

Tomographie par émission de positons au fluoro-désoxyglucose couplée au scanner (TEP-TDM): apport dans la prise en charge des patients suivis pour mélanome étude rétrospective sur 75 observations

Pierre Dellestable

▶ **To cite this version:**

Pierre Dellestable. Tomographie par émission de positons au fluoro-désoxyglucose couplée au scanner (TEP-TDM): apport dans la prise en charge des patients suivis pour mélanome étude rétrospective sur 75 observations. Sciences du Vivant [q-bio]. 2007. hal-01732417

HAL Id: hal-01732417

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732417

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

Université Henri Poincaré, Nancy 1
2007

Faculté de médecine de Nancy
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

par

Pierre Dellestable

Le 27 septembre 2007

TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU FLUORO-DESOXYGLUCOSE COUPLEE AU SCANNER (TEP-TDM) : APPORT DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SUIVIS POUR MELANOME

ETUDE RETROSPECTIVE SUR 75 OBSERVATIONS

Examinateurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. Schmutz	Président
Madame le Professeur A. Barbaud	}
Monsieur le Professeur P. Olivier	} Juges
Madame le Docteur F. Granel-Brocard	}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**M le Docteur François ALLA**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Marc BRAUN**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET - Guy RAUBER
Paul SADOUL - Raoul SENAULT Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN
Emile de LAVERGNE - Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Jean-Marie GILGENKRANTZ Simone GILGENKRANTZ -Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH
Michel PIERSON - Jacques ROBERT -Gérard DEBRY - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF
François CHERRIER - Oliéro GUERCI - Gilbert PERCEBOIS
Claude PERRIN - Jean PREVOT - Jean FLOQUET Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE
Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE
Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET
Jacques BORRELLY - Michel RENARD - Jean-Pierre DESCHAMPS - Pierre NABET - Marie-Claire LAXENAIRE
Adrien DUPREZ - Paul VERT Philippe CANTON - Bernard LEGRAS - Pierre MATHIEU
Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER - Gilbert THIBAUT Michel WEBER - Gérard FIEVE - Daniel SCHMITT
Colette VIDAILHET - Alain BERTRAND - Hubert GERARD Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN
Michel STRICKER - Daniel BURNEL - Michel VIDAILHET
Claude BURLET - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Jean-Pierre MALLIÉ - Danièle SOMMELET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Discipline du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

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

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

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

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ
Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

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

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

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

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX - Professeur Laurent GALOIS

3ème sous-section : ***(Dermato-vénérologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

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

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

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

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO - Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Docteur Bruno GRIGNON - Docteur Thierry HAUMONT

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2ème sous-section : *(Physiologie)*

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : *(Nutrition)*

Docteur Didier QUILLIOT - Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

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

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

Docteur Marie MACHOUART

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

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

Docteur François ALLA - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4ère sous-section : *(Bio statistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

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

Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : *(Immunologie)*

Docteur Anne KENNEL

4ème sous-section : *(Génétique)*

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

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

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

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

Docteur Jean PAYSANT

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

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Monsieur Franck DALIGAULT – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT Professeur Jean PREVOT - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON - Professeur Pierre MATHIEU Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT - Mme le Professeur Colette VIDAILHET Professeur Jean FLOQUET - Professeur Claude CHARDOT - Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain BERTRAND Professeur Daniel BURNEL - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude PERRIN - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université d e Stanford, Californie (U.S.A)

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
University, Providence (U.S.A)

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ,
Professeur de Dermatologie et de Vénéréologie.

Vous m'avez confié cette thèse et vous me faites l'honneur de la présider.
Vous m'avez accueilli dans votre service et m'avez donné les moyens pour que ma formation soit la meilleure.
Durant mon internat, j'ai pu apprécier votre soutien, vos qualités humaines ainsi que l'étendue de vos connaissances.

Que ce travail soit le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et Juge,

Madame le Professeur Annick BARBAUD,
Professeur de Dermatologie et de Vénéréologie.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Au cours de mon internat vous m'avez apporté votre soutien et vous avez solidement participé à ma formation en m'enseignant la Dermato-allergologie. Vous m'avez montré tout au long de mon cursus, vos formidables qualités humaines et de travail. A vos cotés, j'ai appris la rigueur et j'ai apprécié l'ampleur de vos connaissances.

J'espère me montrer digne de votre confiance.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER,
Professeur de Biophysique et Médecine Nucléaire.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse. Vos connaissances, votre aide et vos précieux conseils ont amplement contribués à l'élaboration de ce travail. Votre disponibilité et vos qualités humaines sont pour moi un exemple.

Je souhaite vous témoigner toute ma considération et ma reconnaissance.

A notre Juge,

Madame le Docteur Florence GRANEL-BROCARD,
Praticien Hospitalier, Service de Dermatologie et de Vénéréologie du CHU de Nancy.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Vous m'avez enseigné votre sens clinique et vos connaissances en Dermatologie. Vous m'avez transmis votre enthousiasme, et avez été à mes cotés dès les premiers jours de mon internat. Je tiens à vous remercier pour votre aide et vos précieux conseils qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes Maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur Thierry May,

Monsieur le Professeur Christian Rabaud,

Monsieur le Professeur François Plenat,

Monsieur le Professeur Olivier Ziegler,

Monsieur le Professeur Bruno Guercy.

A Monsieur le Docteur François TRUCHETET,

J'espère sincèrement que ce travail attirera votre intérêt.

A Madame le Docteur Yolande VERAN,

Pour votre enseignement et votre accueil dans votre service.

A Monsieur le Docteur Jean-François CUNY,

A Monsieur le Docteur Samuel MARTIN,

A Madame le Docteur Frédérique WEBER-MULLER,

A Madame le Docteur Ségolène FAYS-MICHEL,

A Madame le Docteur Fadia DOUMAT-BATCH,

A Mademoiselle le Docteur Anne-Lise PINAULT,

A Mademoiselle le Docteur CHOLEZ,

A Mademoiselle le Docteur Corinne VERNASSIERE,

A Madame le Docteur Marie-Lorraine CHANDECLERC

A Mademoiselle le Docteur Julie WATON,

A Monsieur le Docteur Philippe TRECHOT,

A Monsieur le Docteur Philippe MULLER,

A Monsieur le Docteur Jean POUAHA,

A Monsieur le Docteur Thierry BOYER,

A Monsieur le Docteur Manuel PETITFRERE,

A Monsieur le Docteur Laurent THOMAS,

A Monsieur le Docteur Philippe BOHM,

A Monsieur le Docteur Sébastien CORBY.

A mes amis internes: Pierre-Yves, Jean-philippe, Barthélemy, Antoine, Caroline, Nadège, Anne-Claire, Myriam, Amandine, Anne-Laure, Caroline, Estelle.

Mais aussi Fabrice et Cécile,
Jean-Philippe,
Sandrine, Guillaume, Gautier, Jean-Christophe,
Maud, Arnaud, Florent, Nicolas, Sarah, Marc, Matthieu, Mathieu, Adeline, Adeline, Buz, Floriane, mon meilleur semestre,
Nathalie et Aude,
Stéphanie, Charles, Lobna, Céline, Hélène, Céline, Romain, Jean-Marc ou bien?

A Mesdames les infirmières des services de Dermatologie de Nancy, Thionville et Metz,
Pour votre aide.

A Mesdames les secrétaires des services de Dermatologie de Nancy et de Thionville,
Pour votre gentillesse, votre patience et votre écoute.

A Mesdames de l'accueil du service de Dermatologie,
Pour votre aide si précieuse.

A tous les membres des services de Dermatologie de Nancy, de Thionville et de Metz.

A Séverine, pour tout. Je t'aime.

A mon Thomas.

A mes parents,
Vous m'avez toujours soutenu dans tout ce que j'ai entrepris, vous m'avez laissé la liberté de réaliser à ma façon ce qui me tenait à cœur. Merci pour votre amour.

A mes frères, Matthieu et Paul, yeaaah…

A toute ma Famille.

A Anne-Marie et Jacques, pour votre écoute.

Aux plus vieux, Samos, Marco, Céline, Vinc, Pauline, Lolo, Anne-Marie, Julien, Francky, Rémi, Bertrand, Sylvain, Magali, Fred, Bert, Marielle, Skander, Rosen, Pat, Pierre… Avec toute mon amitié.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

I. INTRODUCTION 20
II. ACTUALITE SUR LE MELANOME 22
A. Epidémiologie 22
1. Incidence 22
2. Taux de mortalité 23
3. Facteurs de risque 23
B. Diagnostic 24
1. Clinique : évoquer le mélanome 24
2. Types anatomocliniques 25
3. Formes particulières 28
4. Dermoscopie 29
5. Histopathologie 29
C. Diagnostic différentiel 32
1. Tumeurs mélanocytaires 32
2. Tumeurs épithéliales 32
3. Tumeurs conjonctives 32
4. Tumeurs achromiques 32
D. Classification des mélanomes 33
E. Bilan paraclinique 35
1. Bilan clinique 35
2. Bilan biologique 35
3. Radiographie pulmonaire 35
4. Échographie abdominale 35
5. Échographie ganglionnaire 35
6. Tomodensitométrie 36
7. Imagerie par Résonance Magnétique 37
F. Évolution et pronostic 37
G. Traitement 38
1. Prévention 38
2. Traitement au stade local 38
3. Traitement des récidives locales et des métastases en transit 40
4. Traitement au stade locorégional 41
5. Traitement au stade métastatique 41
H. Surveillance 42
III. LA TOMOSCINTIGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP) 44
A. Bases de l'imagerie TEP 44
1. Emission de positons 44
2. Annihilation et détection 45
3. Correction d'atténuation 47
B. Le traceur : le ^{18}Fluoro-désoxyglucose 47
1. Métabolisme glucidique 47
2. Spécificité de la cellule tumorale 47
3. Le Fluoro-Désoxy-Glucose (FDG) dérivé du glucose 48
4. Le ^{18}Fluoro-désoxyglucose 48
C. Le Morpho-TEP (imageur TEP + scanner X) 49
D. Distribution normale du traceur 49
E. Utilisation en cancérologie 49
F. Effets secondaires et contre-indications 51
IV. PLACE ACTUELLE DE LA TEP DANS LE SUIVI DES MELANOMES 52
A. Place de la TEP dans la stratégie de prise en charge du mélanome 52

1. Diagnostic du mélanome 52
2. Mélanomes de stade I et II (AJCC) 52
3. Récidive locale, nodules en transit et métastases satellites 53
4. Métastases ganglionnaires 54
5. Métastases à distance 55
B. Principales indications retenues dans la littérature 59
C. Standards, options et recommandations (SOR) 59
V. L'ETUDE 61
A. Objectifs de l'étude 61
1. Objectif principal 61
2. Objectifs secondaires 61
B. Matériels et méthodes 61
1. Les effectifs 61
2. Le Morpho-TEP 62
3. Le recueil des données 63
C. Analyse statistique 66
VI. ANALYSE DES RESULTATS 67
A. Caractéristiques de la population 67
1. Sexe 67
2. Age 67
3. Suivi des patients 67
4. Nombre d'examens 68
5. Localisation du mélanome 68
6. Indice de Breslow 69
7. Type histologique des mélanomes 69
8. Stade des maladies 70
B. Indications du Morpho-TEP 70
C. Performances du Morpho-TEP 71
1. Sur la totalité de la population 71
2. Sur les mélanomes de stades I-II 73
3. Sur les mélanomes de stades III-IV 73
4. Selon la localisation de la lésion 74
D. Comparaison au scanner seul 76
E. Impact sur la prise en charge des patients 76
1. Impact positif 76
2. Impact négatif 78
3. Exemples 79
F. Impact dans les bilans pré-chirurgicaux de métastase présumée unique 86
VII. DISCUSSION 88
A. Performances globales de la TEP-TDM 88
1. Sensibilité 88
2. Spécificité 89
B. Performances selon la localisation des lésions 89
1. Localisations ganglionnaires 89
2. Localisations cutanées 90
3. Localisations pulmonaires 91
4. Localisations hépatiques 92
5. Localisations osseuses 92
6. Localisations cérébrales 93
C. Place de la TEP-TDM dans la prise en charge des patients : quand la prescrire ? 93

D. Impact sur la prise en charge thérapeutique des patients 94
E. TEP et TEP-TDM 95
VIII. CONCLUSION 97
IX. BIBLIOGRAPHIE 98

I. INTRODUCTION

Le mélanome est à l'origine de plus de 75% des décès liés aux cancers cutanés, et son incidence a rapidement augmenté ces trente dernières années, surpassant tous les autres cancers. Lorsqu'il est diagnostiqué précocement, son traitement chirurgical initial est très souvent curatif. Cependant, lorsque les cellules tumorales ont suffisamment envahi le derme, le risque d'atteinte ganglionnaire puis de métastases à distances s'élève considérablement. A ce stade, l'arsenal thérapeutique disponible à ce jour reste décevant, et une prise en charge précoce demeure garante d'un maximum de chance pour le patient. Ceci passe par la recherche de localisations secondaires lors du bilan d'extension, puis au cours du suivi. L'objectif est principalement la prise en charge chirurgicale de lésions potentiellement curables (métastase présumée unique). La présence de métastases multiples est par contre une contre-indication à un traitement chirurgical agressif. La connaissance du stade précis de la maladie est donc nécessaire au clinicien lors de l'élaboration de sa stratégie thérapeutique.

La tomographie par émission de positons (TEP) au [F-18]-fluorodésoxyglucose (FDG) est une technique d'imagerie scintigraphique non invasive, qui passe par l'utilisation accrue du glucose par les processus tumoraux, dont les besoins métaboliques sont supérieurs aux tissus normaux. L'objectif de ce procédé est de donner une estimation de la masse tumorale et de sa distribution dans l'organisme, d'autant qu'il est compatible avec une analyse du corps entier. Son essor au cours de cette dernière décennie, en particulier depuis son couplage à un scanner de repérage morphologique (Morpho-TEP ou TEP-TDM), lui a donné une place de choix en cancérologie. Les travaux les plus récents lui reconnaissent un intérêt principalement dans la prise en charge des cancers bronchiques, ORL, digestifs, mammaires, des lymphomes et plus que tout des mélanomes, dont l'utilisation du glucose est *in vitro* plus importante que pour tous les autres types de tumeurs.

Bien qu'il n'existe à ce jour aucun consensus quant aux indications précises de la TEP dans le cadre des mélanomes, de nombreuses publications font état de sa très bonne sensibilité dans ce domaine. Sa spécificité, bien qu'amoindrie par de nombreux phénomènes de faux

positifs, reste élevée également. De même, plusieurs études rapportent un impact significatif sur la décision thérapeutique, parfois initiale, mais surtout au cours du suivi de ces patients.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 50 sujets, et dont les principaux objectifs étaient de décrire la place de ce nouvel examen dans notre expérience nancéienne, ainsi que d'évaluer son apport sur la prise en charge thérapeutique des patients que nous avons suivi pour un mélanome entre 2003 et 2006.

II. ACTUALITE SUR LE MELANOME

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes, cellules de la couche basale de l'épiderme, d'origine neuro-ectodermique (crête neurale).

A. Epidémiologie

1. Incidence

Le mélanome représente 1% de tous les cancers et 5% des cancers cutanés. Son incidence est en progression constante et il est bien établi qu'elle double tous les dix ans depuis 50 ans. Son taux annuel moyen d'évolution en France (+5,9%/an chez l'homme et +4,3%/an chez la femme sur la période 1978-2000) fait du mélanome le cancer dont l'accroissement est le plus important chez l'homme et le situe en seconde position chez la femme après le cancer de la thyroïde.

En France, les taux d'incidence en 2000 le placent au 9ème rang des cancers de la femme et au 13ème rang des cancers de l'homme. L'incidence est actuellement chez la femme de 11,2 nouveaux cas par an pour 100000 habitants, et de 6,6 pour 100000 habitants chez l'homme, soit plus de 7000 nouveaux cas chaque année. Entre 1980 et 2000, elle a augmenté d'un facteur 2,4 chez la femme et d'un facteur 3,2 chez l'homme. Malgré cette augmentation plus rapide chez l'homme, l'incidence est restée plus élevée chez la femme durant toute la période, avec toutefois une réduction de l'écart[1].

Les données des registres du Haut-Rhin[2] montrent que l'augmentation de cette incidence s'accompagne d'une augmentation de la proportion des mélanomes peu épais. La proportion des mélanomes de moins de 1,5mm d'épaisseur parmi l'ensemble des mélanomes diagnostiqués est passée de 57% durant la période 1988-1990 à 65% durant la période 1997-1999. Parallèlement, la proportion de mélanomes épais diminuait, mais leur nombre continuait d'augmenter en valeur absolue.

L'incidence est plus importante chez les sujets blancs et varie en fonction de la localisation géographique ; elle est de 40/100000 en Australie et 77/100000 en Nouvelle-Zélande.

L'âge moyen est de 50 ans et cette tumeur est exceptionnelle chez l'enfant.

2. Taux de mortalité

Il varie selon les pays et est en France de 1, 3/100000 chez les femmes et 1,6/100000 chez les hommes, soit 1400 décès par an[3]. Il tend à augmenter moins rapidement que l'incidence, ce qui peut être attribué à un diagnostic plus précoce[4].

3. Facteurs de risque

a) Facteurs de risques constitutionnels

Phototype

Un sujet de phototype clair, avec peau blanche et cheveux blonds ou roux (phototype I et II de la classification de Fitzpatrick) est plus exposé à la survenue d'un mélanome.

Grands naevus congénitaux

Il s'agit de naevus recouvrant plus de 5% de la surface corporelle ou d'un diamètre supérieur à 20 cm. Cette forme représente 1% des naevus congénitaux. Le risque de dégénérescence est estimé à 4%[5] et justifie l'exérèse de ces lésions ci celle-ci est possible. La transformation survient principalement au cours de l'enfance.

Grand nombre de naevus

Il semble en partie corrélé à l'exposition solaire. Le risque de transformation d'un naevus est très mal estimé.

Xeroderma pigmentosum

Cette maladie caractérisée par une anomalie génétique de la réparation de l'ADN entraîne un risque relatif de 2000.

Antécédents personnels ou familiaux de mélanome

La découverte d'un mélanome doit faire rechercher au cours du suivi le développement d'une seconde néoplasie. Il doit également conduire à examiner et surveiller les autres membres de la famille, ascendants ou descendants, qui ont un risque relatif augmenté à 3.

Naevus atypiques congénitaux ou acquis, naevus de Clark

Ces sujets ont un risque nettement plus élevé que la population générale de développer un mélanome, qu'il soit issu du naevus ou développé *de novo*.

b) Facteurs de risque acquis

Exposition solaire

L'exposition aux ultraviolets naturels ou artificiels est le seul facteur exogène démontré dans la genèse du mélanome. C'est surtout une exposition intensive et intermittente principalement dans la petite enfance (coups de soleil) qui est à prendre en compte. Les populations blanches vivant dans des pays à fort ensoleillement sont significativement touchées (Australie, Israël, Afrique du Sud).

Immunodépression

Les patients sous traitements immunosuppresseurs, porteurs d'hémopathies ou VIH doivent bénéficier d'une surveillance dermatologique accrue. Les mélanomes surviennent préférentiellement en zone photoexposée.

B. Diagnostic

1. Clinique : évoquer le mélanome

Les circonstances de diagnostic sont multiples : apparition ou modification récente d'une tâche pigmentaire, examen systématique de la peau chez un patient identifié comme appartenant à un groupe à risque, découverte d'une tâche pigmentée suspecte lors d'un examen clinique pratiqué pour un autre motif.

Le diagnostic clinique précoce du mélanome demeure essentiel pour une prise en charge efficace. Il repose avant tout sur l'analyse sémiologique d'une lésion le plus souvent pigmentée de la peau.

Les critères de malignité, formulés en A (asymétrie), B (bords irréguliers), C (couleur hétérogène), D (diamètre supérieur à 6mm), E (évolution) sont une aide au diagnostic, bien que non spécifiques. C'est l'association de plusieurs de ces critères ou la notion d'évolutivité qui doit attirer l'attention du clinicien. Ce dernier pourra s'aider de la dermoscopie pour étayer son diagnostic.

Dans tous les cas, des signes cliniques pouvant faire suspecter le diagnostic de mélanome doivent faire pratiquer l'exérèse de cette lésion pour étude anatomopathologique, seul examen permettant d'affirmer le diagnostic de mélanome.

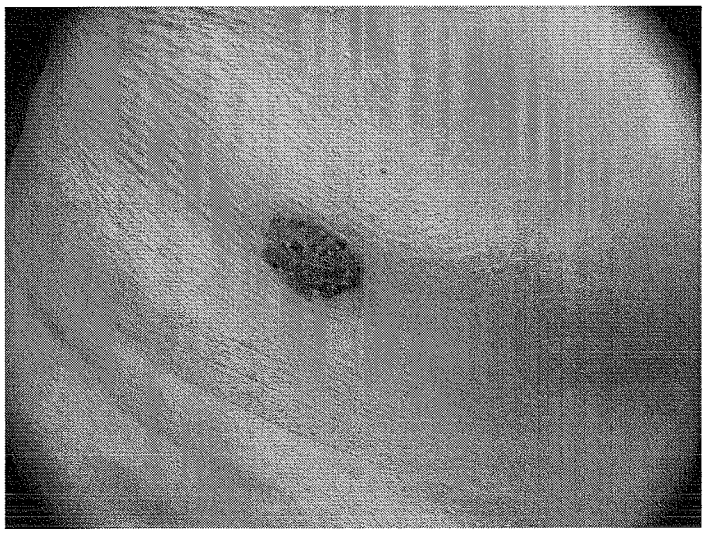
2. Types anatomocliniques

Il en existe quatre principaux. On distingue ceux ayant une première phase de croissance horizontale (SSM, mélanome de Dubreuilh, acral lentigineux) et ceux d'emblée invasifs (mélanome nodulaire).

a) Mélanome à composante horizontale superficielle (SSM Superficial Spreading Melanoma)

Il représente le type le plus fréquent (60 à70% des cas) avec une légère prédominance féminine et un âge moyen de survenue situé entre 40 et 50 ans. Son pronostic est bon. Sa localisation préférentielle se trouve sur les jambes chez les femmes et sur le tronc chez les hommes, mais la topographie reste ubiquitaire.

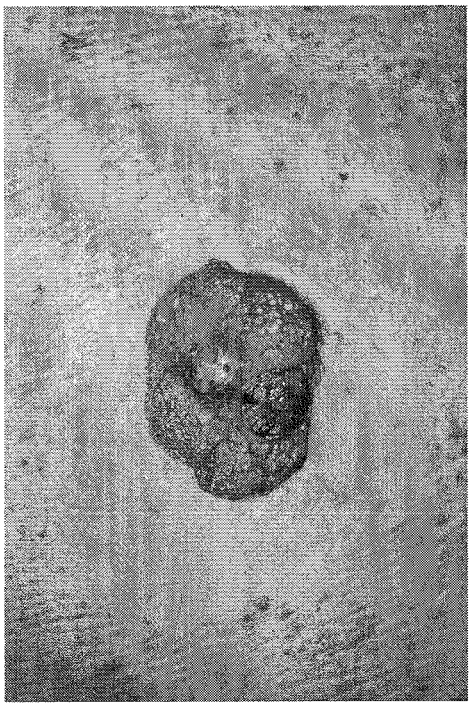
L'histoire clinique de la lésion est assez longue, s'étendant sur une période de 2 à 6 ans. Son évolution comprend d'abord une phase d'extension horizontale, puis une deuxième phase verticale, avec cliniquement apparition d'un nodule lisse polylobé ou d'une ulcération.



Mélanome à composante horizontale superficielle (SSM Superficial Spreading Melanoma)

b) Mélanome nodulaire

On l'estime à environ 20% des mélanomes. Il est de pronostic redoutable en raison de son invasion d'emblée en profondeur. Il se localise préférentiellement au niveau du cuir chevelu et du thorax, et survient chez l'adulte de 50-60 ans avec une fréquence deux fois plus importante chez l'homme que chez la femme. Il prend l'aspect d'un nodule de couleur sombre évoluant rapidement. Cependant, 5% des mélanomes nodulaires sont achromiques.



Mélanome nodulaire

c) Mélanome de Dubreuilh (lentigo malin)

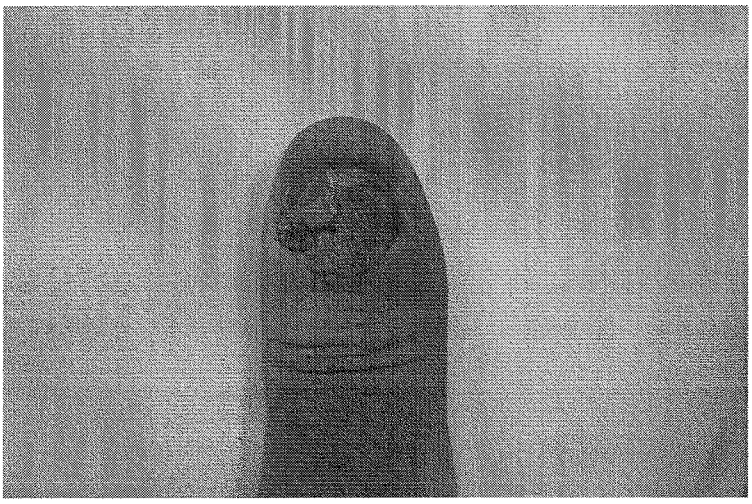
Estimé à 10%, il survient principalement chez les personnes âgées (plus de 60 ans), plus souvent la femme, et se localise préférentiellement au niveau du visage (région temporo-malaire), du dos, des mains et des jambes, sur peau actinique. Il se présente comme une macule brune qui devient polychrome. L'évolution est longue sur 10-15 ans avec une phase horizontale puis verticale invasive dans moins de 10% des cas. Il prend alors l'aspect d'un nodule, d'une infiltration ou d'une ulcération. Sa taille et sa localisation posent souvent des problèmes thérapeutiques.



Mélanome de Dubreuilh

d) Mélanome acral lentigineux

Bien qu'estimé à 5% des mélanomes du sujet blanc, il représente 50 à 60% des mélanomes survenant chez les Asiatiques ou les Africains. Il concerne les sujets âgés de plus de 55 ans dans 80% des cas et siège principalement sur les zones palmo-plantaires, en particulier la dernière phalange, l'ongle (mélanonychie), le lit et le pourtour unguéal. Vingt pour cent des mélanomes sous-unguéaux sont achromiques.



Mélanome acral lentigineux

3. Formes particulières

a) Mélanome des muqueuses

Sa proportion reste faible (2% des mélanomes) avec une survenue tardive vers 60 ans. La lésion est souvent de type lentigineuse ou ulcérée, mais peut passer totalement inaperçue ou simuler un processus inflammatoire. Son pronostic est péjoratif lié au retard diagnostique, à la fréquence des atteintes ganglionnaires précoces et des récidives locales. Le diagnostic est d'ailleurs classiquement porté au stade métastatique. Il s'agit principalement des muqueuses ORL en particulier sinusiennes et naso-pharyngées, buccales, digestives et génitales. Le mélanocyte dérivant des crêtes neurales, la choroïde de l'œil et les méninges sont également concernés.

b) Mélanome achromique

Il représente 5% des mélanomes. Il prend l'aspect d'un nodule rose. Le diagnostic clinique et histologique est difficile, souvent responsable d'un retard de prise en charge.

c) Halomélanome

C'est un mélanome entouré d'un halo dépigmenté.

d) Mélanome de l'enfant

Il est rare et survient principalement sur grand naevus congénital. *De novo*, son diagnostic différentiel est le naevus de Spitz.

e) Mélanome desmoplastique

Il est rare également et de diagnostic difficile. Il s'agit d'un mélanome fusocellulaire fibrosant neurotrope et parfois neuroïde. Un mélanome cutané peut être entièrement ou partiellement desmoplastique. Lorsqu'il l'est totalement, sa nature mélanique et sa malignité peuvent parfois être méconnues.

f) Métastase de primitif inconnu

Parfois, la découverte d'emblé de métastases cutanées, ganglionnaires ou viscérales ne permet pas de retrouver de lésion primitive à l'examen clinique. Il peut s'agir de mélanomes muqueux ou d'une tumeur primitive ayant totalement régressé.

g) Formes inclassables

Dans 5 à 10% des cas, on ne peut classer le mélanome dans aucune catégorie précédemment citée.

4. Dermoscopie

Cette technique non invasive, réalisable in vivo et peu coûteuse, permettrait d'améliorer la performance diagnostique de 20% à condition d'être réalisée par un dermatologue expérimenté[6]. Elle utilise un éclairage incident dont le rayonnement est absorbé ou réfléchi par la mélanine, ce qui permet d'améliorer la détection des lésions malignes. Elle permet un grossissement 10X.

5. Histopathologie

a) Biopsie

La biopsie totale est préconisée devant une suspicion de mélanome car elle permet d'étudier les différents aspects de la lésion, d'évaluer son degré d'invasion et de préciser son pronostic. La marge de résection est préconisée à 2mm.

La biopsie partielle est à proscrire sauf pour des lésions dont l'exérèse serait trop délabrante.

b) Cytologie

Les cellules mélanocytaires du mélanome apparaissent sous forme de grosses cellules à cytoplasme saupoudré de très fines granulations de mélanine.

Les mélanocytes atypiques : ils sont tantôt fusiformes, naevoïdes ou épithélioïdes avec pléomorphisme, anisocytose et un noyau hyperchromatique.

Les mélanocytes malins sont siège de monstruosités nucléaires, d'une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, de mitoses augmentées en nombre et atypiques, de pigmentations mélaniques.

c) Architecture

Les cellules, isolées ou disposées en thèques irrégulières ou en amas, envahissent le derme mais également l'épiderme et les annexes. Il s'y associe une réaction inflammatoire de type lichénoïde, une néo-angiogénèse, des emboles vasculaires ou lymphatiques.

Les phénomènes de régression spontanée sont fréquents (excepté pour le mélanome nodulaire). Ils correspondent à la disparition complète ou partielle des mélanocytes tumoraux dans l'épiderme et/ou le derme, un infiltrat lymphocytaire dense au début qui diminue d'intensité lorsque la régression progresse en laissant des mélanophages et une fibrose englobant des capillaires télangiectasiques.

d) Immunohistochimie

En cas de difficulté, comme dans le cas du mélanome achromique, l'immunohistochimie permet de confirmer la nature mélanocytaire : positivité des marquages avec l'antiprotéine S100 et l'anticorps monoclonal HMB45, contrastant avec la négativité de l'expression des marqueurs épithéliaux ou mésenchymateux même si les cellules mélaniques expriment aussi la vimentine.

e) Critères histopronostiques

Indice micrométrique de Breslow

Il représente le facteur pronostique le plus important et correspond à l'épaisseur maximale de la tumeur, mesurée en millimètres, entre la partie supérieure de la couche granuleuse de l'épiderme et la cellule tumorale la plus profondément située dans le derme ou l'hypoderme. Cette mesure a été définie par Breslow en 1970 et s'effectue à l'aide d'un oculaire micrométrique. Il existe une corrélation quasi linéaire entre l'épaisseur tumorale et le délai moyen de survie[7].

Indice de Clark et Mihm

Il correspond à la profondeur d'infiltration de la tumeur dans les différentes couches cutanées :

Niveau I : mélanome in situ de l'épiderme ne dépassant pas la couche basale

Niveau II : infiltration limitée du derme papillaire

Niveau III : infiltration de l'ensemble du derme papillaire

Niveau IV : infiltration du derme réticulaire

Niveau V : infiltration de l'hypoderme

Ulcération

Sa valeur, unanimement reconnue, est prise en compte dans la nouvelle classification AJCC 2001. Elle correspond à une destruction de l'épiderme par des cellules tumorales. Elle est de pronostic défavorable et constitue avec l'indice de Breslow les deux facteurs pronostiques les plus importants.

Régression

Cet autre facteur pronostique est plus difficile à évaluer. Il correspond à des critères histologiques spécifiques comme la dépigmentation de la basale épidermique dépourvue de proliférations mélanocytaires, l'angiogénèse dermique, l'infiltrat inflammatoire du derme et la fibrose dermique.

C. Diagnostic différentiel

1. Tumeurs mélanocytaires

Il s'agit des naevus, des éphélides, des taches café au lait et des lentigines, proliférations linéaires des mélanocytes à la jonction dermo-épidermique.

2. Tumeurs épithéliales

Ce sont les kératoses séborrhéiques, les verrues plantaires, les kératoses actiniques et les carcinomes basocellulaires tatoués.

3. Tumeurs conjonctives ou vasculaires

Les histiocytofibromes pigmentés, les hémangiomes thrombosés et les hématomes sous-unguéaux.

4. Tumeurs achromiques

Il faut discuter un carcinome épidermoïde, un botryomycome, un porome eccrine, un sarcome de Kaposi, une métastase cutanée ou un carcinome neuro-endocrine.

D. Classification des mélanomes

D'une manière générale, plus la lésion est épaisse, moins bon en est son pronostic. Cependant, il existe de nombreux autres facteurs pronostics ayant un impact significatif sur la survie, ce qui a conduit au développement de systèmes de classifications. Plusieurs classifications internationales ont été établies afin de définir les stades cliniques du mélanome :

- classification de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC),
- classification du MD Anderson, qui rend compte de l'évolutivité de la maladie,
- classification en trois stades,
- classification TNM de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC),
- classification conjointe de l'AJCC et de l'UICC

La classification la plus utilisée dans les pays anglo-saxons et dans la littérature est celle de l'AJCC et de l'UICC. En 2001, elle a été réévaluée ce qui a donné lieu à sa sixième édition. Les seuils de profondeurs ont été modifiés (0,75, 1,50, et 4 mm ont été changées en 1, 2,0, et 4,0 mm), l'ulcération a été prise en compte en tant que facteur indépendant de mauvais pronostic, et les lésions épaisses (>4mm) sont passées de stade IIIA à IIC. Le site des métastases ganglionnaires n'est pas considéré, mais le nombre d'adénopathies influence les sous-catégories au sein du stade III. Par ailleurs, les métastases lymphatiques microscopiques (ganglion sentinelle) sont également prises en compte dans le stade III, de même que les métastases « en transit ».

Stades	Critères
Stade IA	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau II ou III de Clark, sans ulcération (pT1a) N0, M0
Stade IB	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau IV ou V de Clark ou avec ulcération (pT1b), N0, M0 Tumeur supérieure à 1mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT2a), N0, M0
Stade IIA	Tumeur supérieure à 1mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT2b), N0, M0 Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT3a), N0, M0
Stade IIB	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT3b), N0, M0 Tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération (pT4a), N0, M0
Stade IIC	Tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération (pT4b), N0, M0
Stade IIIA	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1a, 2a), M0
Stade IIIB	Tumeur sans ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1b, 2b, 2c), M0 Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit » (N1a, 2a, 2c), M0
Stade IIIC	Tumeur avec ulcération (tous pT), métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux (N1b, 2b), M0 Tumeur avec ou sans ulcération (tous pT), métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases « en transit » avec métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s) (N3)
Stade IV	Métastases à distance (tous pT, tous N, M1)

Classification pTNM de l'UICC *(Union Internationale contre le Cancer)* et de l'AJCC *(American Joint Committee on Cancer),* 6^{e} édition.

E. Bilan paraclinique

1. Bilan clinique

Quel que soit le stade du mélanome, l'examen clinique doit être exhaustif, comprenant un examen cutané complet mais aussi la palpation des aires ganglionnaires et de l'abdomen. Il permet de dépister une éventuelle seconde localisation cutanée ou des localisations secondaires mais aussi d'initier le patient à l'auto surveillance.

2. Bilan biologique

Il comprend le dosage de la protéine sérique S100 et des LDH pour les stades III et IV de l'AJCC. Leur valeur prédictive n'est cependant pas bien connue.

3. Radiographie pulmonaire

Elle est encore couramment utilisée de par son faible coût et sa simplicité de réalisation. Son apport est plus que limité, puisque sa sensibilité dans les stades précoces est quasi nulle et qu'elle ne change pas la survie si elle permet la découverte de métastases[8]. Terhune et al. ont identifié des anomalies de cet examen ayant conduit à des investigations complémentaires parmi 15% de 876 patients porteurs de mélanome récemment diagnostiqués, et seul 1 (0,1%) était considéré vrai positif pour une métastase pulmonaire[9].

4. Échographie abdominale

Elle reste également utilisée, à titre d'examen de référence. Elle est de rentabilité très faible et entraîne parfois la réalisation d'examens complémentaires invasifs. Les métastases éventuelles peuvent apparaître comme des lésions hyperdenses ou hypodenses.

5. Échographie ganglionnaire

Elle permet de confirmer ou de découvrir la présence de structures ganglionnaires, leur nombre, leur taille, leur forme et leur échogénécité.. De très grandes séries ont été rapportées récemment, du fait des recommandations concernant sa prescription lors du bilan initial puis au cours du suivi. Sa sensibilité (92%) et sa spécificité (98%) y sont significativement meilleures que celles de l'examen clinique (51% et 91%)[60]. L'étude de Garbe a montré la supériorité tant en sensibilité qu'en spécificité de l'échographie ganglionnaire sur l'examen clinique même après un premier curage[10].

Elle peut déboucher sur une cytoponction ganglionnaire.

6. Tomodensitométrie

- Tomodensitométrie cérébrale :

Le mélanome est l'un des cancers primitifs métastasant le plus au niveau cérébral. L'existence de lésions multiples est le premier élément sémiologique en faveur de localisations secondaires. Elles peuvent prendre toutes les formes possibles, nodulaires, kystiques, nécrotiques, et sont de taille très variable. Elles sont habituellement bien rehaussées par le produit de contraste. Une atteinte de la voûte crânienne est également possible et visible sur les fenêtres osseuses du scanner.

- Tomodensitométrie thoracique :

La sensibilité de cette technique est bonne notamment avec l'acquisition spiralée mais la spécificité n'est pas maximale. Le poumon est un lieu privilégié de métastases. Elles se révèlent sous divers aspects radiologiques :

- Le nodule pulmonaire est l'aspect le plus fréquent des métastases pulmonaires hématogènes. Il se présente classiquement sous la forme d'un nodule dense à contours lisses et réguliers. Le nombre et la taille des nodules sont très variables. La topographie la plus fréquente est basale et périphérique.
- La lymphangite carcinomateuse correspondant à un épaississement des septas lobulaires, du tissu péribronchovasculaire et de la plèvre.

- Tomodensitométrie abdominale :

Elle doit être réalisée sans et avec injection de produit de contraste (aux temps artériel et portal) afin de dépister des métastases spontanément hypodenses, hypervasculaires, les plus fréquentes ou hypovasculaires.

7. Imagerie par Résonance Magnétique

- IRM hépatique

Sa sensibilité est comprise entre 78 et 83%[11]. D'un point de vue morphologique, les métastases présentent des limites irrégulières, une structure interne homogène mais plus souvent en cible avec un halo périphérique hyperintense en T2. La présence de mélanine ayant un effet paramagnétique est à l'origine de l'hypersignal T1 et de l'hyposignal T2[12].

- IRM cérébrale

Elle est plus sensible et plus spécifique que la tomodensitométrie dans le dépistage de métastases. Elle est donc considérée comme étant l'examen de référence.

F. Évolution et pronostic

L'évolution après l'excision chirurgicale peut se faire vers :

- La guérison ;
- Les récidives locales:

- sur la cicatrice ;
- métastases cutanées en transit (en amont du premier relais ganglionnaire) ;

- L'apparition de métastases :

- dans les ganglions satellites ou à distance ;
- habituellement plusieurs organes sont atteints simultanément ;
- les métastases cutanées sont très fréquentes, elles sont de mauvais pronostic[20].
- parmi les métastases viscérales, les plus fréquentes sont pulmonaires[22] (70 à 87%), hépatiques (54% à 77%), cérébrales (39 à 54%), digestives (36%), osseuses (23 à 49%) ;
- ces métastases ne sont pas forcément précédées d'une récidive locorégionale ;
- les métastases hépatiques et cérébrales sont les plus péjoratives.

Le risque de récidive ou de métastases est plus important l'année qui suit le diagnostic.

L'étude de Brand et al.[20] réalisée sur 3258 patients, retrouvait comme principaux facteurs péjoratifs une atteinte métastatique primitivement cutanée, puis au cerveau, l'existence de plus d'un seul site métastatique, et un indice de Karnofsky inférieur à 80.

G. Traitement

1. Prévention

Le principal traitement du mélanome reste la prévention afin d'éviter la survenue de toute lésion tumorale et de diagnostiquer précocement d'éventuelles lésions secondaires.

a) Prévention primaire

Son objectif est de diminuer l'incidence du mélanome. Elle consiste principalement à réduire l'exposition solaire.

b) Prévention secondaire

Elle est destinée à diagnostiquer précocement la maladie afin d'en réduire la morbi-mortalité. Ceci repose sur le dépistage des patients à risque (patient déjà traité pour un premier mélanome ou sujet d'une famille à risque) et sur l'éducation à l'auto-surveillance notamment avec les campagnes de prévention.

2. Traitement au stade local

a) Traitement chirurgical

L'exérèse chirurgicale reste le traitement curatif de référence avant toute dissémination métastatique. Au stade de tumeur primitive, la chirurgie est essentielle. Une fois l'exérèse initiale réalisée, l'exérèse élargie respecte des marges suffisantes consensuelles en fonction de l'épaisseur tumorale et emporte en profondeur tout l'hypoderme.

Les marges d'exérèse actuellement admises en France sont les suivantes (SOR 2005):

Epaisseur de Breslow	Marges d'exérèse recommandées
Mélanome *in situ*	0,5cm
0- 1mm	1cm
1,01- 2mm	1-2cm
2,01- 4mm	2 cm
> 4mm	2-3cm

Marges d'exérèse en fonction de l'épaisseur du mélanome selon Breslow.

Pour les mélanomes de Dubreuilh non invasifs, une marge de 1 cm est recommandée. Lorsque cette marge ne peut être respectée pour des raisons anatomiques et fonctionnelles, une marge de 0,5cm est acceptable sous couvert d'un contrôle histologique strict des berges.

b) Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire régional n'est à l'heure actuelle plus préconisé, puisqu'il apparaît qu'il n'augmente ni la survie sans récidive, ni la survie globale[13, 14].

Le concept du ganglion sentinelle apparaît plus pertinent. Il correspond au premier ganglion recevant le drainage lymphatique de la tumeur. Le but est d'identifier ce ganglion afin que le chirurgien puisse le prélever et que l'anatomopathologiste précise son envahissement métastatique. L'avantage par rapport à la lymphadénectomie systématique est de réserver ce geste lourd aux seuls patients porteurs de ganglions positifs et de permettre un classement précoce et précis des mélanomes relevant d'un traitement adjuvant.

Cette technique consiste à injecter un traceur radioactif (nano colloïdes marqués au technétium 99^{m}) et/ou un colorant (bleu patent) dans le derme situé autour de la lésion tumorale. Les deux méthodes sont souvent associées. Plusieurs injections sont habituellement effectuées. Un enregistrement scintigraphique immédiatement après les injections permet de localiser le premier ganglion relais et de guider ainsi le geste opératoire. L'utilisation d'une sonde de détection peropératoire permet de confirmer l'emplacement du ganglion et la réussite de l'exérèse chirurgicale.

Son utilisation reste encore discutée puisqu'il n'est pas démontré qu'elle ait un impact sur la survie des patients et la survie sans récidive par rapport au curage ganglionnaire systématique[15].

De nombreuses études tendent toutefois à prouver son intérêt pronostique[16, 17], avec un risque significativement augmenté de récidive en cas d'envahissement métastatique du

ganglion sentinelle (mélanomes de stade I et II). Elle peut de plus permettre l'identification des patients au stade III donc susceptibles de bénéficier d'un traitement par immunothérapie.

La biopsie du ganglion sentinelle est une option pour les mélanomes de 1 mm ou plus ou ulcérés, dans le cadre d'essais thérapeutiques.

c) Traitement immunothérapique non spécifique

L'interféron α (INFα) est connu pour ses propriétés anti-tumorales *in vitro* et son effet anti-angiogénique susceptible de freiner la croissance tumorale et le processus métastatique.

Se discute éventuellement un traitement adjuvant par INFα à faible dose, 3 millions d'unités 3 fois par semaine pendant 18 mois, pour les mélanomes dont l'indice de Breslow dépasse 1,5mm. Ce traitement augmenterait la survie des mélanomes sans atteinte ganglionnaire décelable[18].

3. Traitement des récidives locales et des métastases en transit

a) Traitement chirurgical

Il reste le principal traitement du mélanome au stade de métastases en transit (récidives cutanées survenant dans les 5 cm autour de l'exérèse de la tumeur primitive). Cette exérèse ne nécessite pas de marges compte-tenu de la fréquence des récidives locales.

b) Chimiothérapie

Elle est indiquée lorsque la chirurgie est impossible. Le Melphalan est le produit le plus utilisé, dans le cadre de la thermochimiothérapie sur membre isolé. La vaccinothérapie est une alternative, de même que l'électroporation.

c) Thermochimiothérapie régionale pour les mélanomes des membres

Ce traitement consiste à isoler et cathétériser les vaisseaux de la racine du membre et ensuite le perfuser en circulation extracorporelle avec une chimiothérapie à très forte dose et en hyperthermie (38°-40°). Il n'existe pas de preuve pour une augmentation de la survie globale[19].

4. Traitement au stade locorégional

Le traitement des récidives locorégionales reste la chirurgie associée cette fois à de fortes doses d'interféron. Ce dernier traitement a en effet obtenu une AMM comme traitement adjuvant chez des patients dont la rémission est complète par la chirurgie mais considérés à haut risque de rechute systémique, c'est-à-dire avec un indice de Breslow supérieur à 4mm et/ou la présence de métastases ganglionnaires. Sa limite principale est la tolérance du traitement et son retentissement important sur la qualité de vie. Les principaux effets secondaires, en dehors du syndrome grippal, sont d'ordres hépatiques, hématologiques, thyroïdiens et psychiatriques (dépression). Il n'existe pas de preuves pour une augmentation de la survie globale.

5. Traitement au stade métastatique

A ce stade, il n'existe pas de traitement curatif. On utilisera les chimiothérapies (peu efficaces), la chirurgie, la radiothérapie et les traitements en cours de validation tels que l'immunothérapie cellulaire et la thérapie génique.

Le traitement chirurgical doit toujours être proposé au patient devant une métastase unique ou un nombre limité de lésions secondaires. Des survies très prolongées ont été observées après exérèse de métastases viscérales et non viscérales[20, 21, 22].

En chimiothérapie, seules deux molécules ont prouvé leur efficacité sur ces stades mais elle reste toutefois limitée :

- la dacarbazine (DETICENE®) est un agent alkylant. Les résultats sont surtout obtenus sur des localisations cutanées, ganglionnaires et pulmonaires. Elle s'utilise en monothérapie. En traitement adjuvant après reprise chirurgicale, elle n'augmente pas la survie globale[23]. Au stade métastatique, les taux de réponse varient de 15 à 23%, avec seulement 5% de rémission complète et une durée de réponse de 3 à 6 mois.
- La fotémustine (MUPHORAN®) est un nitroso-urée. C'est une molécule liposoluble qui franchit la barrière hémato-encéphalique et permet d'avoir un taux de réponse objective sur les métastases cérébrales de l'ordre de 25%[24]. Elle agit également sur les autres métastases viscérales et non viscérales.

La radiothérapie ne s'envisage pour sa part qu'à titre symptomatique dans le traitement des métastases osseuses hyperalgiques, des localisations ganglionnaires, cutanées ou cérébrales inopérables. Elle peut aussi être réalisée en postopératoire en complément de la chirurgie.

H. Surveillance

La surveillance concerne le patient et les sujets à risque dans la famille.

La stratégie du suivi varie en fonction du stade du mélanome. Les nouvelles recommandations proposées par les SOR 2005 sont les suivantes :

- Stade I AJCC :
    - Standards :
        - Examen clinique complet tous les 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans pendant toute la vie,
        - Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive.

      Aucun examen d'imagerie complémentaire en dehors de signes d'appel (accords d'experts).
- Stades IIA et IIB AJCC :
    - Standards :
        - Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà,
        - Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive.
    - Options :
        - Echographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années,
        - Aucun examen d'imagerie complémentaire n'est recommandé en dehors de signes d'appel ou pour les patients qui reçoivent un traitement adjuvant. Leur réalisation est à discuter individuellement avec le patient.

- Stades IIC et III AJCC :
    - Standards :
        - Examen clinique complet tous les 3 mois pendant 5 ans, puis une fois par an au-delà,
        - Education du patient à l'autodépistage d'un nouveau mélanome et à l'autodétection d'une récidive.
    - Options :
        - Echographie locorégionale de la zone de drainage tous les 3 à 6 mois pendant les 5 premières années,
        - Des examens d'imagerie complémentaires (TEP, TDM abdomino pelvienne, cérébrale ou thoracique) peuvent être pratiqués pendant les 5 premières années à la recherche de métastases à distance. Leur fréquence est à adapter au cas par cas.

III.LA TOMOSCINTIGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS (TEP)

La tomographie par émission de positons, ou PET (Positron Emission Tomography), est une technique d'imagerie médicale qui permet d'obtenir, *in vivo* chez l'homme, la cartographie tridimensionnelle au sein des organes d'un paramètre physiologique comme le métabolisme du glucose, le débit sanguin, ou la densité de récepteurs d'un système de transmission neuronale. Cette cartographie 3D est obtenue à partir de la distribution volumique et temporelle d'un radio-pharmaceutique spécifique injecté au sujet.

A. Bases de l'imagerie TEP

1. Emission de positons

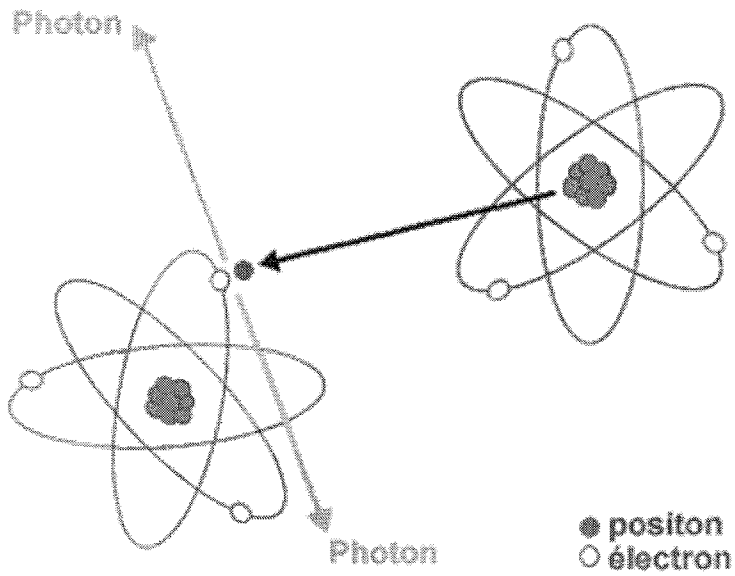
La TEP est une technique d'imagerie scintigraphique utilisant comme source indirecte de photons des radiopharmaceutiques marqués par un radionucléide émetteur de positon (ou électron positif). Comme pour toute méthode scintigraphique, la distribution des molécules marquées est visualisée *in vivo*, ce qui fournit une image plus fonctionnelle qu'anatomique. L'imagerie TEP se distingue cependant de la scintigraphie conventionnelle par des particularités liées à la nature des éléments radioactifs utilisés. Les isotopes émetteurs de positons sont en effet essentiellement des éléments de numéro atomique faible et de période courte : le faible numéro atomique des éléments les plus utilisés (carbone-11, azote-13, oxygène-15, fluor-18) est un avantage car il rend possible un marquage altérant très peu la structure, et donc le comportement biologique, des petites molécules biologiques. C'est ainsi que les sites du métabolisme glucidique peuvent être visualisés avec le 2-désoxyglucose marqué par le fluor-18.

Ces isotopes sont tous artificiels et produits par un cyclotron. Ils se caractérisent par une période très courte, ce qui limite l'utilisation de certains d'entre eux (carbone-11, azote-13, oxygène-15) aux seuls sites disposant d'un cyclotron. Seul le fluor-18, dont la période de 2 heures en permet le transport, est utilisé en routine, d'où son intérêt en cancérologie lors de son couplage au désoxyglucose.

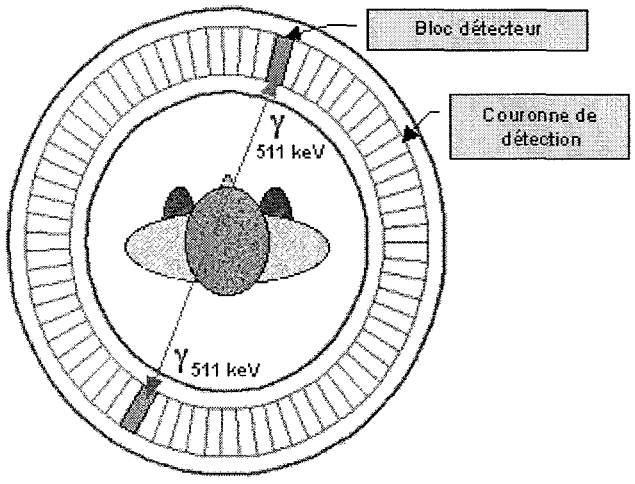
L'enrichissement en protons du noyau de l'atome de fluor à l'aide du cyclotron rend l'atome instable. Afin de revenir à son état fondamental, le fluor émet un positon : c'est une réaction de désintégration bêta.

2. Annihilation et détection

Les positons présentent la propriété remarquable de s'annihiler lors de leur rencontre avec un électron à proximité de leur lieu d'émission. L'énergie de masse des deux particules est retrouvée dans une paire de photons gamma de 511 keV émis en opposition (180°).



Cette caractéristique est à l'origine de la mise au point de détecteurs spécifiques placés de part et d'autre du patient, permettant de déterminer la direction d'émission des photons et, par là, de restituer sur des images la distribution spatiale bi- ou tridimensionnelle du traceur dans l'organisme. Les caméras TEP dédiées, qui ont souvent la forme d'un anneau au centre duquel est placé le patient, sont équipées de cristaux scintillants présentant une sensibilité élevée aux photons de 511 keV.



Un système spécifique d'analyse et de traitement doit être associé. La résolution spatiale de ces détecteurs est actuellement de l'ordre de 5 à 6 mm. La caméra TEP permet d'atteindre des taux de comptage élevés, ce qui ouvre la voie à la quantification absolue de la fixation du traceur. Cette possibilité est particulièrement importante en cancérologie où l'efficacité de réponse à un traitement peut être mesurée objectivement.

3. Correction d'atténuation

Un paramètre supplémentaire pour accéder à la quantification est la correction d'atténuation (autoabsorption par le patient des rayonnements émis). Cette correction des données est possible lorsqu'une carte de la distribution de la densité des tissus peut être superposée à l'image apparente de la distribution du traceur. Cette « carte de correction d'atténuation » est obtenue par mesure de transmission du rayonnement d'une source radioactive externe tournant autour du patient : une source externe émet un rayonnement X ou γ qui traverse les tissus et est recueilli par le détecteur approprié. Ainsi, pour chaque point de cette coupe, l'ordinateur aura connaissance de l'atténuation qu'auront subie les photons émis par le traceur. Le couplage de la TEP à un scanner X (Morpho-TEP) permet également cette correction avec de plus un gain de temps notable.

B. Le traceur : le ^{18}Fluoro-désoxyglucose

1. Métabolisme glucidique

Le glucose est le principal substrat énergétique de l'organisme. Il pénètre dans la cellule et est catabolisé lors de la glycolyse afin de fournir de l'acide pyruvique. Ce dernier fournira de l'énergie (production d'ATP via le cycle de Krebs) nécessaire aux fonctions cellulaires (notamment à l'activité mitotique).

2. Spécificité de la cellule tumorale

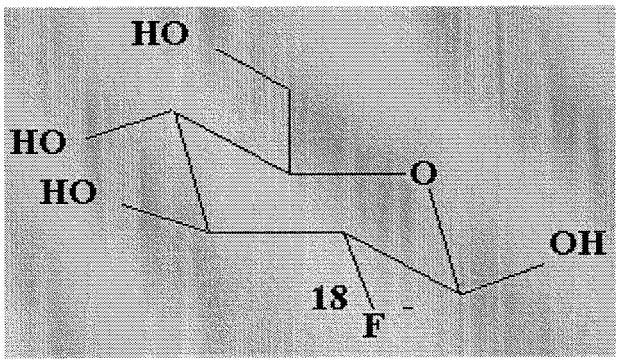
L'augmentation de la glycolyse anaérobie a été décrite initialement par O Warburg dans les années 1930[25,26,27]. Dans une cellule normale, le glucose franchit la membrane cellulaire et y pénètre grâce à un transporteur spécifique dénommé GLUT pour GLUcose Transporter. On dénombre plusieurs transporteurs (Glut 1 à 7). Certains auteurs ont prouvé leur augmentation dans les cellules malignes[28,29] Pour ces deux raisons principales, augmentation du métabolisme glucidique et surexpression des transporteurs de glucose, les cellules malignes sont plus avides de glucose que les cellules normales. C'est cette surconsommation de glucose que la TEP au ^{18}FDG sera amenée à détecter.

3. Le Fluoro-Désoxy-Glucose (FDG) dérivé du glucose

Le FDG est un analogue du glucose. Son devenir dans la cellule est différent de ce dernier. Si initialement, il est capté comme le glucose par les cellules grâce aux transporteurs GLUT, il subit ensuite une phosphorylation pour être transformé en FDG-6-P. Contrairement au glucose-6-P qui peut être retransformé en glucose pour sortir de la cellule ou être dégradé lors de la glycolyse, le FDG-6-P n'est ni métabolisé, ni déphosphorylé et reste ainsi bloqué dans la cellule. Ce phénomène se produit donc dans la cellule normale (les structures normales seront visibles lors de l'examen). Les cellules tumorales étant très avide de glucose (augmentation des transporteurs de glucose et augmentation de la glycolyse au sein de celles-ci), le FDG rentre donc massivement dans la cellule et est transformé en FDG-6-P qui s'accumule. C'est donc cette accumulation en quantité anormalement élevée qui va être exploité par la TEP.

4. Le ^{18}Fluoro-désoxyglucose

Une fois réalisé la synthèse du fluor-18, celui-ci est incorporé dans une molécule de glucose. L'atome de fluor viendra remplacer un groupement OH (hydroxyle) formant ainsi le ^{18}F-FDG. Le marquage du FDG par un atome de fluor-18 radioactif émetteur β+ permet sa détection par le tomographe à émission de positons. On obtient ainsi une détermination *in vivo* de la distribution du désoxyglucose en détectant l'émission radioactive du fluor-18



C. Le Morpho-TEP (imageur TEP + scanner X)

Ces imageurs hybrides, encore désignés sous le terme de « Morpho-TEP » associent une caméra TEP et un scanner X. En pratique, après la réalisation d'un topogramme qui permettra d'identifier les limites de la zone d'acquisition, un scanner X, puis l'acquisition TEP sont réalisés successivement, sans changement de position du patient. Comme il l'a été décrit plus haut, l'intérêt de ce type d'imageur est représenté par la correction d'atténuation d'une part, mais il va surtout permettre les repérages anatomiques. Le fait de disposer de repères anatomiques permettra de décrire plus précisément les anomalies observées mais également d'identifier sur les images TEP une anomalie observée en imagerie conventionnelle et que l'on souhaiterait caractériser. Par ailleurs, il est très fréquent d'observer une fixation du FDG sur des structures de nature non tumorale (structures vasculaires, musculaires...) et le fait de disposer de l'image scanographique permettra ainsi de différencier les fixations physiologiques de celles qui sont pathologiques.

D. Distribution normale du traceur

La distribution normale du traceur montre une fixation prédominante dans le cortex cérébral. La fixation myocardique est variable et dépend des conditions métaboliques (disponibilité des substrats). Les reins concentrent et éliminent le traceur qui s'accumule dès lors dans les voies excrétrices. Une fixation modérée est notée dans les yeux, les glandes lacrymales, le nasopharynx, la moelle osseuse, le foie, la rate, les parois intestinales. Une fixation musculaire est fréquemment notée en cas d'effort ou de tension musculaire accrue pendant la période suivant l'injection. La fixation est diminuée au niveau des tissus graisseux.

E. Utilisation en cancérologie

Le mécanisme du ^{18}FDG est commun aux tumeurs malignes et n'est donc en aucun cas spécifique d'un type histologique. Il dépend toutefois de certains paramètres :

- l'avidité de la tumeur pour le glucose et donc pour le FDG. Les tumeurs agressives ou mal différenciées ainsi que celles à croissance rapide sont avides de glucose et fixent plus le FDG.

- La taille de la lésion. En dessous de 5-10 mm, la TEP détecte mal ou pas les lésions tumorales. Ceci s'explique par la résolution de la caméra et du type d'isotope utilisé.
- La localisation tumorale. La définition d'une hyperfixation est toujours relative à la fixation normale de l'organe. Plus la différence de fixation entre le tissu sain et le tissu néoplasique est grande, plus la détection est évidente. Ceci explique les difficultés d'interprétation des tumeurs rénales, vésicales ou cérébrales où l'accumulation physiologique du radiopharmaceutique est le plus souvent intense.

L'utilisation du ^{18}FDG en cancérologie clinique n'a cessé de se développer depuis ces vingt dernières années. A ce jour, ses principales indications se trouvent :

- dans le diagnostic primaire : dans le cadre du diagnostic différentiel de masses pulmonaires et dans le bilan d'extension initial des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, des cancers du poumon non à petite cellules, des cancers du rhinopharynx, et des mélanomes
- dans l'identification de sites primitifs, lors de la découverte d'une lésion métastatique sans tumeur primitive connue.
- dans le suivi thérapeutique précoce ainsi que l'évaluation de la maladie résiduelle des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens
- dans le cadre des récidives et métastases des cancers colorectaux (pour le bilan d'opérabilité), ainsi que des cancers pulmonaires non à petite cellules
- dans les cas où les données bibliographiques et le contexte clinique amènent à une décision pluridisciplinaire d'utilisation.

Depuis plus de trois ans, les données de la littérature sont unanimes à souligner l'extrême sensibilité de l'examen au ^{18}FDG, sa grande spécificité avec une valeur prédictive positive et négative élevée, comparativement aux techniques tomodensitométriques ou de résonance magnétique.

F. Effets secondaires et contre-indications

Le ^{18}FDG a obtenu, en France, une AMM depuis novembre 1998 et il n'y a eu aucun effet secondaire majeur lié à cet examen si ce n'est une éventuelle claustrophobie.

Le caractère non antigénique du ^{18}FDG permet d'effectuer plusieurs examens.

Après l'examen, le patient reste encore faiblement irradié. Cette irradiation de l'organisme est modérée et de courte durée, de 10 à 11 heures. Cependant il est déconseillé de garder des enfants auprès de soi pendant cette période.

La grossesse est la seule contre-indication à cet examen. Le moindre doute oblige un test de grossesse.

Il est également déconseillé d'allaiter durant les dix heures qui suivent l'injection du produit.

Le diabète n'est pas une contre-indication mais il faut le signaler au médecin car cela modifie la préparation des patients, ainsi que l'interprétation des images parfois.

IV. PLACE ACTUELLE DE LA TEP DANS LE SUIVI DES MELANOMES

En 1991, Kern met pour la première fois en évidence l'importance significative de la consommation d'un analogue de glucose marqué (14C-deoxyglucose) dans des modèles murins de mélanome. En effet, celle-ci est dix fois supérieure à la consommation musculaire, ce qui est une condition nécessaire pour son exploitation en TEP[30]. Le mélanome est par la suite rapidement devenu une des indications préférentielles de la TEP au FDG. Au cours du temps, les constatations des cliniciens et des physiciens ont permis d'affiner ces indications, afin de rendre l'examen le plus sensible possible.

A. Place de la TEP dans la stratégie de prise en charge du mélanome

1. Diagnostic du mélanome

Bien que les lésions primitives soient capables de fixer le FDG de façon intense, l'examen n'a pas de place dans le diagnostic initial, évoqué de manière clinique.

2. Mélanomes de stade I et II (AJCC)

Au stade localisé de la maladie, la totalité des études au recrutement suffisant admettent qu'en l'absence de signe clinique de localisations secondaires régionales ou à distance, la sensibilité de la TEP reste insuffisante.

Une étude prospective sur 70 patients menée par Wagner et al[31] proposait une TEP chez tous les sujets présentant un mélanome de plus de 1mm d'épaisseur selon Breslow ou en récidive locale, suivie d'une biopsie du ganglion sentinelle. La TEP avait correctement identifié 2 métastases ganglionnaires, mais 16 n'était pas mises en évidence par cet examen, soit une sensibilité de 11%. Il n'y avait aucun faux positif et 71 vrai négatifs (spécificité de 100%). Aucun des patients n'avait d'adénopathie palpable au moment de l'examen.

Cette même équipe déterminait d'ailleurs en 2001, sur 49 patients, un volume minimale de 80mm³ au dessous duquel la sensibilité de détection d'un ganglion métastatique de la TEP n'était que de 14%, alors qu'elle passait à 90% au dessus de cette taille[32].

Ceci va dans le sens des études de Fink[33] et Longo[34], qui retrouvaient respectivement sur des séries de 48 et 25 patients au stade I et II, 1 et 2 TEP positives sur 8 et 9 ganglions sentinelles métastatiques. En effet, toutes les adénopathies correctement détectées par la TEP étaient supra-centimétriques.

Récemment, Hafner et al[35] ont comparé biopsie du ganglion sentinelle, échographie de l'aire ganglionnaire satellite, et TEP au FDG. Vingt-six patients présentaient un envahissement métastatique ganglionnaire. Trois seulement avaient une adénopathie palpable, dont 2 étaient retrouvées par échographie, et 2 par TEP ; le diamètre des métastases ganglionnaires était alors au minimum 8 mm. Aucun des 23 patients avec envahissement ganglionnaire infraclinique n'était identifié par ces techniques.

L'étude la plus parlante a été réalisée en 2005, sur une série de 144 patients dont aucun n'avaient de signes cliniques de lésions secondaires (stades I et II)[44]. La TEP n'a détecté que 21% des métastases ganglionnaires régionales (ganglion sentinelle positif), et a en revanche été à l'origine de 23 faux positifs, soit 18 patients classés à tort en stade IV. Le suivi de ces 144 patients par TEP tous les 3 mois n'a permis de détecter au stade précoce (métastase occulte) que 9% des adénopathies régionales et 3% des métastases à distance, ce qui sous-entend que l'examen n'a aucune utilité dans le suivi des patients asymptomatiques.

En l'absence de signes cliniques d'extension régionale et sur des tumeurs à risque métastatique modéré, la TEP ne semble pas avoir sa place (mélanomes de stade I et II), et il est clair qu'elle est beaucoup moins performante que l'étude histologique du ganglion sentinelle dans cette indication.

3. Récidive locale, nodules en transit et métastases satellites

Aucune étude n'a fait passé ce cadre bien précis en temps qu'objectif principal.

En 2000, Stas et al ont comparé les procédures diagnostiques conventionnelles à la TEP sur 84 patients présentant des mélanomes en récidive locale, régionale ou à distance. Sept patients présentaient une récidive locale, dont 1 avait une adénopathie suspecte sur les examens paraclinique, mais une TEP négative. Le curage ganglionnaire initialement prévu n'était pas réalisé, et le patient ne présentait pas d'évolution de sa maladie après 26 mois de

suivi. Par ailleurs, sur 18 patients avec métastase en transit ou satellite, 2 bénéficiaient d'une reprise chirurgicale plus étendue par visualisation de nouvelles métastases en transit, et un geste chirurgical était évité à un troisième après découverte d'une métastase ganglionnaire à distance, avec décision d'une chimiothérapie[36].

Sur ces descriptions, l'intérêt de la TEP-FDG dans cette indication semble non négligeable.

4. Métastases ganglionnaires

a) Adénopathies cliniques ou paracliniques

A ce stade, outre la recherche de métastases à distance, la TEP entre en jeu dans la caractérisation d'une adénopathie découverte cliniquement ou sur un examen paraclinique : s'agit-il d'une métastase ou d'un simple ganglion?

Dès 1995, Blessing et al. rapportent une sensibilité de 74% et une spécificité de 93% chez 20 patients avec adénopathie palpable[37]. La majorité des études suivantes ont cependant trouvées des sensibilités plus élevées.

Dans l'étude de Crippa et al., 38 patients avaient une suspicion d'envahissement ganglionnaire clinique, tomodensitométrique ou échographique. Cinquante-six ganglions suspects furent prélevés, dont 37 étaient envahis histologiquement. La TEP, réalisée avant les exérèses ganglionnaires, identifiait correctement des métastases dans 35 adénopathies sur 37, soit une sensibilité de 95%. L'équipe précisait que la sensibilité était de 100% pour les métastases de plus de 10mm, de 83% pour les métastases de 6 à 10mm, et chutait à 23% en cas de diamètre inférieur à 6mm. La spécificité quant à elle était de 84%, la valeur prédictive négative de 89%[38].

Pratiquement, cette situation donne une place précieuse à la TEP-FDG.

b) Métastases ganglionnaires microscopiques et ganglion sentinelle

A ce stade de la maladie, il est clair que le risque de dissémination métastatique est majeur. Cependant, la masse tumorale peut être encore très faible, et il est compréhensible que les limites de détection de la TEP soient atteintes, comme il a été décrit plus haut (volume tumoral minimum détecté par la TEP à 80 mm^3). En effet, le volume tumoral au sein d'un

ganglion sentinelle positif est évalué à 4,7 mm^3 en moyenne[39]. Huit études[31, 33, 34, 40, 41, 42, 43, 44] ont étudié cette question, regroupant au total 469 patients stade I et II (indices de Breslow tous supérieurs à 1mm), dont la dissection du ganglion sentinelle était réalisée au décours d'une TEP. Sur ces 469 patients, 124 avaient un ganglion sentinelle positif. Seulement 20 des 124 ganglions sentinelles pathologiques (16%) étaient hypermétaboliques en TEP.

La totalité des auteurs s'accordent donc aujourd'hui à avancer que cet examen ne peut aucunement surpasser l'étude histologique du ganglion sentinelle.

Par contre, la possibilité de métastases à distance étant déjà bien présente en cas de positivité du ganglion sentinelle, il est légitime d'envisager une TEP lorsque le compte-rendu histologique revient positif. Jusqu'en 2006, aucune étude n'avait mesuré son intérêt dans la recherche de métastases à distance en cas de ganglion sentinelle positif sans adénopathie clinique ou paraclinique.

L'équipe de J.Horn[45] vient de publier ses conclusions sur une série de 33 patients porteurs de mélanomes avec métastases ganglionnaires microscopiques infracliniques, chez qui une TEP a été réalisée dans les suites de la reprise chirurgicale initiale. Le bilan biologique hépatique et radiologique conventionnel (radiographie pulmonaire) était alors négatif. Neuf TEP étaient par contre positives, dont 7 ont été suivies par la suite, avec 4 vrais positifs (passage du stade III à IV), 2 faux positifs, et la détection d'une seconde néoplasie dans le dernier cas (carcinome prostatique). Sur les 24 autres TEP, qui étaient normales, seule une était considérée comme faux négatif. Il faut noter qu'à la différence de la plupart des études, les auteurs ne comparent pas ces résultats à la tomodensitométrie.

A ce jour, l'intérêt de la TEP dans ce cas de figure reste donc à démontrer.

5. Métastases à distance

C'est dans ce cadre que le plus grand nombre d'études ont été publiées, retrouvant des résultats relativement équivalents.

Gritters et al.[46] ont les premiers rapporté une utilité de la TEP dans les mélanomes métastatiques sur 12 patients, identifiant 100% des 15 métastases intraabdominales et ganglionnaires, d'un diamètre allant de 0,5 à 8,0 cm, dont 5 n'avaient pas été identifiées par la tomodensitométrie. Il était également identifié 2 métastases cutanées et 2 musculaires, qui furent retrouvées sur le scanner après revue de ce dernier examen en connaissance des informations de la TEP. Ils précisaient déjà une plus mauvaise sensibilité concernant les

localisations pulmonaires avec 4 lésions identifiées sur 27, dont une seulement était supracentimétrique.

Sur une autre série de 33 patients[47] dont les métastases étaient déjà connues, la TEP en identifiait 37/40 soit une sensibilité de 92%. La spécificité était de 77% mais passait à 100% lorsque le médecin nucléaire avait accès aux renseignements cliniques. La TEP identifiait par ailleurs 7 nouvelles métastases non connues.

Damian et al. retrouvaient une sensibilité de la TEP de 93%. Ils précisaient que 24 des métastases identifiées l'étaient 6 mois en avance par rapport à l'examen clinique ou à d'autres examens d'imagerie[48].

L'étude de Rinne[49] comparait les sensibilité et spécificité de la TEP et du scanner dans la détection des métastases. Il était retrouvé une supériorité nette de la TEP pour la quasi-totalité des localisations métastatiques, en dehors des localisations pulmonaires et cérébrales, ou la sensibilité était inférieure à celle du scanner, ce qui rejoint l'étude de Gritter.

Holder[50] confirmait la supériorité de la TEP en comparaison au scanner sur une cohorte de 76 patients, en particulier sur les localisations hépatiques, ganglionnaires, cutanées, musculaires, mais également pulmonaires, ce qui va en contradiction avec la majorité des autres études.

Concernant la discrimination de la TEP dans les mélanomes de stade IV, Gulec n'identifiait par cet examen que 13% des lésions d'un diamètre inférieur à 1cm (2/15), alors que 100% des lésions supracentimétriques (29/29) étaient détectées[51].

Plus récemment[52], sur 18 patients en stade IV AJCC, avec 94 métastases, la TEP avait une sensibilité de 79% et une spécificité de 87%, quasiment identique à l'association scanner et IRM (sensibilité 76% et spécificité 87%). Les auteurs mettaient en avant l'augmentation de la sensibilité (88%) et de la spécificité (91%) en utilisant ces trois examens en complémentarité.

Au total, pour les patients en stade IV, la TEP parait très sensible (87 à 97%). Sa spécificité, plus faible, reste équivalente aux autres techniques paracliniques (44 à 100%). En effet, la TEP souffre de nombreux faux positifs, principalement représentés par les phénomènes inflammatoires et les processus infectieux, siège d'hypermétabolisme au même titre que les néoplasies. L'association à une seconde néoplasie ou à des tumeurs bénignes pose le même problème. Aussi, la connaissance du contexte clinique et des antécédents permet de limiter ce facteur. Sur une étude rétrospective réalisée par Eigtved et al. sur 38 patients, les faux positifs étaient 2 pneumopathies infectieuses, un pseudolymphome cutané bénin, et un

phénomène inflammatoire sur cicatrice de métastasectomie cutanée[53]. Les métastases ganglionnaires, cutanées ou musculaires, mais aussi osseuses sont très facilement détectées. Les moins bons résultats concernant les lésions hépatiques semblent en fait liés à un manque de discrimination du fait de la petite taille fréquente de ces localisations. Quant aux métastases pulmonaires, elles sont, pour une raison encore peu connue, moins bien détectées que par le scanner. Cependant la spécificité élevée dans cette localisation compense la faible spécificité du scanner (très nombreux nodules pulmonaires sans critères de spécificité), et il est admis que ces 2 examens sont complémentaires pour les métastases pulmonaires. Bien sur, de par l'hyperconsommation physiologique de glucose par le cerveau, la TEP n'est pas intéressante dans la recherche de métastases cérébrales, bien que le médecin nucléaire expérimenté puisse décrire des différences de métabolisme à l'étage encéphalique. Par ailleurs, comme il a été décrit plus précédemment pour les localisations ganglionnaires, et comme c'est le cas pour les autres examens d'imagerie, le volume tumoral reste un facteur limitant pour la détection des petites lésions par la TEP.

Le tableau 1 répertorie les principales études réalisées dans le cadre de la recherche de métastases de mélanomes, et en compare les résultats en fonction des localisations.

Tableau 1 : sensibilité et spécificité de la TEP dans les mélanomes métastatiques

Auteur	Année	Nombre patients	Localisation métastases	Sensibilité TEP (%)	Spécificité TEP (%)	Sensibilité MDC (%)	Spécificité MDC (%)
Gritters	1993	12	Abdominales	100	-	-	-
			Ganglionnaires	100	100	-	-
			Pulmonaires	15	-	-	-
			Tissus mous	80	-	-	-
Steinert	1995	33	Tout site	92	100	-	-
Damian	1996	100	Tout site	93	-	-	-
Rinne	1998	100	Ganglionnaires				
			- abdominales	100	100	83	100
			- périphériques	97	100	67	100
			Médiastinales	71	100	20	87
			Hépatiques	100	100	60	87
			Abdominales	100	94	27	78
			Osseuses	100	100	66	93
			Cutanées	100	100	43	100
Holder	1998	76	Tout site	94	83	55	84
Eigtved	2000	38	Tout site	97	56 (FP++)	62	22
			Abdominales	100	100	100	100
			Pulmonaires	100	-	33	-
Tyler[54]	2000	95	Tout site	87	44	-	-
Acland[55]	2000	44	Tout site	87	78	-	-
Swetter[56]	2002	104	Tout site	84	97	58	70
Gulec	2003	49	Supracentimétrique	100	75	-	-
			infracentimétrique	13	33	-	-
Fuster[57]	2003	156	Tout site	74	86	58	45
			Pulmonaires	57	92	93	70
			Hépatiques	85	100	96	89
			Ganglionaires	88	95	81	72
			Osseuses	99	99	96	89
Finkelstein	2004	18 (stadeIV)	Tout site	79	87	76	87

MDC : méthodes diagnostiques conventionnelles

B. Principales indications retenues dans la littérature

Malgré le nombre important et toujours grandissant des publications concernant la TEP, il n'y a pas de consensus quant à ses indications précises dans le cadre du mélanome, et sa place optimale dans la stratégie diagnostique ou de surveillance n'est pas codifiée.

Six indications principales sont recensées dans la majorité des études :

- détection de métastases régionales ou à distance lors du diagnostic de mélanome (bilan d'extension).
- évaluation de l'opérabilité d'un patient (métastase présumée unique)
- signe clinique ou paraclinique d'extension de la maladie
- caractérisation de lésions retrouvées sur d'autres examens d'imagerie
- évaluation de la réponse aux différents traitements
- surveillance chez les patients à haut risque de métastases

C. Standards, options et recommandations (SOR)

Les SOR (standards, options et recommandations) sont un programme régulièrement actualisé[58], visant à fournir aux médecins une aide à la prise en charge des patients en cancérologie, en l'absence de consensus. Il s'agit de recommandations proposées par la coopération de groupes d'experts et des centres régionaux de lutte contre le cancer. Leur élaboration repose sur l'analyse critique des meilleures données scientifiques disponibles et leur jugement argumenté par des experts.

Un standard correspond à une attitude clinique reconnue à l'unanimité comme l'attitude clinique de référence par les experts. Dans le cadre de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané, il s'agit de la non-indication de cet examen dans la recherche de micrométastases ganglionnaires.

Les options correspondent à plusieurs attitudes cliniques reconnues comme appropriées par les experts, l'une pouvant avoir la préférence des experts. Dans le cadre de la TEP-FDG dans la prise en charge des patients atteints de mélanome cutané, cet examen peut être utilisé dans les situations suivantes :

- bilan de l'extension initiale des patients porteurs de mélanomes à risque métastatique élevé (stade III AJCC) dans la perspective d'une stratégie de prise en charge à visée curative.

- pour le bilan d'opérabilité d'une métastase présumée unique.

V. L'ETUDE

A. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

Le premier objectif de ce travail était d'évaluer l'impact de la TEP sur la prise en charge thérapeutique des patients suivis pour mélanome sur le site des hôpitaux *Maringer Villemin Fournier* à Nancy.

2. Objectifs secondaires

Il s'agissait par ailleurs :

- de comparer les performances de cet examen à celles des techniques d'imageries conventionnelles utilisées en pratique courante dans les mélanomes, en particulier la tomodensitométrie,
- de réaliser une analyse descriptive des principales situations cliniques dans lesquelles cet examen a été demandé,
- d'évaluer ses capacités diagnostiques en fonction de la localisation anatomique des lésions, organe par organe.

B. Matériels et méthodes

1. Les effectifs

Les dossiers de l'ensemble des patients suivis pour mélanome cutané sur le site *Maringer Villemin Fournier* du CHU de Nancy et adressé dans le service de médecine nucléaire pour un morpho-TEP de janvier 2003, date de la première indication de cet examen dans ce cadre à Nancy, à août 2006, ont été analysés rétrospectivement. Ces patients ont été recensés grâce à l'archivage informatique des dossiers de morpho-TEP, en utilisant le mot-clé *mélanome*.

2. Le Morpho-TEP

a) Déroulement de l'examen

Le service de médecine nucléaire de Nancy utilise un imageur Biograph® Siemens, équipé de cristaux de LSO (orthosilicate de lutétium), couplé à un scanner X pour la correction d'atténuation et le repérage anatomique.

Il existe des contraintes à respecter afin de permettre une interprétation optimale. Les patients doivent être à jeun depuis 6 heures, sauf exception en ce qui concerne les patients diabétiques sous insuline. Cette diète permet de minimiser la fixation myocardique du glucose et d'éviter la compétition entre le glucose et le FDG au niveau des transporteurs membranaires.

Un contrôle de la glycémie est réalisé, une hyperglycémie pouvant conduire à des faux positifs. En cas d'hyperglycémie, une injection d'insuline peut être prescrite, mais dans cette situation l'examen est le plus souvent reporté.

Une voie veineuse permet l'injection lente d'une activité de FDG de 5,5 MBq/Kg, avec un maximum de 550 MBq. Pendant la phase d'accumulation du traceur, un repos allongé est indispensable pour éviter les fixations musculaires. Si nécessaire, une prémédication par anxiolytiques peut être prescrite avant l'injection en vue d'une relaxation musculaire. L'acquisition a lieu 60 minutes après l'injection. Le patient doit rester allongé sur la table d'examen pendant 30 à 50 minutes, les bras le long du corps. Le volume corporel étudié va du sommet du crâne aux pieds.

b) Traitement des données

Le traitement des données brutes est réalisé à l'aide d'algorithmes de reconstruction itératifs. Ces techniques permettent d'obtenir la distribution volumique du traceur qui peut être visualisée sous forme de coupes sagittales, frontales et transversales.

c) Interprétation des examens

L'interprétation tient compte des informations concernant le patient et la réalisation de l'examen :

- la connaissance de la distribution normale du traceur
- le type histologique et la localisation initiale de la lésion
- les résultats des autres examens complémentaires notamment les examens morphologiques qui sont souvent à l'origine de la TEP
- les antécédents du patient qui pourraient interférer avec les résultats de l'examen
- les traitements en cours ou passés (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie...) et le délai écoulé par rapport à la TEP
- la possibilité d'un diabète et le taux de glycémie avant injection
- la dose de FDG injectée
- le délai entre l'injection et l'acquisition

Une hyperfixation sera considérée comme pathologique si sa localisation et/ou son intensité visuelle ou quantitative (mesure du SUV, *Standardized Uptake Value*) sont inhabituelles. L'indice SUV permettra d'éventuelles comparaisons entre deux examens.

3. Le recueil des données

a) La feuille de saisie

Les informations recherchées dans les dossiers médicaux étaient :

- les caractères épidémiologiques des sujets (sexe et âge au diagnostic)
- les caractéristiques cliniques et histologiques du mélanome et son extension lors de la demande de TEP, permettant sa classification en stade AJCC
- les examens morphologiques réalisés avant la TEP et leur date de réalisation.
- Les traitements déjà entrepris ou en cours, et leur date par rapport au morpho-TEP
- La situation clinique ayant motivée la demande de morpho-TEP. En réalisant une première revue rapide des indications de morpho-TEP sur Nancy, et à l'aide des données de la littérature, 5 indications principales ont été identifiées:

- L'état d'extension de la maladie lors de la découverte du mélanome, en particulier la recherche d'adénopathies et de métastases à distance
- La présence de signes cliniques de progression de la maladie au cours du suivi, faisant évoquer une récidive.
- Le bilan d'opérabilité sur métastase présumée unique
- La persistance d'un doute quant à la nature d'une lésion sur un autre examen morphologique
- Le suivi du patient, au cours d'une simple surveillance, ou afin d'évaluer l'évolution de la maladie sous traitement

- Le traitement proposé avant le morpho-TEP
- Les résultats de l'examen, à recueillir à l'aide de deux tableaux, et leur comparaison avec l'examen clinique et les résultats des autres examens morphologiques, ainsi que le suivi des patients sur au moins six mois.
- Le stade et le traitement retenu au décours de l'examen

b) Classification AJCC utilisée

L'analyse de la littérature est compliquée par les multiples classifications de mélanomes utilisées par les différents auteurs. Les études les plus anciennes utilisent la classification AJCC 1997, les plus récentes la classification AJCC 2001. Certaines prennent en compte la classification M.D Anderson.

Dans le cadre de cette étude, l'utilisation de la classification AJCC 2001 a été utilisée, bien que compliquant nettement l'analyse statistique de par le nombre des sous groupes étudiés. Il s'agissait donc de répertorier, en plus des renseignements utilisés pour les anciennes classifications, les informations concernant la présence histologique d'une ulcération sur le mélanome, l'analyse du ganglion sentinelle ou la présence de métastases en transit. Le paramètre ulcération était parfois non précisé sur les comptes-rendus histologiques des mélanomes anciennement diagnostiqués, il était dans ce cas considéré comme négatif. La dissection du ganglion sentinelle étant réalisé en pratique courante à Nancy, ce paramètre a pu être répertorié sans problème.

c) Interprétation des résultats des examens

Lors de l'interprétation du morpho-TEP, un site présentant un hypermétabolisme pathologique était définit comme vrai positif (métastase de mélanome) quand il était confirmé histologiquement. Si il n'était pas possible d'obtenir un diagnostic histologique, le suivi clinique était alors étudié. Celui-ci devait être d'au moins six mois pour être pris en compte. En cas d'évolution clinique en faveur d'une métastase de mélanome, l'hypermétabolisme était considéré comme vrai positif.

Un vrai négatif était un site anatomique suspect de métastase à l'examen clinique ou sur les différents examens radiologiques, mais sans hypermétabolisme pathologique sur le morpho-TEP, et définit comme bénin par l'histologie ou par l'absence d'évolution clinique au cours du suivi.

Un faux positif était un site anatomique positif sur le morpho-TEP mais sans malignité histologiquement, ou sans signe clinique en faveur d'une progression de la maladie dans la région anatomique lors du suivi clinique.

Un faux négatif était une lésion sans hypermétabolisme sur le morpho-TEP, mais avec une histologie ou une évolution clinique ou radiologique révélant une métastase de mélanome.

d) Impact sur la prise en charge

La stratégie thérapeutique qui aurait été validée en l'absence de morpho-TEP n'était pas toujours retrouvée lors de la relecture des dossiers patients. Le stade AJCC avant morpho-TEP était alors défini pour chaque patient en fonction des données qui étaient à la disposition du médecin avant l'examen. En cas d'impossibilité de caractériser une lésion clinique ou paraclinique, cette lésion ne devait pas surclasser le patient. Par exemple, un patient en stade IIA présentant sur une tomodensitométrie un nodule pulmonaire suspect sans caractère formel de malignité restait classé IIA, et non IV. En effet, de nombreux morpho-TEP ont été demandés devant des ambiguïtés cliniques ou paracliniques, dans le but de caractériser des lésions douteuses.

Ce stade était alors associé à une conduite à tenir thérapeutique. Il était ensuite comparé au stade AJCC et au traitement entrepris après morpho-TEP.

Après examen, trois situations pratiques pouvaient être observées :

- aucune influence du morpho-TEP
- changement d'attitude thérapeutique
- examen confortant l'attitude du médecin dans son choix thérapeutique proposé avant morpho-TEP, comme dans le cas d'une indication d'exérèse de métastase présumée unique.

C. Analyse statistique

Les données recueillies sur la feuille de saisie ont été exploitées à l'aide du logiciel « EpiData », en collaboration avec les épidémiologistes du service d'épidémiologie et évaluation cliniques de l'hôpital Marin de Nancy.

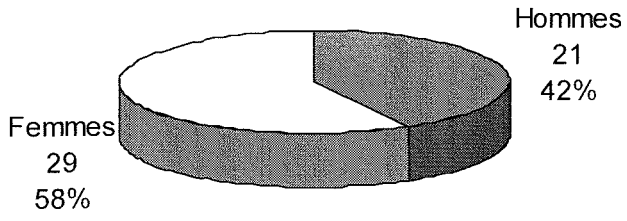
L'étude a porté sur 50 patients, dont 15 ont bénéficié de plus de un morpho-TEP. Au total, 78 situations cliniques ayant nécessité la réalisation d'un morpho-TEP ont pu être analysées. Sur l'ensemble de ces situations, 75 ont pu être exploitées. Trois patients ont été exclus de l'étude, deux du fait de l'évolution concomitante d'une seconde néoplasie (un carcinome rénal et un adénocarcinome du sein), et une patiente perdue de vue et qui avait un suivi clinique inférieur à 6 mois.

VI. ANALYSE DES RESULTATS

A. Caractéristiques de la population

1. Sexe

Notre étude a porté sur un échantillon de 50 patients. En accord avec les données épidémiologiques de la littérature, cet échantillon est en majorité constitué de femmes, avec 29 femmes pour 21 hommes.



2. Age

L'âge moyen lors du diagnostic de mélanome était de 57 ans, avec des extrêmes de 20 à 83 ans et un écart type de 17 ans.

3. Suivi des patients

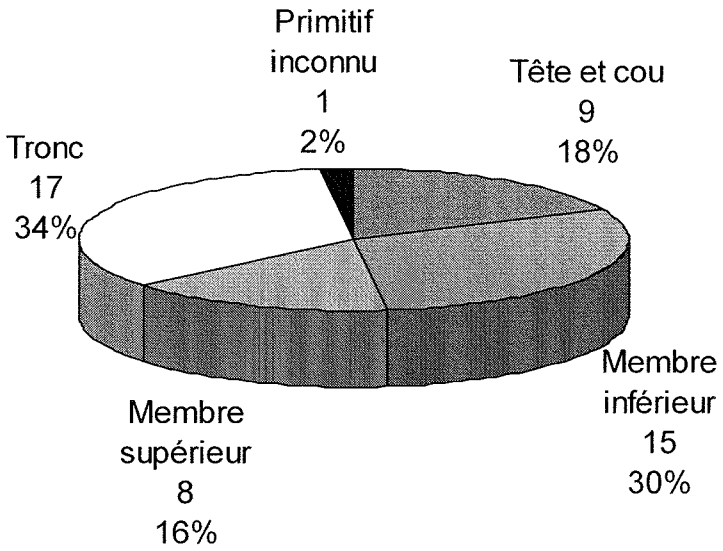
Le suivi clinique des patients a été au minimum de 6 mois après la réalisation du morpho-TEP. Le décès est survenu dans 9 cas, l'origine en était exclusivement l'évolution du mélanome.

4. Nombre d'examens

Les 50 sujets ont bénéficié de 1 à 5 morpho-TEP, ce qui explique les 75 examens recensés. Pour une même situation clinique, le nombre moyen d'examens paracliniques réalisés avant la décision de morpho-TEP était de 1, avec des extrêmes de 0 à 4. Il s'agissait en premier lieu de tomodensitométrie.

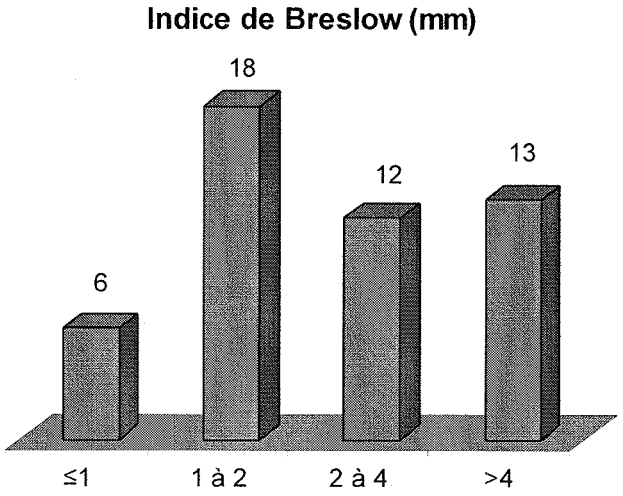
5. Localisation du mélanome

On retrouve une atteinte préférentielle du tronc et des membres inférieurs. Parmi les 17 localisations au tronc, 12 touchaient le dos (71%), et 10 concernaient des hommes (59%). Concernant les membres inférieurs, il s'agissait de femmes dans 73% des cas (11 femmes pour 4 hommes).



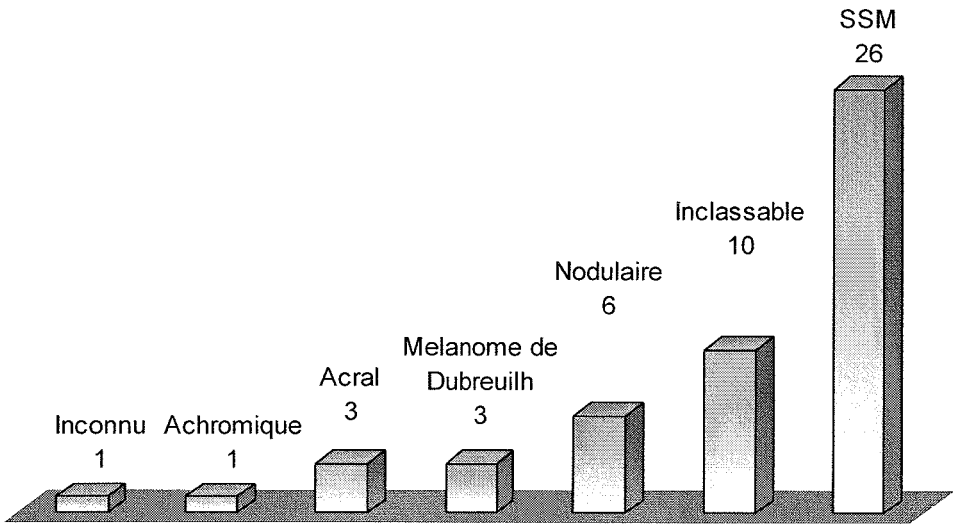
6. Indice de Breslow

L'indice de Breslow était connu chez 49 patients et variait de 0,3mm à 35mm. La médiane était de 2,1mm et la moyenne de 4,1mm.



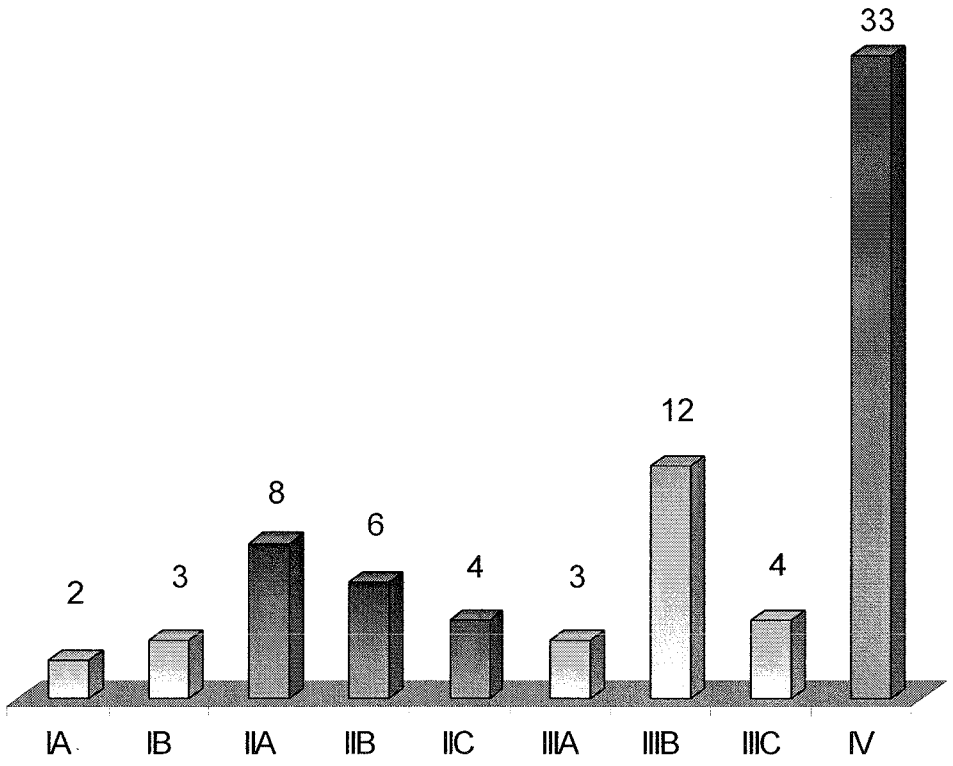
7. Type histologique des mélanomes

Il s'agissait de mélanomes SSM dans plus d'un cas sur deux.



8. Stade des maladies

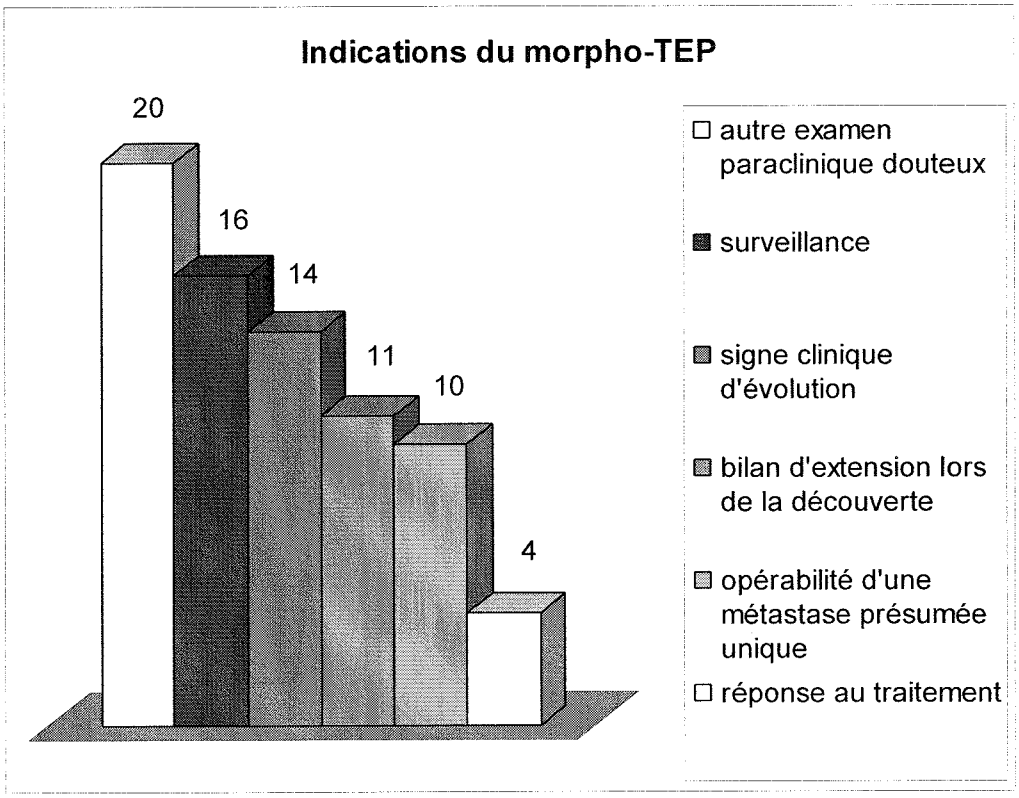
Les patients ont été classés selon la classification AJCC 6° édition. Il s'agit du stade au moment de la demande de Morpho-TEP, sans prendre en compte cet examen, mais en prenant en compte toutes les autres données cliniques ou paracliniques connues, y compris la tomodensitométrie.



B. Indications du Morpho-TEP

Les situations recensées ayant motivé la demande de morpho-TEP ont été les suivantes:

- bilan d'extension de la maladie lors de la découverte du mélanome dans 11 cas (15%). Il s'agissait de mélanome relativement épais, tous supérieurs à 1,5 mm de Breslow,
- présence de signes cliniques faisant évoquer une extension de la maladie dans 14 cas (19%), dont 8 dans le cadre de la découverte d'une adénopathie,
- bilan d'opérabilité d'une métastase présumée unique dans 10 cas (13%),
- persistance d'un doute après réalisation d'un autre examen paraclinique dans 20 cas (27%), en général une tomodensitométrie,
- surveillance de patients à haut risque de récidive dans 16 cas (21%),
- évaluation de la réponse à un traitement dans 4 cas (5%).



C. Performances du Morpho-TEP

1. Sur la totalité de la population

a) Nombre total de lésions

Au total, 81 lésions métastatiques de mélanome ont été dénombrées sur les 75 situations cliniques. Parmi elles, 50 ont été confirmées histologiquement (61%). Les autres lésions ont été définies comme malignes du fait de leur évolution clinique ou paraclinique.

b) Vrais positifs

Les morpho-TEP réalisés ont permis d'identifier 72 de ces lésions (89%), dont 41 ont été confirmées histologiquement (57%).

c) Faux négatifs

Neuf lésions malignes n'ont pas été identifiées par le morpho-TEP, regroupées dans 5 cas. La confirmation de la nature des lésions a été histologique dans 8 cas. Ces faux négatifs concernaient des localisations :

- cutanées dans 4 cas,
- ganglionnaires dans 3 cas,
- hépatiques dans 2 cas.

Cas n°	Localisation	Nombre de lésions	Particularité
18	**Lymphatique**	1	**Visible au scanner**
20	**Hépatique**	2	**Visible au scanner, taille de 9mm et 7mm (IRM centrée)**
31	**Lymphatique** --------- **Cutanée**	1 ---------- 1	**Infracentimétrique, non vue au scanner** ----------
34	**Lymphatique**	1	**Visible au scanner (25 x 39mm)**
73	**Cutanée**	3	**Non perçues cliniquement**
Total		9	

Tableau n°2 : lésions non identifiées par le morpho-TEP (faux négatifs).

d) Vrais négatifs

Dans 36 situations cliniques ou paracliniques où il existait un doute quant à la nature de la lésion, l'examen était à juste titre négatif.

e) Faux positifs

Dans le cas de 20 hypermétabolismes d'allure pathologique, il s'agissait de lésions bénignes. Ces faux positifs concernaient des localisations:

- ganglionnaires dans 6 cas, dont 3 adénopathies d'origine infectieuse et une tumeur bénigne parotidienne,
- cutanées dans 4 cas, dont 2 granulomes à corps étranger,
- hépatiques dans 2 cas, dont un kyste biliaire,
- pulmonaires dans 2 cas,
- osseuses dans 2 cas,
- ovariennes dans 2 cas, il s'agissait de 2 kystes fonctionnels,
- pancréatique dans 1 cas,
- intestinale dans 1 cas, il s'agissait d'un adénome tubuleux.

Ces résultats ont conduit à une surestimation de l'état de la maladie dans 2 cas, où la prise en compte exclusive du morpho-TEP aurait fait passer le patient en stade IV de la classification AJCC.

f) Sensibilité et spécificité

Au total, la sensibilité du morpho-TEP dans notre étude atteint 89%, tous stades confondus. La spécificité est calculée à 64%. L'exactitude diagnostique est de 79%.

Sur les adénopathies régionales, la sensibilité est de 93%, la spécificité de 57%, l'exactitude diagnostique de 86%. Sur les métastases à distance, la sensibilité est de 87%, la spécificité de 61%, l'exactitude de 75%.

2. Sur les mélanomes de stades I-II

On retrouve 23 morpho-TEP prescrit chez des patients en stade I ou II de la classification AJCC. Il s'agit du stade avant réalisation du morpho-TEP, déterminé à l'aide de toutes les données cliniques et paracliniques connues à ce moment.

Onze localisations secondaires y ont été découvertes, dont 7 ont été détectées par le morpho-TEP, soit une sensibilité de 64%.

La spécificité y est estimée à 77%.

3. Sur les mélanomes de stades III-IV

Cette situation concerne 52 morpho-TEP.

Sur les 70 métastases de mélanome retrouvées dans ce cadre, 65 ont été identifiées par le morpho-TEP, soit une sensibilité de 93%.

La spécificité y est calculée à 60%.

4. Selon la localisation de la lésion

Près de la moitié des lésions secondaires détectées étaient ganglionnaires (45%). Les localisations cutanées étaient également très fréquentes (32%).

La sensibilité de détection des adénopathies était bonne, 92% tout stade confondu, soit 34 adénopathies détectées sur 37, deux des lésions non détectées étant supracentimétriques (12mm et 29mm). La spécificité était moins bonne (71%), celle-ci ayant été diminuée par le biais de deux observations, dans lesquelles les patients avaient présenté des syndromes infectieux bronchiques peu avant le morpho-TEP, créant des faux négatifs. Dans les 2 cas, les adénopathies bénignes étaient retrouvées au scanner de façon concomitante, et non retrouvées lors du contrôle tomodensitométrique réalisé à distance.

Si l'on ne considère que les adénopathies périphériques, la sensibilité est de 93% (spécificité 57%), alors qu'elle est de 88% sur les adénopathies profondes (spécificité 79%).

La sensibilité sur les localisations cutanées était de 85%, puisque 4 lésions n'ont pas été détectées, dont 3 n'étaient pas palpables cliniquement, et l'ont été un mois après. La spécificité n'a pas pu être calculée du fait de l'impossibilité de définir les vrais négatifs, puisque en dehors de la clinique, aucun autre examen n'analyse correctement le revêtement cutané. L'échographie y est sensible, mais n'est réalisable qu'en connaissance d'un site à explorer.

Sur l'ensemble des situations cliniques au moment du morpho-TEP, aucune lésion cérébrale n'a été découverte. Cependant 4 patients présentaient des antécédents de métastases cérébrales de leur mélanome. Deux d'entre eux avaient bénéficié d'une exérèse chirurgicale de ces lésions, un autre d'une radiothérapie moins de 3 mois auparavant. Ces localisations n'ont donc pas été prises en compte comme des lésions actives au moment de l'examen. Le quatrième patient avait une métastase cérébrale connue au moment de la TEP, et qui apparaissait hypométabolique en TEP du fait de l'œdème cérébral. Une lésion méningée a été détectée sur le morpho-TEP du fait de son extension à la voûte crânienne. Cette lésion a été prise en compte comme une localisation osseuse.

Deux localisations pulmonaires seulement ont été recensées dans l'étude, elles présentaient de plus un volume tumoral très important et apparaissaient de ce fait intensément hypermétaboliques, ce qui explique la sensibilité calculée à 100%, peu significative. Cependant, sur les 14 nodules pulmonaires douteux sur le scanner, 12 étaient muets en TEP, ce qui lui donne une bonne spécificité (86%).

Sur les 6 localisations hépatiques, les 2 qui n'étaient pas détectés par la TEP étaient infracentimétriques (9 et 7mm).

Toutes les localisations osseuses ont été détectées par l'examen.

Les autres localisations étaient ovariennes dans 2 cas, pancréatique, utérine, splénique et mammaire.

	Nombre de lésion	Lésions détectées par la TEP	Lésions éliminées par la TEP	Sensibilité de la TEP	Spécificité de la TEP
Total	81	**72**	36	**89%**	65%
Adénopathies	37	**34**	15	**92%**	71%
Peau	26	**22**		**85%**	
Foie	6	**4**	3	**67%**	60%
Poumon	2	**2**	12	**100%**	86%
Os	4	**4**		**100%**	
Cerveau	0				
Autre	6	**6**		**100%**	

Tableau n°3 : localisation et détection des lésions secondaires

D. Comparaison au scanner seul

Nous avons recensé tous les examens tomodensitométriques réalisés moins de 1 mois avant ou après le morpho-TEP. Dans 40 situations les deux examens ont donc pu être comparés.

Sur les 47 métastases retrouvées dans ces observations, la tomodensitométrie seule n'en a identifié que 25, soit une sensibilité de 53%. La principale cause de cette très faible sensibilité est le manque de discrimination de cet examen sur les lésions cutanées. En effet seule une lésion cutanée sur les 13 a été identifiée. Si l'on ne tient pas compte des métastases cutanées, la sensibilité passe à 71%.

Par ailleurs, le volume d'acquisition du scanner est inférieur à celui du morpho-TEP, puisqu'il n'inclut pas les membres. En excluant les 11 métastases qui étaient en dehors du champ tomodensitométrique, la sensibilité de cet examen est de 69%.

La tomodensitométrie a détecté 15 métastases ganglionnaires sur 19, soit une sensibilité de 79% pour cette localisation.

Cet examen a par ailleurs été générateur de doutes sur les localisations pulmonaires, puisque 12 nodules pulmonaires ont été détectés sans que leur nature ne puisse être définie, mais dont l'évolution ne les a pas fait retenir comme métastases.

Cependant, sur les 9 lésions non détectées par le morpho-TEP, 3 étaient objectivées sur le scanner, dont les 2 lésions hépatiques.

E. Impact sur la prise en charge des patients

1. Impact positif

Les attitudes thérapeutiques proposées aux patients avant la réalisation du morpho-TEP ont été déterminées de 2 façons : soit elles étaient clairement proposées dans l'observation médicale du dossier patient, soit elles étaient déterminées en prenant en compte toutes les données en la possession du clinicien avant la TEP. Il s'agissait de données cliniques, histologiques et paracliniques, dont la tomodensitométrie, et qui permettaient la classification en stade AJCC du patient avant la TEP.

L'attitude thérapeutique a été très clairement modifiée grâce aux données du morpho-TEP dans 15 cas, soit dans 20% des observations. Ces cas concernaient 12 patients, c'est-à-dire que un patient sur quatre (24%) a vu sa prise en charge modifiée après la réalisation de la TEP.

Ces modifications d'attitudes thérapeutiques concernaient 4 patients en stade II de la classification AJCC, 4 patients en stade III, et 7 patients en stade IV.

Les différences de prise en charges induites (à juste titre) par la TEP étaient :

- annulation d'une chimiothérapie au bénéfice d'un geste chirurgical, 2 cas, les 2 patients étant en rémission à au moins 6 mois de suivi après la chirurgie,
- réalisation d'un geste chirurgical d'exérèse alors que le patient ne devait bénéficier que d'une simple surveillance, 4 cas, tous en rémission à au moins 9 mois de suivi après la chirurgie,
- annulation d'un geste chirurgical au profit d'une simple surveillance, 1 cas,
- annulation d'un geste chirurgical et initiation d'une chimiothérapie, 2 cas,
- initiation d'une chimiothérapie alors que le patient ne devait bénéficier que d'une simple surveillance, 1 cas,
- annulation d'une chimiothérapie chez un patient ne nécessitant qu'un simple suivi, 1 cas,
- modification d'une chimiothérapie (fotemustine remplaçant dacarbazine), 1 cas,
- exérèse chirurgicale d'une lésion unique au lieu d'une immunothérapie, avec rémission au moins après 1 an de suivi, 2 cas,
- initiation d'une chimiothérapie au lieu d'une immunothérapie, 1 cas.

Attitude avant morpho-TEP	Attitude après morpho-TEP	Effectifs
Chimiothérapie	**Chirurgie**	2 cas
Surveillance	**Chirurgie**	4 cas
Chirurgie	Surveillance	1 cas
Chirurgie	Chimiothérapie	2 cas
Surveillance	Chimiothérapie	1 cas
Chimiothérapie	Surveillance	1 cas
Poursuite de la même chimiothérapie	Modification de la chimiothérapie	1 cas
Immunothérapie	**Chirurgie**	2 cas
Immunothérapie	Chimiothérapie	1 cas

Tableau 4: description des modifications d'attitude thérapeutique au décours du morpho-TEP

2. Impact négatif

Dans 2 observations, le morpho-TEP a surévalué le stade de la maladie, faisant passer le patient à tort en stade IV de la classification AJCC.

Il s'agissait pour le premier cas d'une des observations déjà décrites, dans laquelle un syndrome infectieux bronchique avait été générateur d'adénopathies médiastinales. La bonne connaissance du contexte clinique et la collaboration avec les pneumologues et les médecins nucléaires ont permis le redressement diagnostic.

Le second cas concernait un morpho-TEP réalisé dans le cadre d'une surveillance chez une patiente à haut risque de métastase. L'examen retrouvait un hypermétabolisme, douteux en connaissance du contexte, sur un segment hépatique et au niveau iliaque interne droit, pouvant correspondre à l'ovaire sur le scanner de positionnement. La négativité de la tomodensitométrie ainsi que de l'IRM centrée sur le foie faisait révoquer la malignité des lésions. La lésion ovarienne pouvait correspondre à un kyste fonctionnel, la lésion hépatique génératrice de l'hypermétabolisme n'a pas été identifiée.

Dans un cas, un hypermétabolisme ganglionnaire sous maxillaire était noté, d'allure pathologique, pour lequel un curage était proposé. Il s'agissait en fait d'une tumeur bénigne parotidienne.

Les faux-négatifs de la TEP n'ont pas eu de conséquences sur la prise en charge des patients du fait de leur détection clinique ou par les autres examens d'imagerie (complémentarité du scanner).

3. Exemples

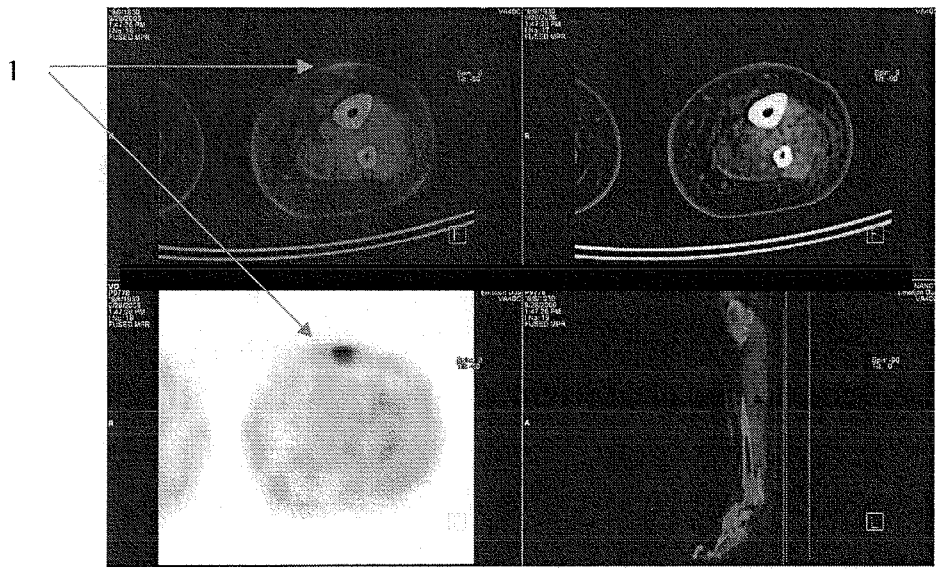
Exemple n°1 :

Chez cette patiente, un mélanome du tiers moyen de la jambe droite SSM de 2,4 mm de Breslow était diagnostiqué en 2001. Au cours du suivi clinique, l'observation de 2 lésions cutanées douteuses en 2006, une sur chaque jambe, sans aucun autre signe clinique, a motivé la réalisation d'une tomodensitométrie, strictement normale. La TEP-TDM réalisée 7 jours après le scanner objectivait :

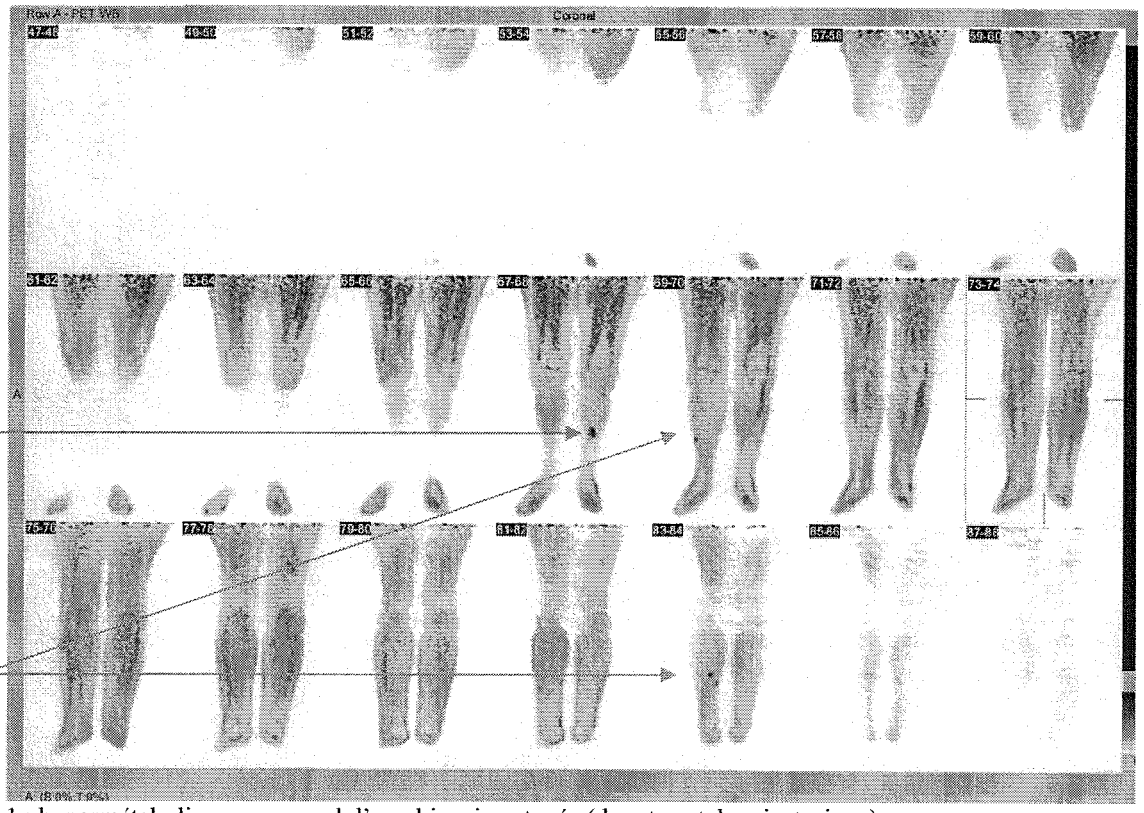
- un hypermétabolisme de la face antérieure de la jambe gauche (1), correspondant à une biopsie cutanée réalisée 5 semaines auparavant (keratose telangiectasique),
- trois hypermétabolismes de la jambe droite (2), dont un seul connu cliniquement et biopsié auparavant (métastase de mélanome), les 2 autres étaient identifiés a posteriori comme métastases de mélanome histologiquement,
- un hypermétabolisme inguinal droit (3), non connu cliniquement, et non identifié par les radiologues lors du scanner, correspondant à une métastase ganglionnaire de mélanome.

Il a été décidé d'associer un curage ganglionnaire inguinal (un ganglion envahi sur 5) à la thermochimiothérapie qui avait été proposée après le scanner et avant la TEP-TDM.

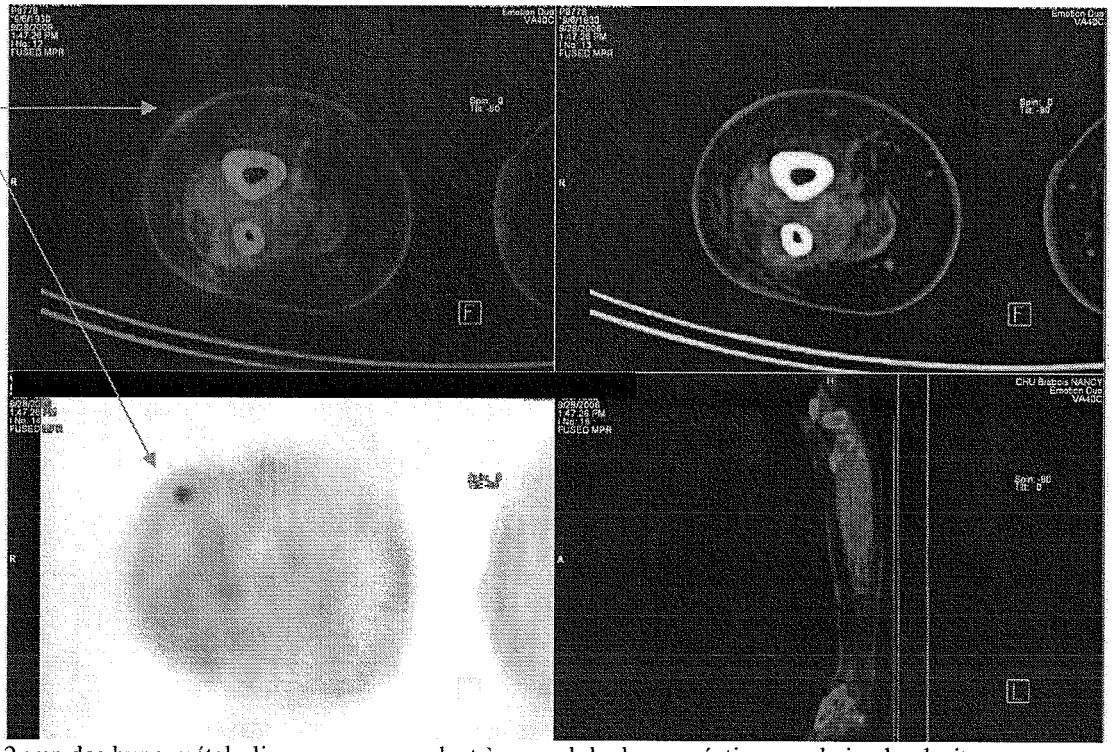
Cet exemple illustre la précocité diagnostique de la TEP-TDM sur les lésions ganglionnaires et cutanées, supérieure à la tomodensitométrie et à la clinique.



1 : hypermétabolisme en regard d'une biopsie cutanée de la jambe gauche (keratose telangiectasique)

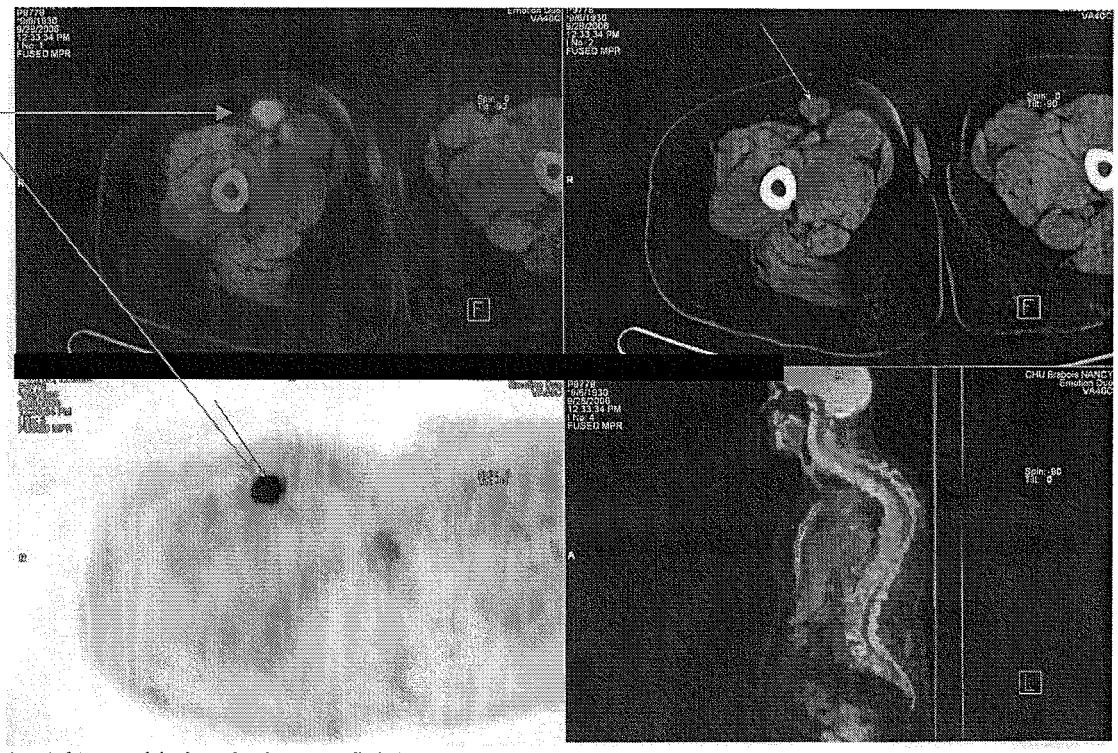


1 : hypermétabolisme en regard d'une biopsie cutanée (keratose telangiectasique)
2 : hypermétabolismes correspondant à trois nodules de perméation sur la jambe droite



2 : un des hypermétabolismes correspondant à un nodule de perméation sur la jambe droite

3



3 : Adénopathie inguinale superficielle droite intensément hypermétabolique, non perçue cliniquement

Exemple n°2 :

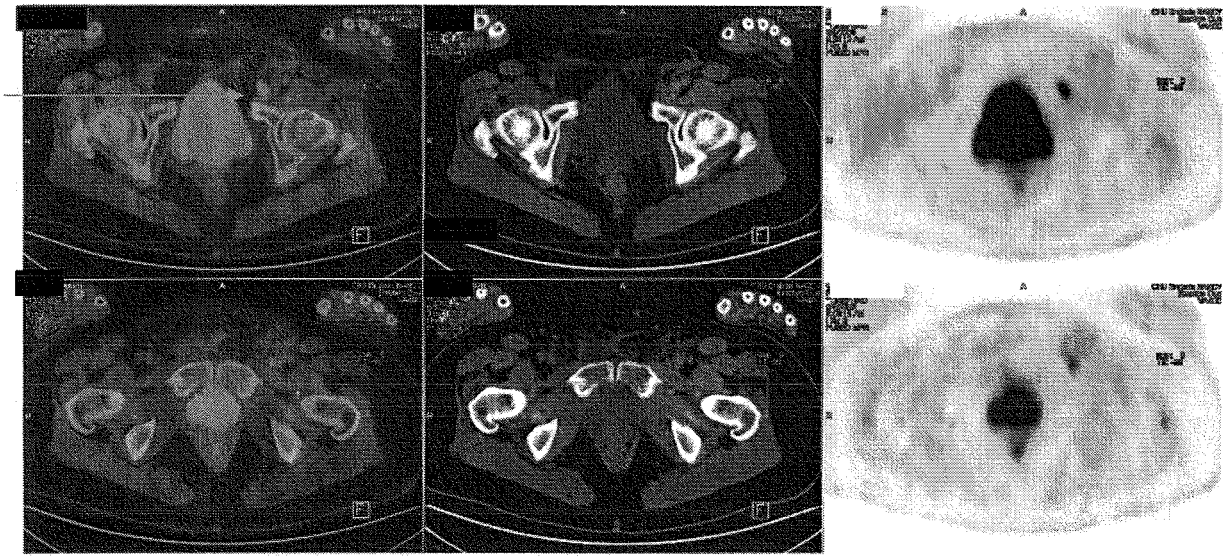
Cette patiente de 57 ans a présenté une métastase ganglionnaire inguinale gauche de mélanome en 2006, dont le primitif n'a pas été identifié. Un curage inguinal droit a été réalisé (trois ganglions envahis), et le suivi tomodensitométrique a par la suite identifié 3 ganglions résiduels inguinaux gauches non suspects, mais également une adénopathie inguinale droite de 15 mm douteuse, motivant une TEP-TDM, réalisée 9 jours après le scanner. Celle-ci décrivait :

- un hypermétabolisme inguinal gauche (1) en regard de l'atteinte ganglionnaire initiale (curage un mois auparavant), dont l'histologie permettra l'identification d'une métastase ganglionnaire résiduelle,
- un hypermétabolisme cortical du tiers supérieur du fémur gauche (2), dont l'analyse histologique sur biopsie conclura en une métastase osseuse de mélanome,
- l'absence d'hypermétabolisme inguinal droit, sans tissu tumoral identifié dans cette zone (deux ganglions prélevés chirurgicalement), soit un vrai négatif de la TEP.

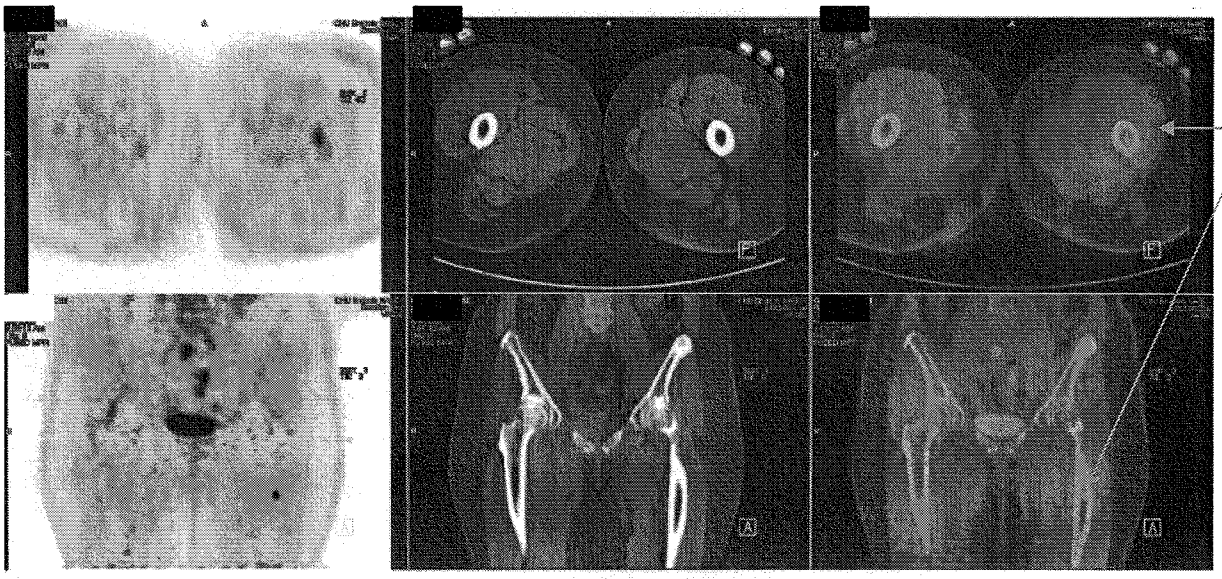
Le traitement par interféron prévu initialement était annulé, et une chimiothérapie par dacarbazine était débutée.

Cet exemple illustre la bonne sensibilité ganglionnaire et osseuse de la TEP-TDM, et son rôle dans la caractérisation des lésions douteuses, puisqu'il aurait pu permettre d'éviter un geste chirurgical inutile dans ce cas (biopsie ganglionnaire inguinale droite).

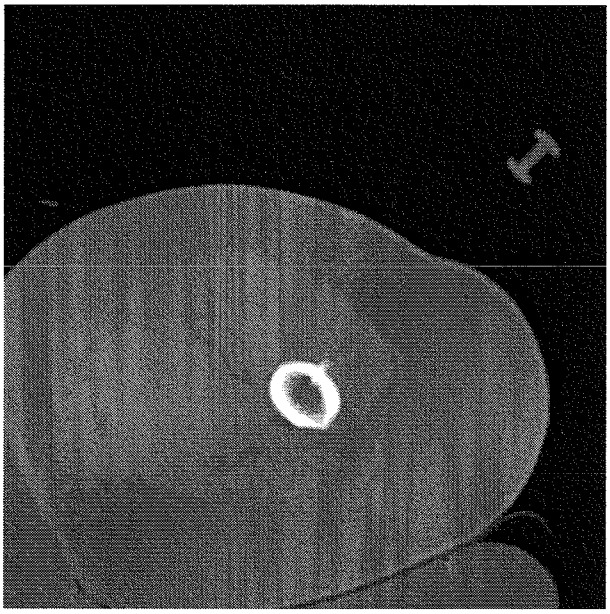
1



1 : hypermétabolisme inguinal droit correspondant à une métastase ganglionnaire de mélanome.



2 : hypermétabolisme cortical du tiers supérieur du fémur gauche correspondant à une métastase osseuse.



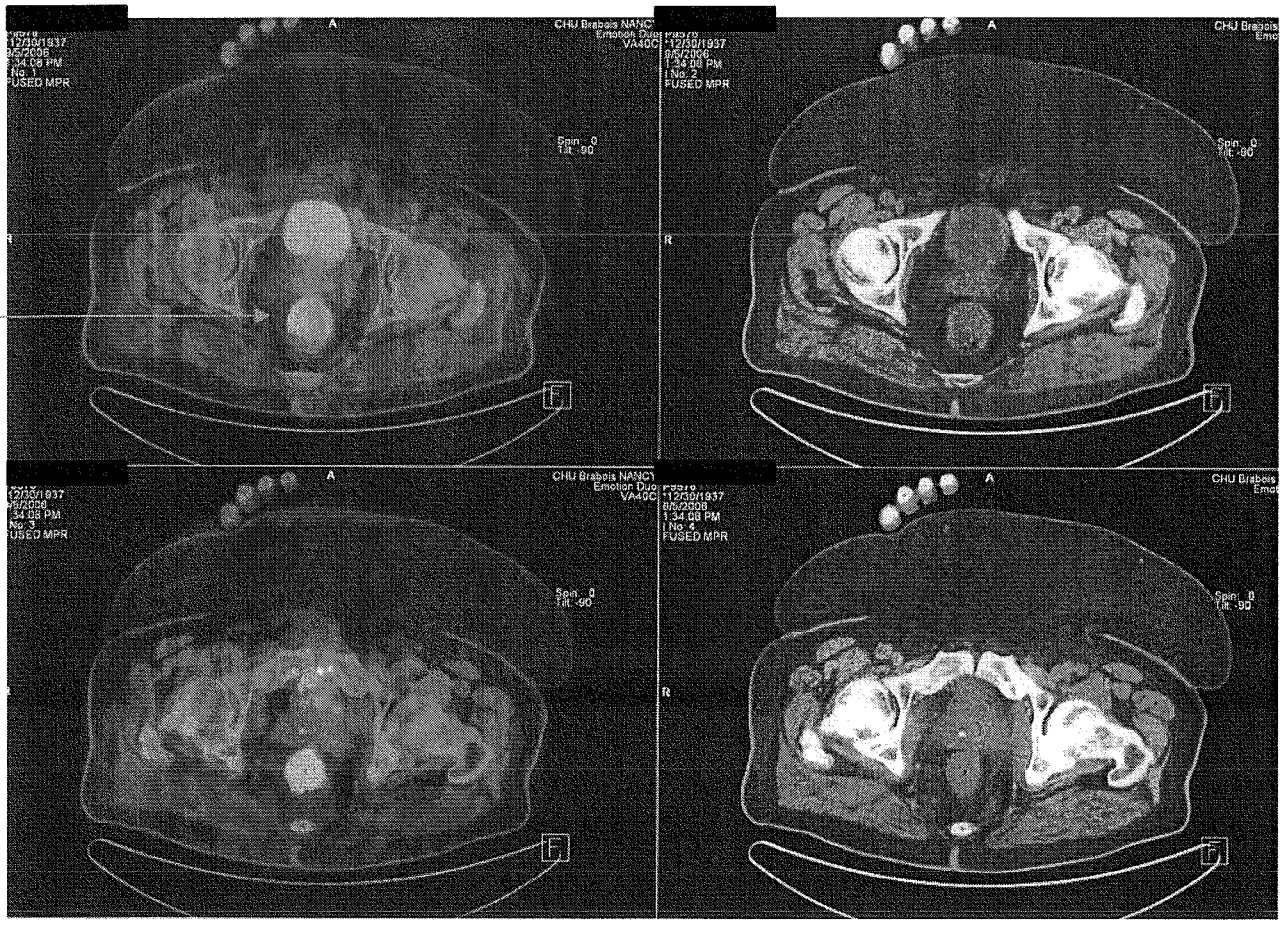
Ponction osseuse guidée par tomodensitométrie.

<u>Exemple n°3</u> : Cas d'un faux positif.

Cas d'un patient de 68 ans, porteur d'un mélanome nodulaire du bras droit de 2,9 mm de Breslow, diagnostiqué en juillet 2006. Une image pancréatique douteuse au scanner lors du bilan d'extension n'était toujours pas caractérisée malgré une IRM, et une TEP-TDM était réalisé. Celle-ci décrivait :

- un hypermétabolisme rectal intense (1),
- l'absence d'hypermétabolisme pancréatique.

Une coloscopie sera réalisée au décours de la TEP, retrouvant une tumeur végétante ulcérée recto-sigmoïdienne, correspondant à un polyadénome tubuleux. Cette lésion a été considérée dans l'étude comme un faux positif, puisque sans rapport avec le mélanome. Les biopsies pancréatiques étaient négatives, cependant la lésion n'a à ce jour pas été identifiée du fait d'une intervention chirurgicale récusée.

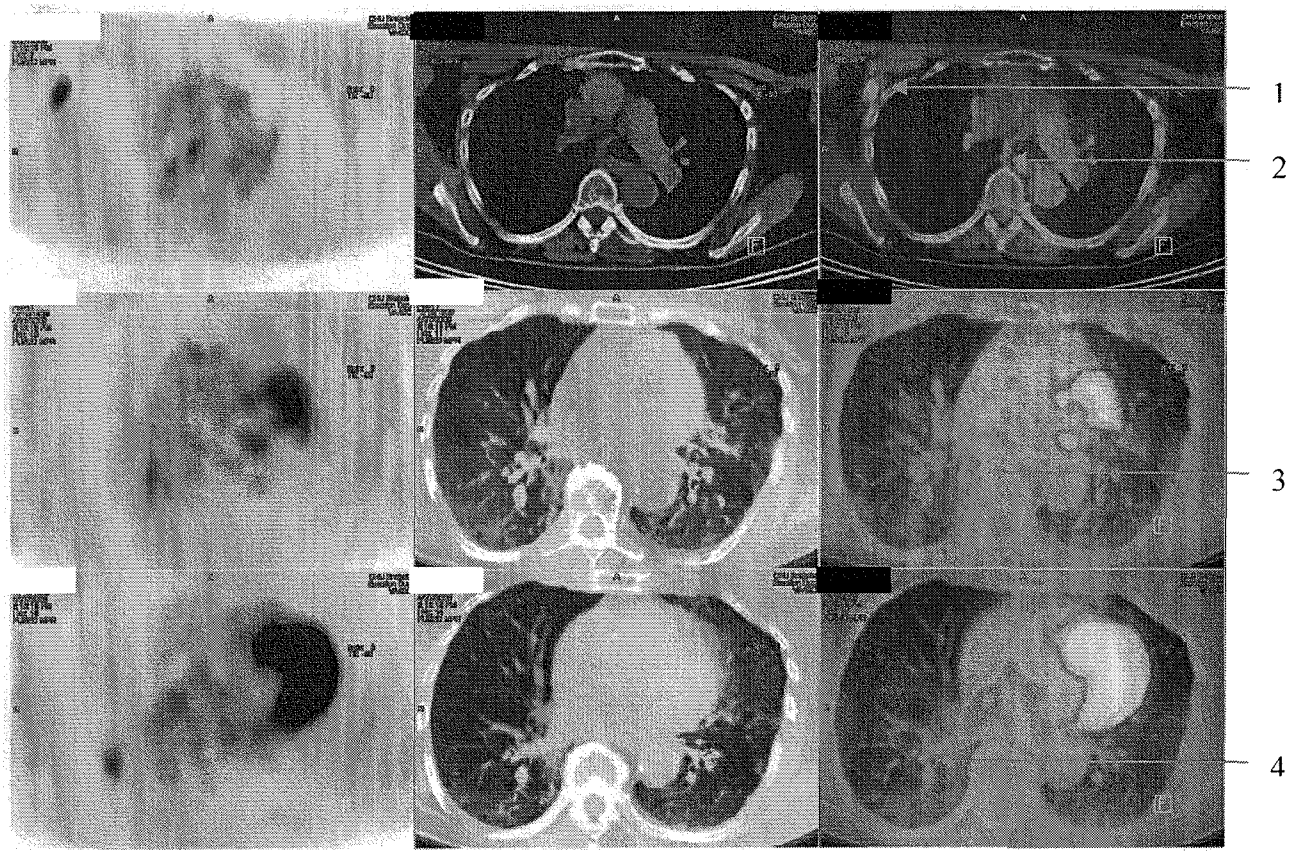


1 : hypermétabolisme rectal correspondant à un polyadénome tubuleux.

<u>Exemple n°4</u> : Faux positifs sur pneumopathie infectieuse.

Cas d'une patiente de 76 ans suivie depuis 2002 pour un mélanome SSM du bras droit de 1,8 mm selon Breslow. En mars 2005 survient une récidive ganglionnaire axillaire droite, devant laquelle est réalisée un scanner. Celui-ci décrit un nodule parenchymateux pulmonaire de 10 x 12mm non connu, une TEP-TDM est donc réalisée 3 semaines après. Celle-ci retrouve :

- un hypermétabolisme axillaire droit (1) correspondant aux métastases ganglionnaires connues cliniquement,
- une adénopathie hypermétabolique sous carinaire (2) et deux hypermétabolismes lobaires inférieurs droits (3, 4) considérés comme suspect. Le contexte clinique et le suivi paraclinique de ces images concluront en une pneumopathie infectieuse.



1 : Adénopathie axillaire droite, métastase de mélanome
2 : Adénopathie sous-carinaire d'origine infectieuse
3, 4 : foyers de pneumopathie

F. Impact dans les bilans pré-chirurgicaux de métastase présumée unique

La confirmation de l'unicité d'une métastase, en vue d'un traitement chirurgical curatif, est une des principales indications de la TEP dans la prise en charge des mélanomes. Il nous a semblé intéressant de décrire le suivi des patients ayant bénéficié d'un morpho-TEP dans ce cadre.

Cette indication a été relevée chez 10 patients (13% des indications de morpho-TEP) :

- Dans un cas, le morpho-TEP a révélé une extension plus importante de la maladie, faisant récuser le geste chirurgical (métastase pulmonaire et ganglionnaire).
- Dans un cas où l'indication était l'exérèse d'une métastase pancréatique présumée, le morpho-TEP décrivait un hypermétabolisme rectal. Il s'agissait d'un adénome tubuleux dont l'exérèse était rapidement organisée. Dans les suites, le geste pancréatique n'était pas réalisé du fait de la survenue d'un évènement intercurrent.
- Dans 8 cas, la chirurgie a été réalisée dans les suites du morpho-TEP, celui-ci n'ayant pas révélé d'autre localisation que celle connue. Le tableau n°5 expose ces différentes situations cliniques et leur suivi.

Cas n°	**Localisation de la lésion opérée**	**Suivi**
1	Peau	Récidive ganglionnaire et cutanée à 12 mois
8	Lymphatique	Récidive splénique à 5 mois
10	Cerveau	Toujours en rémission à 3 ans
23	Lymphatique	Récidive ganglionnaire et ovarienne à 21 mois
44	Ovaire	Récidive intra-abdominale à 6 mois
46	Lymphatique	Récidive ganglionnaire à 13 mois
48	Pulmonaire	Toujours en rémission à 12 mois
57	Peau	Toujours en rémission à 12 mois

Tableau n°5: suivi des patients ayant bénéficié de l'exérèse d'une métastase, après une TEP dans le cadre d'un bilan de métastase présumée unique

Par ailleurs, dans 8 autres cas, bien que ce n'était pas le motif de prescription initial du morpho-TEP, cet examen a permis l'exérèse chirurgicale d'une lésion unique, alors que ce n'était pas le traitement prévu initialement (tableau n°4). Les 8 patients étaient en rémission à au moins 6 mois de suivi.

VII. DISCUSSION

A. Performances globales de la TEP-TDM

1. Sensibilité

La sensibilité globale de l'examen dans notre étude était de 89%. Nous avons vu que la sensibilité de la TEP pour les métastases de mélanome variait sur les plus grandes séries de la littérature de 74% à 100%. Il s'agit donc d'une sensibilité forte dans cette indication, puisque tous les autres examens d'imagerie utilisés dans le suivi des mélanomes ont des résultats inférieurs, même si plusieurs examens sont utilisés en complémentarité[49, 52, 57].

Le scanner conventionnel seul, examen très largement prescrit dans le suivi de mélanome, a clairement une sensibilité inférieure. Nous avons retrouvé une sensibilité du scanner de 53% sur la totalité des lésions. Ceci est tout à fait comparable aux résultats de la littérature, variant de 55 à 58%[50, 56].

Dans notre étude, la sensibilité très basse du scanner conventionnel était en partie liée au fait que la totalité des localisations secondaires ont été prises en compte pour le calcul de la sensibilité de l'examen. En effet, de nombreuses lésions étaient en dehors du champ d'investigation du scanner, en particulier les métastases cutanées des membres. C'est un des éléments qui différencie scanner de la TEP, qui est un examen « corps-entier ». Ici, la sensibilité du scanner passait à 69% en excluant les métastases des membres, et ce résultat restait donc toujours inférieur à la sensibilité de la TEP-TDM. Un autre facteur de cette faible sensibilité du scanner est le fait que le radiologue est peu sensibilisé à la recherche de localisations cutanées, qui n'apparaissent donc pas dans le compte-rendu, mais qui sont parfois retrouvées lors d'une relecture éclairée de l'examen.

Ces éléments font du scanner un examen peu sensible dans le suivi des mélanomes, tumeurs caractérisées par la fréquence des dissémination cutanées. Sa valeur sur les localisations viscérales reste cependant très intéressante, en particulier sur les localisations pulmonaires. Ceci sera développé dans les parties suivantes de ce travail. La sensibilité du scanner passait dans notre étude à 71% si les lésions cutanées étaient exclues des calculs statistiques.

Au total, la bonne sensibilité de la TEP-TDM semble un fait établi. Elle en fait l'argument principal d'indication de cet examen dans la recherche de localisations secondaires.

2. Spécificité

Comme on pouvait s'y attendre, et en accord avec les données retrouvées dans la littérature (44% à 97% sur les plus grandes séries), la spécificité de l'examen était basse dans notre étude, à 64%.

La TEP-TDM a été à l'origine de nombreux faux positifs, à type de tumeurs bénignes, de phénomènes inflammatoires ou d'adénopathies d'origine infectieuse. Ces situations sont sources de difficultés pour le clinicien, et obligent à la prescription de nouveaux examens paracliniques, coûteux, mais aussi génératrices d'anxiété pour le patient.

La bonne connaissance du contexte clinique et des antécédents du patient permettent de limiter ces faux positifs. En effet, les actes chirurgicaux récents, voire anciens (prothèses, agrafes), la partie de cycle chez les femmes non ménopausées, un contexte infectieux, sont autant de renseignements pesant lourd dans l'interprétation des images. De même, le médecin nucléaire est capable d'éliminer un hypermétabolisme physiologique, ou de limiter la valeur d'un hypermétabolisme selon son intensité qualitative (hypermétabolisme faible), ou quantitative à l'aide d'échelles de quantification du signal (Standardized uptake value « SUV »).

La littérature fait état de diverses lésions pouvant être à l'origine de faux positifs. Il s'agit principalement de granulomes (corps étrangers, sarcoïdose), mais aussi de tumeurs bénignes (polypes bénins, pseudolymphomes cutanés, adénomes parotidiens, thyroïdites), et d'infections (adénopathies, pneumopathies, tuberculose...). Les faux positifs identifiés dans notre étude étaient 2 granulomes à corps étranger, 3 adénopathies infectieuses médiastinales au cours de pneumopathies, un adénome colique tubuleux, et 2 kystes fonctionnels ovariens.

Au total, le manque de spécificité est l'élément négatif de la technique de TEP-TDM. Cependant sa spécificité n'est pas inférieure à celle des autres examens disponibles actuellement en routine[49, 50, 56].

B. Performances selon la localisation des lésions

1. Localisations ganglionnaires

Sur les 37 adénopathies tumorales dénombrées dans cette étude, 34 (92%) ont été détectées par la TEP. La sensibilité pour cette localisation est élevée, d'autant que la tomodensitométrie n'en a détecté que 79%. Ce résultat rejoint ceux de Gritters[46], Rinne[49] et Fuster[57], qui

retrouvaient des sensibilités de 88 à 100% pour la TEP, contre 55 à 57% pour le scanner. Il est à noter que le principal critère d'analyse de la nature d'une adénopathie au scanner en est la taille, et qu'il reste peu précis. Les études menées sur les carcinomes bronchiques retrouvent jusqu'à 16% d'adénopathies infracentimétriques envahies, alors que 30% des adénopathies mesurant entre 1 et 2cm sont saines[59].

Si l'on ne considère que les adénopathies périphériques, la sensibilité de la TEP-TDM dans notre étude est de 93%. La spécificité y est très faible (57%). En comparaison avec l'échographie de l'aire de drainage, la sensibilité est meilleure, mais la spécificité moins bonne, avec donc une complémentarité des deux examens. Blessing[37] a rapporté, sur 83 sites ganglionnaires, une sensibilité de l'échographie de 76%, mais avec une spécificité de 93%. Plus récemment, de par les recommandations concernant l'échographie de l'aire de drainage au cours du suivi, de plus grandes séries ont été analysées. Schmid-Wendtner[60] rapportait sur 1400 patients une sensibilité de 92% et une spécificité de 98% pour l'échographie, en comparaison à 51% et 91% respectivement pour l'examen clinique. Cette très forte sensibilité, restant inférieure à celle de la TEP, ne doit pas faire oublier que cet examen est opérateur dépendant. De plus, il ne permet pas une analyse du corps entier, intéressante devant la possibilité de localisations atypiques des ganglions drainant le site du mélanome.

La spécificité sur les localisations ganglionnaires a été calculée à 71%, du fait de nombreux faux positifs liés à des phénomènes infectieux. Elle est inférieure à celles rapportées dans la littérature (95 à 100%). Ceci est du principalement à un nombre de faux positifs élevés, liés à des phénomènes infectieux, en particulier sur deux des observations (trois adénopathies médiastinales d'origine infectieuse satellites d'une pneumopathie). Ceci est classiquement décrit, et peut être également rapporté sur des antécédents de tuberculose ou de silicose, voire d'emphysème[61]. La prédominance de macrophages sur les phénomènes inflammatoires ganglionnaires, comme dans les réactions granulomateuses, semble également influer sur l'intensité de l'hypermétabolisme[62].

2. Localisations cutanées

Avec une sensibilité de 85%, les résultats sur cette localisation sont très bons, supérieurs à tous les autres examens morphologiques, mais également sur la clinique puisque de nombreuses lésions sont découvertes par la TEP avant d'être palpables. Par ailleurs, les membres étant également explorés, la sensibilité globale est significativement augmentée. Ceci est un atout considérable pour le patient, le mélanome métastasant très fréquemment au niveau cutané, avec un gain de survie réel si un traitement chirurgical est réalisé précocement.

Le scanner y est nettement moins performant, dans notre série il n'a détecté qu'une seule métastase cutanée, localisée à la fesse, sur une lésion qui plus est volumineuse et déjà connue cliniquement. Cet examen n'incluant pas les membres, de nombreuses métastases cutanées sont en dehors du champ d'acquisition, en particulier les métastases en transit des mélanomes des membres.

Seule l'échographie est à même d'entrer en compétition avec la TEP, mais il s'agit d'un examen réalisable uniquement en connaissance d'un site à explorer, et donc non envisageable sur tout le corps dans le cadre d'un suivi. Récemment, Solivetti[63] et al. ont proposé son utilisation au cours du suivi sur les 10cm entourant le site initial du mélanome. En effet, sur 600 patients, 95 métastases en transit ont été découvertes, non perceptibles cliniquement, sans aucun faux positif. La plus petite métastase mesurait 4 mm. Il était difficile de définir le nombre de faux-négatif du fait de l'absence de gold standard prouvant la présence d'autres localisations cutanées au moment de l'échographie. Cependant 52 autres patients ont présentés des récidives cutanées au cours du suivi.

3. Localisations pulmonaires

Avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 86%, nos résultats sont discordants avec ceux retrouvés dans la littérature. Ceci n'est toutefois pas significatif du fait du faible nombre de localisations pulmonaires que nous avons recensés dans notre cohorte.

Il s'agit d'une localisation réputée difficilement explorable par la TEP[64], avec des sensibilités souvent inférieures à 80% selon les séries et la nature des tumeurs, et des sensibilités quasi-nulles sur les lésions infra-centimétriques. Finkelstein[52] décrit précisément 5 faux négatifs en TEP dans le parenchyme pulmonaire, dont 2 étaient visibles en tomodensitométrie. Sur ces 5 lésions, une était supra-centimétrique. Fuster[57] a comparé les sensibilités et spécificités de la TEP et du scanner dans cette localisation, respectivement de 57%/93% et 92%/70%. Ceci permet de discuter deux faits :

- la faible sensibilité de la TEP n'est pas liée uniquement à la taille des lésions pulmonaires ; ceci peut être dû à une activité métabolique plus faible pour ce type de métastase, mais également à un artefact lié aux mouvements respiratoires.
- la TEP et le scanner semblent complémentaires pour cette localisation. Les très nombreux nodules pulmonaires découverts au scanner et non caractérisables en diminuent fortement la spécificité ; à l'inverse, un hypermétabolisme pulmonaire localisé est péjoratif en TEP. Notre étude fait état cependant de 2 faux positifs, chez la même patiente, liés à une pneumopathie infectieuse. Le médecin nucléaire émettait un

doute quant à l'origine tumorale de ces 2 hypermétabolismes, principalement du fait du couplage au scanner (TEP-TDM) qui n'excluait pas un phénomène infectieux.

En cas de nodules pulmonaires douteux découverts au scanner, la TEP n'apporte aucune utilité si celle-ci est négative. O et al.[65] appuient sur le fait qu'une TEP négative dans ce cadre ne doit pas empêcher une surveillance rapprochée de ces lésions, particulièrement en l'absence d'antécédents pulmonaires ou d'association à des lésions pulmonaires bénignes connues déjà identifiées au préalable.

Par contre, tout hypermétabolisme pulmonaire doit sérieusement être pris en considération[66]. Cet examen est d'ailleurs proposé dans le cadre des bilans de nodules pulmonaires solitaires.

4. Localisations hépatiques

Nous avons retenu pour cette localisation une sensibilité de 67% et une spécificité de 60%. En particulier, on retrouve 2 faux-négatifs, sur des lésions de 7mm et 9mm, toutes deux visibles au scanner. Deux faux positifs ont également été décrits, dont un kyste biliaire.

Les différentes études de la littérature ne se recoupent pas pour cette localisation, avec des sensibilités variant de 50% à 100%. Ces résultats permettent d'avancer que la sensibilité de la TEP au niveau du foie n'est probablement pas liée à la localisation en elle même, mais tout simplement à la taille des lésions, comme dans notre étude.

Le foie est cependant également soumis aux mouvements respiratoires, ce qui peut comme pour les poumons créer un flou, avec une réduction de l'intensité de l'hypermétabolisme.

5. Localisations osseuses

Nous avons retrouvé une très bonne sensibilité, en accord avec la littérature, puisque les 4 lésions osseuses de notre cohorte ont toutes été détectées par la TEP. Il s'agit à nouveau d'une situation dans laquelle la possibilité d'une exploration corps entier est un atout, permettant l'étude du squelette des membres. Sa sensibilité a été décrite comme supérieure à la scintigraphie osseuse au technétium 99m, du fait de sa supériorité de détection des métastases ostéolytiques[67].

6. Localisations cérébrales

Du fait de la très forte consommation de glucose par les cellules cérébrales, l'hypermétabolisme induit à l'étage encéphalique empêche toute interprétation valable de la TEP dans cette localisation. Il n'est donc pas possible de s'affranchir de la tomodensitométrie encéphalique en cas de signe clinique ou dans le cadre d'un suivi. Aucun patient n'a eu de métastase cérébrale découverte au cours de l'étude. Un des patients a bénéficié d'une TEP dans le cadre d'une métastase cérébrale déjà connue et présumée unique. Celle-ci était retrouvée en TEP sous forme d'un halo d'hypométabolisme lié à l'œdème cérébral.

C. Place de la TEP-TDM dans la prise en charge des patients : quand la prescrire ?

Les situations ayant motivé la prescription de TEP-TDM ont été très diverses. Les différences de sensibilité de l'examen en fonction des situations transparaissent nettement dans cette étude. Ainsi, la TEP avait une sensibilité de 64% seulement chez les patients classés en stade I ou II au moment de l'examen, contre 93% chez les patients en stade III ou IV. Son intérêt dans les bilans initiaux après découverte de mélanome est donc très limité. Il ne permet en aucun cas la découverte de micrométastases et donc ne peut remplacer le marquage du ganglion sentinelle dans cette indication. Sa résolution est évaluée à des lésions de 8mm de diamètre et de 80mm^3 au minimum. Cependant, dans notre étude 2 métastases ganglionnaires n'ont pas été détectées alors qu'elles étaient supracentimétriques au scanner.

Comme il a été proposé dans les SOR, l'indication la plus rentable a été le bilan préchirurgical de métastase présumée unique. En effet, bien qu'il n'aie concerné que 10 patients (ainsi que 8 autres se retrouvant dans ce cas de figure après l'examen sans que ce soit le motif initial de prescription de la TEP), c'est dans cette situation que les bénéfices pour les patients ont été les plus intéressant (16 patients opérés, dont 11 toujours en rémission à ce jour). Il est depuis longtemps admis qu'une intervention chirurgicale précoce est le seul traitement augmentant significativement la survie du patient en stade IV. Sur une métastase unique réséquée chirurgicalement, la médiane de survie est estimée à 2 ans, avec une survie de 40% à 2 ans, de 35% à 5 ans et 35% à 10 ans, contre une médiane de 8 mois sans traitement chirurgical, avec une survie de 10% à 2 ans, et 5% à 5 ans et 10 ans. Ces résultats sont très supérieurs à tous les autres traitements, et seule la chirurgie augmente significativement la médiane de survie ($p<0,0001$)[20]. C'est dans ce cadre que la TEP doit jouer son principal rôle.

La principale situation dans laquelle une TEP a été prescrite était la persistance d'un doute sur une lésion découverte sur un autre examen d'imagerie. Cela concernait 20 patients, soit 27% des observations. Au total dans cette indication, dans 25% des cas elle a eu un impact majeur, dans 65% des cas elle a conforté correctement les décisions, et dans 10% des cas elle a faussé la prise en charge. En effet, dans 13 cas la TEP a simplement conforté le clinicien dans son choix thérapeutique. Dans 3 cas, elle a éliminé une lésion fortement suspecte évitant un geste chirurgical inutile. Dans 2 cas, elle a infirmé la lésion douteuse mais a identifié une autre métastase, accessible à la chirurgie. Dans un cas elle a fortement appuyé une intervention chirurgicale justifiée, alors qu'il s'agissait d'une lésion liquidienne pancréatique peu douteuse à l'échographie, et que le scanner était normal. Dans 1 cas elle a faussement rassuré le clinicien (2 faux négatifs hépatiques), et dans un cas l'a faussement guidé vers un geste chirurgical inutile (tumeur bénigne parotidienne).

Au total, sa prescription dans les mélanomes de découverte récente semblant en stade I ou II AJCC n'a que peu d'intérêt, alors que sa place dans les bilans préchirurgicaux est majeure, et qu'elle peut clairement permettre de trancher sur les décisions dans les cas diagnostiques difficiles.

D. Impact sur la prise en charge thérapeutique des patients

La prescription d'une TEP-TDM a directement influé la décision thérapeutique à bon escient dans 20% des cas. Non seulement elle a permis d'éviter un geste chirurgical inutile chez 3 patients, mais elle a de plus permis de proposer un geste chirurgical chez 16 patients, dont 11 sont toujours en rémission et 3 n'ont récidivé qu'après au moins 1 an de suivi. Huit patients, qui devaient recevoir une chimiothérapie dans 2 cas, une immunothérapie seule dans 2 cas, ou être simplement surveillés dans 4 cas, ont eu une métastase unique révélée par la TEP-TDM, ce qui a permis leur traitement chirurgical. Ces 8 patients sont en rémission à ce jour.

Seules les études les plus récentes décrivent l'impact qu'a eu la TEP sur la prise en charge thérapeutique, et qui concerne 15% à 49% des patients. Les 2 études retrouvant les plus forts résultats sont critiquables. Brady et al.[68] rapportent 35% de changement d'attitude thérapeutique liée à la TEP sur 103 patients, cependant il compte parmi ces patients les cas où la TEP est simplement en accord avec le scanner conventionnel, ce qui laisse sous-entendre que certains patients aurait eu le même traitement si un scanner seul avait été réalisé. Gulec et al.[51] décrivent une modification de traitement chez 49% de leurs patients, mais le critère d'opérabilité avant TEP était uniquement la présence de moins de 3 localisations secondaires

dans le même organe, ce qui a fait recenser facilement un grand nombre de patients opérables, et donc de nombreux patients réfutés pour la chirurgie après la TEP.

Notre étude compare directement l'attitude thérapeutique finale décidée après la TEP, à celle qui aurait été proposée avant la TEP (en s'aidant de la classification AJCC 2001) en prenant en compte les résultats de tous les autres examens cliniques ou paracliniques, incluant scanner et éventuellement IRM. On retrouve trois études sur ce modèle, retrouvant des proportions de modifications d'attitude équivalentes à la notre, soit 15%[69], 17%[70] et 32%[71].

Nous avons fait état de 3 cas ou la TEP a faussement influer sur l'attitude thérapeutique, à savoir un faux positif ganglionnaire (tumeur parotidienne) pour lequel un curage avait été proposé, et deux patients dont l'évolution de la maladie était surévaluée (passage à tort en stade IV AJCC, mais redressé par la concertation pluridisciplinaire). Tous les autres faux positifs ou faux négatifs ne modifiaient ni le stade AJCC (cas d'un faux négatif ou d'un faux positif chez un patient multimétastatique), ni l'attitude thérapeutique. Seule une étude[71] précise le nombre de patients ayant eu un égarement diagnostic et potentiellement thérapeutique à cause de la TEP, à savoir 3 patients sur 92. Il s'agissait dans un cas de métastases multiples cérébrales non vues en TEP, alors qu'un curage ganglionnaire avait été décidé, et de 2 TEP faussement négatives ayant fait proposer à tort une simple surveillance.

E. TEP et TEP-TDM

Cette étude rétrospective a porté sur une imagerie de type TEP-TDM, c'est-à-dire un couplage de la TEP à un scanner sans injection de produit de contraste iodé. Cette technologie n'est évaluée que depuis 2004 en cancérologie, et depuis 2006 dans le mélanome.

L'intérêt de cette technique doit se situer dans l'addition des avantages respectifs de l'imagerie fonctionnelle et morphologique, qui plus est au cours d'une seule acquisition. Ceci semble en particulier intéressant sur les localisations dans lesquelles le sensibilité de la TEP et la spécificité du scanner sont faibles, c'est-à-dire principalement les poumons. Le manque de spécificité de la TEP est censé également être corrigé du fait de la confrontation anatomique d'un hypermétabolisme, ce dernier pouvant être plus facilement associé à un phénomène physiologique, éliminant ainsi des faux positifs.

Toutes les évaluations de cette technologie ont été réalisées sur des analyses rétrospectives. En 2004, Antoch[72] a rapporté ses premiers résultats sur 260 patients, souffrants de néoplasies de tous types. Il a rapporté une exactitude diagnostique de la TEP-TDM supérieure à la TEP seule (84% versus 64%), mais également à l'association d'une TEP et d'un scanner conventionnel en complémentarité (76%). Cette supériorité était significative (P=0,002) sur

les localisations ganglionnaires régionales, mais pas sur les métastases viscérales (P>0,5). Ces résultats rejoignent ceux de Falk et al. sur les mélanomes[73], en 2007, qui retrouvent une spécificité et une exactitude de la TEP/TDM significativement supérieure sur les localisations ganglionnaires régionales que sur les métastases viscérales (pas d'augmentation de la sensibilité). Ces deux études ont en commun d'utiliser une TEP-TDM avec injection de produit de contraste iodé, ce qui n'est pas le cas de la série de Reinhardt en 2006[74], et qui au contraire décrit une supériorité de l'exactitude de la TEP-TDM sur la TEP seule au niveau des métastases à distance (98% vs. 93% P<0,01, n=250), l'exactitude n'étant pas significativement augmentée sur les localisations ganglionnaires régionales. Cette étude décrit une augmentation de la spécificité de la TEP-TDM sur les localisations pulmonaires à 96%, contre 86% en TEP seule. Sur une autre étude ayant porté sur 106 patients[75], la spécificité globale de la TEP-TDM était supérieure à celle de la TEP (85% vs. 81,6), sans augmentation de la sensibilité (89,5% vs. 89%).

En terme d'impact sur la prise en charge des patients, Antoch[72] rapporte 43 modifications d'attitude de plus, sur les 250 patients, que pour la TEP seule, et 16 de plus que sur la complémentarité TEP et scanner réalisés indépendamment.

Concernant notre étude, il est difficile de conclure à un réel apport du couplage TEP-TDM en comparaison à la TEP seule, puisqu'il n'a pas été possible de les comparer directement. Cependant, en terme d'impact sur la prise en charge thérapeutique des patients, nos résultats ne diffèrent pas de ceux de la littérature concernant la TEP seule. Par ailleurs, concernant les localisations pulmonaires, nous avons retrouvé une sensibilité de 100% et une spécificité de 86%, ce qui est élevé en comparaison aux données concernant la TEP seule, même si notre échantillon est faible sur cette localisation. Dans notre série, à l'inverse des 2 études décrites sur TEP-TDM sans injection iodée, l'exactitude diagnostique et la sensibilité sont supérieures sur les localisations ganglionnaires régionales que sur les métastases à distance. La spécificité de l'examen est par contre supérieure sur ces dernières.

VIII. CONCLUSION

Les thérapies utilisées dans la prise en charge des mélanomes restent décevantes, avec peu de progrès ces dernières décennies. Il est admis que la prise en charge chirurgicale, initiale, mais également lors des récidives, est la principale garantie d'une augmentation de la survie du patient. La décision d'un geste chirurgical doit cependant être mesurée du fait de la morbidité non négligeable qu'il peut induire, et la connaissance du statut évolutif de la maladie est indispensable.

C'est dans ce cadre que la TEP trouve sa principale utilité. Ce jour, il est clair que la fiabilité de cet examen en fait un atout majeur dans le mélanome, avec une sensibilité dans la détection des localisations secondaires supérieure à toutes les autres techniques paracliniques conventionnelles utilisées en routine, dont la tomodensitométrie. Sa sensibilité dans les localisations ganglionnaires, cutanées et des tissus mous est majeure. Les localisations pulmonaires sont moins souvent détectées, et c'est pourquoi la tomodensitométrie lui est complémentaire.

Sa prescription doit cependant suivre des règles afin d'en tirer les meilleures performances, et son utilisation chez des patients sans aucun argument clinique ou paraclinique d'évolution est très peu rentable. En effet, ses limites de résolution concernent les métastases de moins de 80 mm3 ou de moins de 8mm de diamètre.

Sa spécificité, souvent décriée, reste tout à fait équivalente à toutes les autres techniques connues, et la bonne connaissance du contexte clinique et des antécédents du patient par le médecin nucléaire est gage d'une limitation du nombre de faux positifs. Le couplage au scanner de positionnement (TEP-TDM) doit palier à ce manque de spécificité. Il n'a pas démontré d'impact direct sur le patient dans notre étude, en comparaison aux données de la littérature concernant la TEP seule. Des études prospectives sur de grandes séries sont actuellement en cours sur ce sujet.

L'impact de cet examen sur la prise en charge des patients est plus que satisfaisant, et notre étude illustre particulièrement l'apport que peut avoir la TEP dans l'indication ou la récusation d'un geste chirurgical, avec une exactitude particulièrement intéressante. Cet examen a trouvé une place primordiale dans le suivi des patients porteurs de mélanome dans notre service.

IX. BIBLIOGRAPHIE

[1] Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Ménégoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. Rev Epidemiol Sante Publique 2003;51:3-30.

[2] www.arer.68.com

[3] Halna JM. Mélanome de la peau, in Remontet L, Buerni A, VeltenM, Jougla E, Esteve J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000, Institut de Veille Sanitaire, Actis, Paris, 2002 :93-98.

[4] Dréno B, Wallon-Dumont G. Epidémiologie des mélanomes. Presse Med 2003 ; 32 : 30-32.

[5] Loerentzen M, Pers M, Bretteville-Jensen G. The incidence of malignant transformation in giant pigmented nevi. Scand J Plast Reconstuct Surg 1977 ; 11 : 163-167.

[6] De Braud F, Khayat D, Kroon B, Valdagni R, Bruzzi P, Cascinelli N. Malignant Melanoma. Critical reviews in oncology/hematology 2003 ; 47 : 35-63.

[7] Belaich S. Facteurs de risque histologiques du mélanome primitif isolé. Ann Dermatol Venereol 1995 ; 122:276-78.

[8] Tsao H, Feldman M, Fullerton JE, Sober AJ, Rosenthal D, Goggins W. Early detection of asymptomatic pulmonary melanoma metastases by routine chest radiographs is not associated with improved survival. Arch Dermatol 2004;140:67-70.

[9] Terhune MH, Swanson N, Johnson TM. Use of chest radiography in the initial evaluation of patients with localized melanoma. Arch Dermatol 1998;134:569-572.

[10] Garbe C, Paul A, Kohler H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwartz M. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. J Clin Oncol 2003;2:520-9.

[11] Stevens WR. CT findings in hépatocellular carcinoma. Radiology 1994;191:531-537

[12] Kelekis nl. Malignant lesions of the liver with high signal intensity on T1-weighted MR images. J magn reson imaging 1996;6:291-294.

[13] Balch CM, Soong SJ, Bartolucci AA, Urist MM, Karakousi CP, Smith TJ et al. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4 mm thick melanoma for patients 60 years of age and younger. Ann Surg 1996;224:255-263.

[14] Sim FH, Taylor WF, Pritchard DJ, Soule EH. Lymphadenectomy in the management of stage I malignant melanoma: a prospective randomized study. Mayo clin Proc 1986;61:697-705.

[15] Essner R, Conforti A, Kelley MC, Wanek L, Stern S, Glass E, et al. Efficacy of lymphatic mapping, sentinel lymphadenectomy, and selective complete lymph node dissection as a thérapeutic procedure for early-stage melanoma. Ann of Surg Oncol 1999;6:442-9.

[16] Vuylsteke RJ, Van Leeuwen PA, Statius Muller MG, Gietema HA, Kragt DR, Meijer S. Clinical outcome of stage I/II melanoma patients after selective sentinel lymph node dissection: long term follow-up results. J clin Oncol 2003;21:1057-65.

[17] Liszkay G, Peley G, Sinkovics I, Peter I, Orosz Z, Fejos Z, et al. Clinical significance of sentinelle lymph node involvement in malignant melanoma. Pathol Oncol Res 2003;9:184-7.

[18] Pirard D, Heenen M, Melot C, Vereecken P. Interferon alpha as adjuvent postsurgical treatment of melanoma: a meta-analysis. Dermatology 2004;208:43-8.

[19] Koops HS, Vaglini M, Suciu S, Kroon BB, Thompson JF, Gohl J, et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high risk limb melanoma: results of a multicenter randomized stade III trial. Européan Organization for Research and treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization

Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. J Clin ONCOL 1998;16:2906-12.

[20] Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauff B, Rassner G, Garbe C. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors. Cancer. 1997 15;79:2345-53.

[21] Benhammouda A. Traitement adjuvant du mélanome malin. Cancérologie aujourd'hui 1998 ;(suppl).

[22] Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. Cancer. 2000 1;89:1983-91.

[23] Hill GJ, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical adjuvant study COG PROTOCOL 7040. Cancer 1981;47:2556-62.

[24] Jacquillat C, Khayat D, Banzet P, Weil M, Fumoleau P, Avril MF et al. Final report of the French multicenter phase II study of the nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. Cancer 1990;66:1873-1878.

[25] Warburg O, Ed. The metabolism of tumours.New-York :Richard Smith,1931.

[26] Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose trnsport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. Science 1987 Mar 20;235(4795):1492-5.

[27] Birnbaum MJ, Haspel HC, Rosen OM. Transformation of rat fibroblasts by FSV rapidly increases glucose gene transcription. Science 1987 Mar 20;235 (4795):1495-8.

[28] Wahl RL, Hutchins GD, Buchsbaum DJ, Liebert M, Grossman HB, Fisher S. ^{18}F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts: feasibility studies for cancer imaging with positron emission tomography. Cancer 1991;67:1544-50.

[29] Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, Fowler JS, Macgregor RR, Matsui K, Oster ZH, Sacker DF, Shiue CY, Turner H, Wan CN, Wolf AP, Zabinski SV. A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-é-deoxy-D-glucose(F-18): non toxic tracer for rapid tumor detection. J nucl med 1980;21:670-5.

[30] Kern KA. [14C]deoxyglucose uptake and imaging in malignant melanoma. J Surg Res. 1991;50:643-7.

[31] Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Colleman JJ 3rd, Saxman S, Hutchins G, Love C, Hayes JT. Prospective study of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging of lymph node basins in melanoma patients undergoing sentinel node biopsy. J Clin Oncol. 1999;17:1508-15.

[32] Wagner jd, Schauwecker D, Davidson D, Wenck S, Jung SH, Hutchins G. FDG-PET sensitivity for melanoma lymph node metastases is dependent on tumor volume. J Surg Oncol. 2001;77:237-42.

[33] Fink AM, Holle-Robatsch S, Herzog N, Mirzaei S, Rappersberger K, Lilgenau N, Jureka W, Steiner A. Positron emission tomography is not useful in detecting metastasis in the sentinel lymph node in patients with primary malignant melanoma stage I and II. Melanoma Res. 2004;14:141-5.

[34] Longo MI, Lazaro P, Bueno C, Carreras JL, Montz R. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging versus sentinel node biopsy in the primary staging of melanoma patients. Dermatol Surg. 2003;29:245-8.

[35] Hafner J, Schmid MH, Kempf W, Burg G, Kunzi W, Meuli-Simmen C, Neff P, Meyer V, Mihic D, Garzoli E, Jungius KP, Seifert B, Dummer R, Steinert H. Baseline staging in cutaneous malignant melanoma. Br J Dermatol. 2004;150:677-86.

[36] Stas M, Stroobants S, Dupont P, Gysen M, Van Hoe L, Garmyn M, Mortelmans L, De Wever I. 18-FDG PET scan in the staging of recurrent melanoma: additional value and therapeutic impact. Melanoma Res 2002;12:479-90.

[37] Blessing C, Feine U, Geiger L, Carl M, Rassner G, Fierlbeck G. Positron emission tomography and ultrasonography. A comparative retrospective study assessing the diagnostic validity in lymph node metastases of malignant melanoma. Arch Dermatol. 1995;131:1394-8.

[38] Crippa F, Leutner M, Belli F, Gallino F, Pilotti S, Cascinelli N, Bombardieri E. Which kinds of lymph node metastases can FDG PET detect? A clinical study in melanoma. J Nucl Med. 2000;41:1491-4.

[39] Wagner JD, Davidson D, Coleman JJ 3rd, Hutchins G, Schauwecker D, Park HM, Havlik RJ.Lymph node tumor volumes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma. Ann Surg Oncol. 1999;6:398-404.

[40] Acland KM, Healy C, Calonje E, O'Doherty M, Nunan T, Page C, Higgins E, Russell-Jones R. Comparison of positron emission tomography scanning and sentinel node biopsy in the detection of micrometastases of primary cutaneous malignant melanoma. J Clin Oncol. 2001 15;19:2674-8.

[41] Belhocine T, Pierard G, De Labrassinne M, Lahaye T, Rigo P. Staging of regional nodes in AJCC stage I and II melanoma: 18FDG PET imaging versus sentinel node detection. Oncologist. 2002;7:271-8.

[42] Havenga K, Cobben DC, Oyen WJ, Nienhuijs S, Hoekstra HJ, Ruers TJ, Wobbes T. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and sentinel lymph node biopsy in staging primary cutaneous melanoma. Eur J Surg Oncol. 2003 ;29:662-4.

[43] Clark PB, Soo V, Kraas J, Shen P, Levine EA. Futility of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography in initial evaluation of patients with T2 to T4 melanoma. Arch Surg. 2006;141:284-8.

[44] Wagner JD, Schauwecker D, Davidson D, Logan T, Coleman JJ 3rd, Hutchins G, Love C, Wenck S, Daggy J.Inefficacy of F-18 fluorodeoxy-D-glucose-positron emission tomography scans for initial evaluation in early-stage cutaneous melanoma. Cancer. 2005 1;104:570-9.

[45] Horn , Lock-Andersen J, Sjostrand H, Loft A. Routine use of FDG-PET scans in melanoma patients with positive sentinel node biopsy. Eur j nucl med mol imaging. 2006;33:887-92.

[46] Gritters LS, Francis IR, Zasadny KR,Wahl RL. Initial assessment of positron emission tomography using 2-fluorine-18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in the imaging of malignant melanoma. J Nucl Med. 1993;34:1420-7.

[47] Steinert HC, Hutch Boni RA, Buck A, Boni R, Berthold T, Marincek B, Burg G, von Schulthess GK. Malignant melanoma: staging with whole-body positron emission tomography and 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. Radiology. 1995;195:705-9.

[48] Damian DL, Fulham MJ, Thompson E, Thompson JF. Positron emission tomography in the detection and management of metastatic melanoma. Melanoma Res. 1996;6:325-9.

[49] Rinne D, Baum RP, Hor G, Kaufmann R. Primary staging and follow-up of high risk melanoma patients with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: results of a prospective study of 100 patients. Cancer. 1998 1;82:1664-71.

[50] Holder WD Jr, White RL Jr, Zuger JH, Easton EJ, Greene FL. Effectiveness of positron emission tomography for the detection of melanoma metastases. Ann Surg. 1998 ;227:764-9; discussion 769-71.

[51] Gulec SA, Faries MB, Lee CC, Kirgan D, Glass C, Morton DL, Essner R. The role of fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with metastatic melanoma: impact on surgical decision making. Clin Nucl Med. 2003;28:961-5.

[52] Finkelstein SE, Carrasquillo JA, Hoffman JM, Galen B, White DE, Steven A, Rosenberg SA, Sherry RM. A prospective analysis of positron emission tomography and conventional

imaging for detection of stage IV metastatic melanoma in patients undergoing metastasectomy. Ann Surg Oncol. 2004;11:731-8.

[53] Eigtved A, Andersson AP, Dahlstrom K, Rabol A, Jensen M, Holm S, Sorensen SS, Drzewiecki KT, Hojgaard L, Friberg L. Use of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of silent metastases from malignant melanoma. Eur J Nucl Med. 2000;27:70-5.

[54] Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, Fisher S, Coleman E, Seigler HF. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. Cancer. 2000 1;89:1019-25.

[55] Acland KM, O'Doherty MJ, Russel-Jones R. The value of positron emission tomography scanning in the detection of subclinical metastatic melanoma. J Am Acad Dermatol. 2000;42:606-11.

[56] Swetter SM, Carroll LA, Johnson DL, Segall GM. Positron emission tomography is superior to computed tomography for metastatic detection in melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2002;9:646-53.

[57] Fuster D, Chiang S, Johnson G, Schuchter LM, Zhuang H, Alavi A.Is 18F-FDG PET more accurate than standard diagnostic procedures in the detection of suspected recurrent melanoma? J Nucl Med. 2004;45:1323-7.

[58] Negrier S, Saiag P, Guillot B, Verola O, Avril MF, Bailly C, Cupissol D, Dalac S, Danino A, Dreno B, Grob JJ, Leccia MT, Renaud-Vilmer C, Bosquet L; National Federation of Cancer Campaign Centers; French Dermatology Society. Guidelines for clinical practice: Standards, Options and Recommendations 2005 for the management of adult patients exhibiting an M0 cutaneous melanoma, full report. National Federation of Cancer Campaign Centers. French Dermatology Society. Update of the 1995 Consensus Conference and the

1998 Standards, Options, and Recommendations. Ann Dermatol Venereol. 2005 Dec;132(12 Pt 2):10S3-10S85.

[59] Deslauriers J, Gregoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. Chest. 2000;117(4 Suppl 1):96S-103S

[60] Schmid-Wendtner MH, Paerschke G, Baumert J, Plewig G, Volkenandt M. Value of ultrasonography compared with physical examination for the detection of locoregional metastases in patients with cutaneous melanoma. Melanoma Res. 2003;13:183-8.

[61] Konishi J, Yamazaki K, Tsukamoto E, Tamaki N, Onodera Y, Otake T, Morikawa T, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Nishimura M. Mediastinal lymph node staging by FDG-PET in patients with non-small cell lung cancer: analysis of false-positive FDG-PET findings. Respiration. 2003;70:500-6.

[62] Shiraki N, Hara M, Ogino H, Shibamoto Y, Iida A, Tamaki T, Murase T, Eimoto T. False-positive and true-negative hilar and mediastinal lymph nodes on FDG-PET--radiological-pathological correlation. Ann Nucl Med. 2004;18:23-8.

[63] Solivetti FM, Di Luca Sidozzi A, Pirozzi G, Coscarella G, Brigida R, Eibenshutz L. Sonographic evaluation of clinically occult in-transit and satellite metastases from cutaneous malignant melanoma. Radiol Med (Torino). 2006;111:702-8.

[64]Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. Lung Cancer. 2004;45:19-27.

[65] O JH, Yoo IeR, Kim SH, Sohn HS, Chung SK. Clinical significance of small pulmonary nodules with little or no 18F-FDG uptake on PET/CT images of patients with nonthoracic malignancies. J Nucl Med. 2007;48: 15-21.

[66] Dewan NA, Shehan CJ, Reeb SD, Gobar LS, Scott WJ, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. Chest. 1997;112:416-22.

[67] Fujimoto R, Higashi T, Nakamoto Y, Hara T, Lyshchik A, Ishizu K, Kawashima H, Kawase S, Fujita T, Saga T, Togashi K. Diagnostic accuracy of bone metastases detection in cancer patients: comparison between bone scintigraphy and whole-body FDG-PET. Ann Nucl Med. 2006;20:399-408.

[68] Brady MS, Akhurst T, Spanknebel K, Hilton S, Gonen M, Patel A, Larson S. Utility of preoperative [(18)]f fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning in high-risk melanoma patients. Ann Surg Oncol. 2006;13:525-32.

[69] Tyler DS, Onaitis M, Kherani A, Hata A, Nicholson E, Keogan M, Fisher S, Coleman E, Seigler HF. Positron emission tomography scanning in malignant melanoma. Cancer. 2000 1;89:1019-25.

[70] Bastiaannet E, Oyen WJ, Meijer S, Hoekstra OS, Wobbes T, Jager PL, Hoekstra HJ. Impact of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography on surgical management of melanoma patients. Br J Surg. 2006;93:243-9.

[71] Harris MT, Berlangieri SU, Cebon JS, Davis ID, Scott AM. Impact of 2-deoxy-2[F-18]fluoro-D-glucose Positron Emission Tomography on the management of patients with advanced melanoma. Mol Imaging Biol. 2005;7:304-8.

[72] Antoch G, Saoudi N, Kuehl H, Dahmen G, Mueller SP, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF, Freudenberg LS.Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. J Clin Oncol. 2004 1;22:4357-68.

[73] Falk MS, Truitt AK, Coakley FV, Kashani-Sabet M, Hawkins RA, Franc B. Interpretation, accuracy and management implications of FDG PET/CT in cutaneous malignant melanoma. Nucl Med Commun. 2007;28:273-80.

[74] Reinhardt MJ, Joe AY, Jaeger U, Huber A, Matthies A, Bucerius J, Roedel R, Strunk H, Bieber T, Biersack HJ, Tuting T. Diagnostic performance of whole body dual modality 18F-

FDG PET/CT imaging for N- and M-staging of malignant melanoma: experience with 250 consecutive patients. J Clin Oncol. 2006 1;24:1178-87.

[75] Iagaru A, Quon A, Johnson D, Gambhir SS, McDougall IR. 2-Deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in the management of melanoma. Mol Imaging Biol. 2007;9:50-7.

VU

NANCY, le **16 juillet 2007**
Le Président de Thèse

Professeur J.L. SCHMUTZ

NANCY, le **19 juillet 2007**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur J.F. STOLTZ

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **24 juillet 2007**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITONS AU FLUORO-DESOXYGLUCOSE COUPLEE AU SCANNER (TEP-TDM) : APPORT DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS SUIVIS POUR MELANOME : étude rétrospective sur 75 observations.

Sujet : La technique de TEP-TDM au Fluoro-desoxyglucose (FDG), examen corps entier associant imagerie fonctionnelle et morphologique, est censée bénéficier d'une sensibilité supérieure à l'imagerie conventionnelle ou à la TEP seule. L'objectif de cette étude était d'évaluer la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) de cet examen, ainsi que son impact sur la prise en charge thérapeutique des patients suivis pour mélanome.

Matériel et méthodes : Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers des patients porteurs de mélanome de stade I à IV de la classification AJCC 2001, ayant eu une TEP-TDM entre janvier 2003 et août 2006. La malignité des lésions détectées par la TEP-TDM était définie histologiquement, ou par suivi clinique et radiologique d'au moins six mois. Le traitement réalisé après la TEP-TDM était comparé à celui proposé avant cet examen, en tenant compte de toutes les informations que possédait le clinicien avant la TEP-TDM, y compris le scanner.

Résultats : Soixante-quinze examens TEP-TDM réalisés chez 50 patients ont été analysés. Il s'agissait de mélanomes de stade I et II dans 23 cas, et de stade III et IV dans 52 cas. Quatre-vingt-une métastases ont été identifiées, dont 50 confirmées histologiquement (61%). Soixante-douze étaient détectées par la TEP-TDM (Se 89%, Sp 64%, exactitude diagnostique 79%). La sensibilité s'élevait à 93% pour les patients stade III et IV, à 92% pour les seules localisations ganglionnaires (Sp 71%). La plus mauvaise sensibilité concernait les atteintes hépatiques (67%), les lésions non détectées étant infra-centimétriques. Le scanner ne détectait que 53% des métastases, du fait de nombreux faux négatifs. Sa sensibilité pour les atteintes ganglionnaires était de 79%. La TEP-TDM modifiait la stratégie thérapeutique dans 15 observations (24% des patients). Elle a évité un geste chirurgical inutile chez 3 patients, et a permis de proposer une intervention chirurgicale curative non prévue initialement chez 8 patients, tous en rémission après au moins 9 mois de suivi.

Conclusion : Bien que doté d'une spécificité limitée, la TEP-TDM au FDG se montre supérieure au scanner dans la détection des métastases. Dans cette étude, elle a eu un rôle primordial dans la stratégie de prise en charge des patients porteurs de mélanome. Cet examen semble clairement trouver sa place dans cette indication de par sa bonne sensibilité.

TITRE EN ANGLAIS

"Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT): impact in the management of melanoma patients": retrospective study on 75 cases.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – Année 2007

MOTS CLES : TEP-TDM, Mélanome

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. : Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex