	31	21,7	3	108,5
SO	2,3	1,1	4,9	2,3	1,1	15
TOTAL				54,2	33	166,5

* patients suivi > 5 ans (n=10)

Dose en mSv

5.4- Discussion

Les résultats de notre étude montrent que la TEP/TDM améliore le staging initial des RMS en comparaison du BC avec un impact potentiellement important dans la détection des atteintes ganglionnaires et métastatiques. A notre connaissance, peu d'études ont été menées sur ce sujet, mais les plus récentes présentent des résultats similaires. Ainsi, McCarville[75] décrit un intérêt de la TEP/TDM dans l'identification et la localisation de sites métastatiques des sarcomes de l'enfant, non visualisés sur le BC et Tateishi[95] rapporte, sur une population de 35 RMS, une amélioration significative de l'exactitude du staging initial global (54% pour le BC versus 86% pour la TEP/TDM), des statuts ganglionnaire (89% versus 97%) et métastatique (57% versus 89%). Ces résultats s'expliquent vraisemblablement par le caractère « corps entier » de l'imagerie TEP/TDM, par le développement et la quasi-généralisation des caméras TEP couplées à un TDM et par les progrès techniques, notamment en termes de seuil de détectabilité des nouvelles générations de caméra TEP/TDM. En effet, même si l'IRM corps entier commence à se développer, il ne s'agit toujours pas d'une pratique effectuée « en routine », le bilan conventionnel ne permettant qu'une exploration parcellaire du corps. A noter cependant que la TEP/TDM présente également des limites connues :

- dans l'identification de lésions primitives au sein d'organes ayant une captation physiologique du traceur (1 cas de tumeur intra-vésicale, non-identifiée par la TEP/TDM dans notre étude, patient N°15),
- en rapport avec un défaut de sensibilité dans les atteintes de petite taille (1 cas de masse résiduelle post-chirurgicale infra-centimétrique, non-identifiée par la TEP/TDM dans notre étude, patient N°14) et ou
- par manque de spécificité pour la caractérisation de lésions inflammatoires ou infectieuses, ganglionnaires et pulmonaires notamment (patient N°6).

Nous avons également constaté que l'analyse conjointe du BC et de la TEP/TDM avait permis la modification de la prise en charge thérapeutique locale dans 2 cas (11%) : un enfant avait bénéficié d'une radiothérapie complémentaire sur une métastase osseuse révélée par la TEP (patient N°1) et un second d'un

élargissement du champ d'irradiation par la mise en évidence de métastases ganglionnaires loco-régionales plus nombreuses (patient N°17). Ces résultats sont également concordants avec ceux précédemment publiés sur de petites populations de RMS notamment par Völker et al.[76] en 2007 au sein d'une étude portant sur 46 enfants porteurs de sarcomes osseux ou des parties molles. En effet, cette étude révélait une différence significative entre la proportion de schémas thérapeutiques corrects issus de l'analyse conjointe de la TEP/TDM et du BC (91%) et celle découlant du BC seul (67%). Dans les cas de RMS (n=4), 50% des schémas thérapeutiques étaient correctement modifiés et consistaient en un traitement local de sites métastatiques non décelés par le bilan conventionnel. Nos résultats confirment donc le caractère complémentaire du BC et de la TEP/TDM dans le staging initial des RMS et permettent d'envisager un impact important en terme pronostic, au vu de l'importance d'un traitement initial optimal [12,28].

Chez l'adulte il a été montré pour certaines tumeurs, l'existence d'une corrélation entre l'activité métabolique quantifiée par la TEP/TDM avant traitement (SUV) et le grade de différenciation tumorale, ainsi que le pronostic [96,97]. En ce qui concerne les tumeurs pédiatriques, une étude publiée en 2002 par Franzius et al.[77] sur 21 patients mettaient en évidence un lien significatif entre la captation de FDG (seuil=12.6) au diagnostic et la survie (globale et sans évènement) dans les ostéosarcomes de haut grade. En revanche en 2005, Hawkins et al.[78] ne retrouvaient pas de relation significative entre la survie sans évènement à 4 ans et la SUV au diagnostic (seuil = 6) sur une série de 33 patients atteints de sarcomes d'Ewing. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué la relation entre la SUV et le pronostic dans le RMS. Dans notre série les valeurs de SUV initiales n'étaient pas statistiquement comparables à la survie des patients, un seul cas de récurrence locale ayant été constaté au cours du suivi. Enfin, l'histologie des RMS possédant une importante valeur pronostique, notamment entre les formes embryonnaires, de bon pronostic et les formes alvéolaires, plus péjoratives (5) nous avons donc cherché à savoir s'il existait une différence de SUV au diagnostic entre ces 2 types histologiques de tumeurs. Sur les 18 tumeurs étudiées, 9 étaient de type alvéolaire (médiane SUV=7,21) et 8 embryonnaires (médiane SUV=4,96), avec donc une tendance à des valeurs de

SUVmax plus élevées dans les formes alvéolaires, sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p=0,282$).

La TEP/TDM est aujourd'hui utilisée pour l'évaluation non-invasive de la réponse à la chimiothérapie dans de nombreux types tumoraux, chez l'adulte et l'enfant [58-60]. Dans le cadre des sarcomes osseux et des tissus mous plusieurs études retrouvent une corrélation entre la SUV après chimiothérapie, la survie et la réponse tumorale histopathologique [96,98-100]. Ainsi, Evilevitch et al.[98] mettaient en évidence, sur 42 patients atteints de sarcomes des tissus mous de haut grade, une différence significative de réduction de SUV entre les répondeurs et non-répondeurs. En utilisant un seuil de 60% de réduction de la SUV après chimiothérapie la sensibilité et spécificité étaient respectivement de 100% et 71% pour l'évaluation de la réponse histopathologique alors qu'elles étaient de 25% et 100% pour le BC interprété selon les critères RECIST. De même Denecke et al.[79] en 2010 retrouvaient, sur 27 patients, le caractère discriminant d'une diminution de la SUV après chimiothérapie néoadjuvante, avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 80% avec un seuil de 70% de diminution de SUV, alors que la réduction du volume tumoral, le réhaussement après injection et le changement d'intensité du signal T2, n'étaient pas significativement liés à la réponse histopathologique. L'ensemble de ces études ont été menées en fin de chimiothérapie néoadjuvante, sur différents types histologiques de sarcomes. Nous avons rétrospectivement voulu savoir si ces constatations se vérifiaient sur notre population homogène de RMS en comparant les résultats des TEP/TDM effectuées après 3 cures de chimiothérapie aux données du BC. La TEP/TDM retrouvait 92% de réponses objectives versus 83% pour le BC avec un taux de RC de 66% (8/12) pour la TEP versus 8% (1/12) pour BC. Seul 1/12 patient (patient N°13) avait rechuté pendant la durée de la surveillance (médiane=5ans, de 14 mois à 7 ans et 2 mois), les autres patients étaient donc tous considérés en rémission complète. Il s'agissait d'un patient en RCM à 3 cures selon la TEP/TDM, en RP sur le BC avec la masse résiduelle décelée sur l'IRM de diamètre maximal infra-centimétrique, inférieur à la limite de détection de la caméra TEP. En se basant sur ces résultats, il semblerait qu'une évaluation précoce de la réponse thérapeutique, dès 3 cures, par TEP/TDM ait un impact pronostique important, supérieur au BCI seul. Malheureusement, ces résultats ne

sont que partiels car, compte tenu du caractère rétrospectif de notre étude, il nous a été impossible de compléter ces données par des valeurs semi-quantitatives, un certain nombre de nos TEP/TDM n'étant pas ré-interprétables du fait d'une dégradation des supports d'archivage de l'époque.

La TEP/TDM est une source non négligeable d'irradiation, avec une dose médiane par examen de 16,5 mSv. Nous constatons aussi que la partie TDM est la source la plus importante d'irradiation dans cet examen (67%). Ces estimations apparaissent concordantes avec celles de l'étude de Chawla et al. [83] qui estimait la dose moyenne par examen à 24,5 mSv dont 80% attribuable à la partie TDM. Il est important de noter que la majorité des examens réalisés dans notre série et celle précédemment citée l'ont été sur une caméra de la génération précédente (Discovery LS), dont les paramètres TDM étaient fixés (140kV, 90mAs) et l'activité injectée nécessaire de 5-7 MBq/kg. Le seul examen effectué sur une machine plus récente (Biograph mCT), permettant une modulation d'intensité de la TDM, une adaptation des paramètres à l'âge et une diminution importante de l'activité injectée de FDG (3 MBq/kg) était responsable d'une irradiation de 9,4 mSv, dont respectivement 7,1 mSv et 2,3 mSv pour la TDM et la TEP. La dose attribuable à la partie TDM reste cependant majoritaire (75%) sur cette nouvelle génération de machines. De ce fait, si l'apport de l'acquisition simultanée d'images de transmission (TDM) et d'émission (TEP) est important (localisation, atténuation de correction), se pose la question de la redondance de cet examen avec la TDM diagnostique réalisée parallèlement dans certains cas. Les nouvelles caméras sont équipées de TDM permettant d'envisager effectuer une injection d'iode lors de la TEP/TDM et ainsi d'utiliser la TDM couplée à la TEP à des fins diagnostiques.

Dans notre étude l'augmentation de dose résultant de l'ajout d'un examen TEP/TDM au diagnostic et après 3 cures était de 34 mSv, soit 63% de la dose cumulée médiane reçue par les enfants en fin de suivi (54,2 mSv). La part prépondérante de la TEP/TDM dans la dose cumulée peut s'expliquer par le grand nombre de tumeurs primitives suivies en IRM et donc le faible nombre d'examens TDM réalisés (médiane = 2) chez ces enfants. Dans la majorité de ces cas, les TDM diagnostiques étaient moins irradiantes car limitées à l'exploration du crâne et/ou du thorax. De plus, les paramètres d'acquisition des TDM diagnostiques ont été adaptés aux enfants et la modulation d'intensité

implémentée beaucoup plus précocement qu'en TEP/TDM, permettant une réduction significative de la dose efficace attribuable à ces examens. Par ailleurs, la dose importante de FDG nécessaire à la réalisation d'un examen TEP était aussi responsable d'une augmentation majeure de la dose efficace, notamment chez les patients les plus jeunes. Enfin, la dose cumulée médiane reçue par les malades est probablement sous-estimée dans notre série, ne prenant en compte que les examens réalisés au CHU de Nantes. Le surplus de dose dû à la TEP/TDM était donc important, mais semble pouvoir être nettement diminué par l'avènement d'une nouvelle génération de caméra TEP/TDM respectant davantage le principe ALARA (as low as reasonably achievable). Ainsi, l'indication de cet examen doit être posée de manière judicieuse afin d'apporter le maximum d'informations pertinentes au sein de protocoles de suivi évaluant l'irradiation globale subie par le patient.

CONCLUSION

Cette étude confirme que la TEP/TDM apporte d'importantes informations additionnelles dans le staging initial des rhabdomyosarcomes et suggère un impact pronostique important de la TEP/TDM dans l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique. Le surplus d'irradiation engendré par cet examen et le caractère très préliminaire de ces données mériteraient donc une confirmation sur une plus large série de patients, probablement dans le cadre d'une étude multicentrique compte tenu de la rareté de cette néoplasie et de façon prospective, afin de définir des paramètres semi-quantitatifs reproductibles et de déterminer à quel moment la TEP /TDM devrait être programmée pour évaluer au mieux la réponse précoce à la chimiothérapie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kalifa C, Oberlin O, Pein F, Hartmann O, Lemerle J.(2008) *Cancers de l'enfant*. Paris, France: Flammarion Médecine-Sciences.
2. Ruymann FB, Maddux HR, Ragab A, et al. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee Med Pediatr Oncol 1988;16:33-9.
3. Sung L, Anderson JR, Arndt C, et al. Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. J Pediatr 2004;144:666-8.
4. Diller L, Sexsmith E, Gottlieb A, et al. Germline p53 mutations are frequently detected in young children with rhabdomyosarcoma. J Clin Invest 1995;95: 1606-11.
5. Asmar L, Gehan EA, Newton WA, et al. (1994) Agreement among and within groups of pathologists in the classification of rhabdomyosarcoma and related childhood sarcomas. Report of an international study of four pathology classifications. Cancer 74: 2579-88
6. Newton WA, Jr., Gehan EA, Webber BL, et al. (1995) Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification—an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer 76: 1073-85.
7. Reboul-Marty J, Quintana E, Mosseri V, et al. (1991) Prognostic factors of alveolar rhabdomyosarcoma in childhood. An International Society of Pediatric Oncology study. Cancer 68: 493-8
8. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. (2001) Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 19:3091-102
9. Davis RJ, D'Cruz CM, Lovell MA, et al. (1994) Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. Cancer Res 54: 2869-72
10. Sorensen PHB, Lynch JC, Qualman SJ, et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2002;20:2672-9.
11. Williamson D, Missiaglia E, de Reyniès A, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2010 May 1;28(13):2151-8.

12. Paulino AC, Okcu MF. Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2008 Jan-Feb;32(1):7-34. Review.
13. Lawrence W Jr, Hays D, Heyn R, et al. Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1987;60:910-5.
14. Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al. Treatment of orbital rhabdomyosarcoma: survival and late effects of treatment: results of an international workshop. *J Clin Oncol* 2001;19:197-204.
15. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma : results of an international workshop. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:533-40.
16. Hays DM, Raney RB Jr, Lawrence W Jr, et al. Bladder and prostatic tumors in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-I). *Cancer* 1982;50:1472-82.
17. Martelli H, Oberlin O, Rey A, et al. Conservative treatment for girls with nonmetastatic rhabdomyosarcoma of the genital tract: a report from the study committee of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:2117-22.
18. Heyn R, Beltangady M, Hays D, et al. Results of intensive therapy in children with localized alveolar extremity rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1989;7: 2007.
19. Hays DM, Donaldson SS, Shimada H, et al. Primary and metastatic rhabdomyosarcoma in the breast: neoplasms of adolescent females: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:181-9
20. Ortega JA, Wharam M, Gehan EA, et al. Clinical features and results of therapy for children with paraspinal soft tissue sarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 1991;9:796-801.
21. Ortega JA, Wharam M, Gehan EA, et al. Clinical features and results of therapy for children with paraspinal soft tissue sarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 1991;9:796-801.
22. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2003;21:78-84.
23. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the

International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. J Clin Oncol. 2005 Apr 20;23(12):2618-28.

24. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al. European intergroup studies (MMT4-89 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and analysis of prognostic factors. J Clin Oncol. 2004 Dec 1;22(23):4787-94.
25. McDowell HP, Foot AB, Ellershaw C, Machin D, Giraud C, Bergeron C. Outcomes in paediatric metastatic rhabdomyosarcoma: results of The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study MMT-98. Eur J Cancer. 2010 Jun;46(9):1588-95.
26. Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. J Clin Oncol. 1999 Dec;17(12):3706-19.
27. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, et al. Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. J Clin Oncol. 2009 Mar 20;27(9):1446-55.
28. Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P, et al. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol. 2008 Jan 20;26(3):406-13.
29. Mattke AC, Bailey EJ, Schuck A, et al. Does the time-point of relapse influence outcome in pediatric RMS ? Pediatr Blood Cancer. 2009 Jul;52(7):772-6.
30. Raney RB, Maurer HM, Anderson JR, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group(IRSG): Major Lessons From the IRS-I Through IRS-IV Studies as Background for the Current IRS-V Treatment Protocols. Sarcoma. 2001;5(1):9-15.
31. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, et al. Children's Oncology Group. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3844-51.
32. Burke M, Anderson JR, Kao SC, et al. Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. Assessment of response to induction therapy and its influence on 5-year failure-free survival in group III rhabdomyosarcoma: the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV experience--a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2007 Nov1;25(31):4909-13.
33. Pappo AS, Anderson JR, Crist WM, et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. J Clin Oncol. 1999 Nov;17(11):3487-93

34. Andrassy RJ, Corpron CA, Hays D, et al. (1996) Extremity sarcomas: an analysis of prognostic factors from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III. *J Pediatr Surg* 31: 191-6
35. Dagher R, et al. Rhabdomyosarcoma: an overview. *Oncologist* 1999; 4:34-44.
36. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. (1988) The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. *Cancer* 61: 209-20
37. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13:610-30.
38. Baker KS, Anderson JR, Link MP, et al. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2000;18:2427-34.
39. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al. Preoperative staging: prognostic factors and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg* 2000;35:317-21.
40. Blatt J, Snyderman C, Wollman MR, et al. Delayed resection in the management of non-orbital rhabdomyosarcoma of the head and neck in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:294-8.
41. Hays DM, Raney RB, Crist WM, et al. Secondary surgical procedures to evaluate primary tumor status in patients with chemotherapy responsive Stage III and IV sarcomas: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Pediatr Surg* 1990;25:1100.
42. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, et al. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1489-95.
43. Fiorollo A, Migliorati R, Vassallo P, et al. Radiation late effects in children treated for orbital rhabdomyosarcoma. *Radiother Oncol* 1999;53:143-8.
44. Raney B Jr, Heyn R, Hays DM, et al. Sequelae of treatment in 109 patients followed for 5 to 15 years after diagnosis of sarcoma of the bladder or prostate: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *Cancer* 1993;71:2387-94.
45. Qualman SJ, Coffin CM, Newton WA, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol.* 1998 Nov-Dec;1(6):550-61.
46. Lawrence W Jr., Gehan EA, Hays DM, et al. Prognostic significance of staging factors of the U.I.C.C. Staging system in childhood

rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS II). *J Clin Oncol* 1987;5:46–54.

47. Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. (1998) Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology: MMT84. *Eur J Cancer* 34:1050-62
48. Kalifa C, Oberlin O, Pein F, Hartmann O, Lemerle J. : *Cancers de l'enfant*. Paris, France. Médecine-science, Flammarion
49. Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, et al: 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. *J Clin Oncol* 16:603-609, 1998.
50. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, et al: Extranodal malignant lymphoma: Detection with FDG-PET versus CT. *Radiology* 206:475-481, 1998
51. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, et al: [(18)F]FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1155-1165, 2002
52. Depas G, De Barsy C, Jerusalem G, et al: 18F-FDG-PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:31-38, 2005
53. Hernandez-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, et al: F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. *Pediatr Radiol* 36:524-531, 2006
54. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, et al: Comparison of (18)FFDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:1025-1031, 2006
55. Riad R, Omar W, Kotb M, et al. Role of PET/CT in malignant pediatric lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Feb;37(2):319-29.
56. Carr R, Barrington SF, Madan B, et al: Detection of lymphoma in bone marrow by whole-body positron emission tomography. *Blood* 91: 3340-3346, 1998
57. Moulin-Romsee G, Hindié E, Cuenca X, et al: (18)F-FDG PET/CT bone marrow findings in Hodgkin's lymphoma may circumvent the use of bone marrow trephine biopsy at diagnosis staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1095-105.
58. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard

therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):475-81.

59. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86.
60. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, et al. Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4652-61.
61. Krasin MJ, Hudson MM, Kaste SC: Positron emission tomography in pediatric radiation oncology: Integration in the treatment-planning process. *Pediatr Radiol* 34:214-221, 2004
62. Pommier P, Dussart S, Girinsky T et al. Impact of 18F-Fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography on Treatment Strategy and Radiotherapy Planning for Stage I-II Hodgkin Disease: A Prospective Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 May 7.
63. Borgwardt L, Hojgaard L, Carstensen H, et al: Increased fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy D-glucose (FDG) uptake in childhood CNS tumors is correlated with malignancy grade: a study with FDG positron emission tomography/magnetic resonance imaging coregistration and image fusion. *J Clin Oncol* 23:3030-3037, 2005
64. Gururangan S, Hwang E, Herndon JE 2nd, et al: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with medulloblastoma. *Neurosurgery* 55:1280-1288, 2004
65. Molloy PT, Defeo R, Hunter J, et al: Excellent correlation of FDG-PET imaging with clinical outcome in patients with neurofibromatosis type I and low grade astrocytomas. *J Nucl Med* 40:129P, 1999
66. Pirotte B, Goldman S, Salzberg S, et al: Combined positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the planning of stereotactic brain biopsies in children: experience in 9 cases. *Pediatr Neurosurg* 38:146-155, 2003
67. Pirotte BJ, Levivier M, Goldman S, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009 Mar; 64(3):471-81; discussion 481.
68. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, et al: Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies. *AJR Am J Roentgenol* 150:189-197,1988

69. Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, et al: Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomograph. *Ann Neurol* 29:347-355, 1991
70. Shulkin BL, Hutchinson RJ, Castle VP, et al. Neuroblastoma: positron emission tomography with 2-[fluorine-18]-fluoro-2- deoxy-D-glucose compared with metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Radiology*. 1996;199:743–750.
71. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2009 Aug;50(8):1237-43.
72. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, et al. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol*. 2001;19:3397–3405
73. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al: FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: Comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 27:1305-1311, 2000
74. Gyorke T, Zajic T, Lange A, et al: Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. *Nucl Med Commun* 27:17-24, 2006
75. McCarville MB, Christie R, Daw NC, et al. PET/CT in the evaluation of childhood sarcomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Apr;184(4):1293-304.
76. Völker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5435-41
77. Franzius C, Bielack S, Flege S, et al. Prognostic significance of (18)F-FDG and (99m)Tc-methylenediphosphonate uptake in primary osteosarcoma. *J Nucl Med* 43:1012-1017
78. Hawkins DS, Schuetze SM, Butrynski JE, et al: [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts outcome for Ewing sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol* 23:8828-8834, 2005
79. Denecke T, Hundsdörfer P, Misch D, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 May 27.
80. Charest M, Hickeson M, Lisbona R, et al. FDG PET/CT imaging in primary osseous and soft tissue sarcomas: a retrospective review of 212 cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jul 11.

81. Schulte M, Brecht-Krauss D, Werner M, Hartwig E, Sarkar MR, Keppler P, et al. Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1637–43.
82. Colleen M. Costelloe, Homer A. Macapinlac, et al. 18F-FDG PET/CT as an Indicator of Progression-Free and Overall Survival in Osteosarcoma. *J Nucl Med* 50: 340-347.
83. Chawla SC, Federman N, Zhang D, et al. Estimated cumulative radiation dose from PET/CT in children with malignancies: a 5-year retrospective review. *Pediatr Radiol*. 2010 May;40(5):681-6.
84. ICRP. 1990 recommendations of the international commission on radiological protection. ICRP PUBLICATION 60. *Annals of the ICRP* 21 (1-3), Oxford: Elsevier Science Ltd; 1991.
85. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL et al (1996) Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part 1. Cancer: 1950–1990. *Radiat Res* 146:1–27
86. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y: Age-time patterns for cancer and noncancer excess risks in the atomic bomb survivors. *Radiat Res* 154:733-734, 2000.
87. Brenner DJ: Estimating cancer risks from pediatric CT: going from the qualitative to the quantitative. *Pediatr Radiol* 32:223-228, 2002; discussion 242-244
88. Chong AL, Grant RM, Ahmed BA, et al. Imaging in pediatric patients: time to think again about surveillance. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Sep;55(3):407-13.
89. Berrington de González A, Darby S et al. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet*. 2004 Jan 31;363(9406):345-51.
90. Sodickson A, Baeyens PF, Andriole KP, et al. Recurrent CT, cumulative radiation exposure, and associated radiation-induced cancer risks from CT of adults. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):175-84.
91. Smith-Bindman R, Lipson J, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009 Dec 14;169(22):2078-86.
92. Brenner D, Elliston C, Hall E, et al. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2001 Feb;176(2):289-96.
93. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.

94. Khursheed A, Hillier MC, Shrimpton PC et al (2002) Influence of patient age on normalized effective doses calculated for CT examinations. *Br J Radiol* 75:819–830
95. Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Comparative study of FDG PET/CT and conventional imaging in the staging of rhabdomyosarcoma. *Ann Nucl Med*. 2009 Feb;23(2):155-61.
96. Schuetze SM, Rubin BP, Vernon C, et al: Use of positron emission tomography in localized extremity soft tissue sarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 103:339-348, 2005
97. Lucas JD, O'Doherty MJ, Cronin BF, et al: Prospective evaluation of soft tissue masses and sarcomas using fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Br J Surg* 86:550-556, 1999
98. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2008;14(3):715–20.
99. Nanni C, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. Positron emission tomography for the evaluation of soft-tissue sarcomas and bone sarcomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jul 25.
100. Ye Z, Zhu J, Tian M, Zhang H, Zhan H, Zhao C, et al. Response of osteogenic sarcoma to neoadjuvant therapy: evaluated by 18FFDG-PET. *Ann Nucl Med*. 2008;22(6):475–80.
101. Hays MT, Watson EE, Thomas SR et al (2002) MIRD dose estimate report No. 19: radiation absorbed dose estimates from 18F-FDG. *J Nucl Med* 43:210–214
102. ICRP. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: addendum 2 to ICRP publication 53: also includes addendum 1 to ICRP publication 72. ICRP Publication 80. *Annals of the ICRP* 29(3). Oxford: Elsevier Science Ltd; 1998.
103. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology* 2008; 248:995-1003

TITRE DE THESE : Apport de la TEP/TDM au FDG dans la stadification initiale et l'évaluation de la réponse précoce à la chimiothérapie des rhabdomyosarcomes pédiatriques

RESUME

Objectif : Le but de cette étude était d'évaluer rétrospectivement l'impact de la TEP/TDM au FDG, comparée au bilan conventionnel d'imagerie (BCI), dans le bilan initial et l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique des rhabdomyosarcomes (RMS) de l'enfant.

Matériels et méthodes : Avant traitement, une TEP/TDM avait été réalisée en plus du BCI chez 18 enfants, âgés de 9 mois à 17 ans, porteurs d'un RMS prouvé histologiquement. Après 3 cures de chimiothérapie, 12 patients avaient bénéficié d'une TEP/TDM en complément du BCI. Les critères RECIST et une analyse visuelle des variations de l'intensité de captation du FDG étaient utilisés pour l'évaluation de la réponse thérapeutique. Le standard de référence était déterminé par une réunion de concertation multidisciplinaire basée sur les résultats d'imagerie, l'histologie, les données du suivi (médiane=5ans).

Résultats : La sensibilité de la TEP/TDM était supérieure à celle du BCI dans l'évaluation des statuts ganglionnaire (respectivement 100% et 83%) et métastatique (respectivement 100% et 50%). Les résultats de la TEP/TDM modifiaient la prise en charge thérapeutique pour 11% des cas. Après 3 cures, la TEP/TDM retrouvait 92% de réponses objectives contre 83% pour le BCI avec un taux de réponse complète de 66% versus 8%. L'ajout de 2 TEP/TDM dans le protocole de suivi était responsable de 63% de la dose efficace totale reçue par ces enfants.

Conclusion : Cette étude confirme que la TEP/TDM apporte d'importantes informations additionnelles dans la stadification initiale des rhabdomyosarcomes et suggère une valeur pronostic supérieure de la TEP/TDM dans l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique.

MOTS-CLES : TEP/TDM, stadification, réponse thérapeutique, pédiatrie, rhabdomyosarcome.