

TEP/TDM EN RADIOTHÉRAPIE :

INDICATIONS ET PERSPECTIVES

LUCIA F (1, 2, 3), WITHOFS N (3, 4), LOVINFOSSE P (3, 4), HUSTINX R (3, 4)

RÉSUMÉ : L'imagerie fonctionnelle, dont la tomographie par émission de positons couplée à la tomodesitométrie (TEP/TDM), permet l'évaluation de nombreuses propriétés biologiques qui pourraient être prises en compte à toutes les étapes de la prise en charge des patients traités par radiothérapie. En effet, elle permet une meilleure stadification initiale de la maladie, et certains paramètres peuvent également être utilisés comme biomarqueurs prédictifs de la réponse au traitement, permettant ainsi une meilleure sélection des patients éligibles à la radiothérapie. Elle peut également améliorer la définition des volumes cibles dans le but d'escalader la dose par dose-painting. Enfin, elle pourrait être utile lors du suivi pour évaluer la réponse au traitement. Dans cette revue, nous rapportons comment l'imagerie fonctionnelle est intégrée, à l'heure actuelle, au cours d'un traitement par radiothérapie, et nous discutons quelles sont ses futures contributions potentielles dans les principales localisations tumorales où la radiothérapie est recommandée.

MOTS-CLÉS : *Oncologie - Radiothérapie - Imagerie fonctionnelle - TEP/TDM*

PET/CT IN RADIOTHERAPY : INDICATIONS AND POTENTIAL APPLICATIONS

SUMMARY : Functional imaging, including positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT), allows the evaluation of numerous biological properties that could be considered at all steps of the therapeutic management of patients treated with radiotherapy. Indeed, it enables better initial staging of the disease, and some parameters may also be used as predictive biomarkers for treatment response, allowing better selection of patients eligible for radiotherapy. It may also improve the definition of target volumes with the aim of dose escalations by dose-painting. Finally, it could be useful during the follow-up to assess response to treatment. In this review, we report how functional imaging is integrated at the present time during the radiotherapy procedure, and what are its potential future contributions.

KEYWORDS : *Oncology - Radiotherapy - Functional imaging - PET/CT*

INTRODUCTION

Dans cette revue, nous nous focaliserons sur l'utilisation de la TEP/TDM en radiothérapie. Après quelques généralités, nous envisagerons les applications dans les différents types de cancers, avec, chaque fois, les indications actuelles et les perspectives.

IMAGERIE FONCTIONNELLE

Ces dernières années, l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle est devenue de plus en plus populaire en oncologie, ouvrant une nouvelle dimension dans la prise en charge des patients atteints de cancer (1). L'imagerie fonctionnelle fournit des informations sur le fonctionnement des organes et sur leurs propriétés physiologiques, en complément de l'imagerie anatomique qui fournit des informations sur leur structure. De nombreuses propriétés biologiques sont analysables comme l'activité métabolique, la prolifération cellulaire, la perfusion, l'hypoxie... Ainsi, la combinaison des modalités

d'imagerie fonctionnelle et anatomique fournit des informations morphologiques et métaboliques qui permettent un bilan d'extension initial plus précis, de détecter différentes sous-populations tumorales et des zones radiorésistantes.

La tomographie par émission de positons couplée à la tomodesitométrie (TEP/TDM) a également amélioré de manière significative le diagnostic et la stadification de plusieurs cancers (poumon, cancers hématologiques, prostate, etc.) (2). Cette technique a une résolution spatiale plus limitée mais permet de détecter des lésions à distance afin d'optimiser la stratégie thérapeutique. Elle peut également donner des informations fonctionnelles sur la tumeur (zones hypoxiques, zones prolifératives, etc.). En effet, différents radiotraceurs sont actuellement disponibles, notamment le 18F-2-[18F]fluoro-2-deoxy-d-glucose ([18F]FDG) (métabolisme énergétique glycolytique), les nitroimidazoles (18F-fluoroazomycine arabinoside ([18F]FAZA), 18F-fluoromisonidazole ([18F]F-MISO) et les complexes de cuivre avec le diacétyl-bis (N4-méthylthiosemicarbazone) (ATSM) (hypoxie tumorale), la O-(2-18F fluoroethyl)-l-tyrosine [18F]FET (transport des acides aminés), la 18F-fluorothymidine ([18F]FLT) (prolifération), la [18F]fluorométhylcholine (membrane cellulaire) ou encore l'expression de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) (radiotraceurs ciblant des marqueurs tumoraux spécifiques) (3, 4).

D'autres modalités d'imagerie fonctionnelle sont disponibles, notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) multiparamétrique

(1) Département de Radiothérapie-Oncologie, Hôpital Universitaire de Brest, France.

(2) LaTIM, INSERM, UMR 1101, Université de Brest, France.

(3) Service de Médecine nucléaire et d'Imagerie oncologique, CHU Liège, Belgique.

(4) GIGA-CRC *in vivo* Imaging, ULiège, Belgique.

qui permet d'explorer différentes voies fonctionnelles (IRM de perfusion, spectroscopique, de diffusion, dynamique avec injection de produit de contraste (DWI)) (5).

BIOMARQUEURS

De multiples caractéristiques cliniques fournissent un certain degré d'informations pronostiques concernant l'évolution des tumeurs, mais ne permettent pas de prédire l'évolution avec des traitements spécifiques. Un biomarqueur prédictif fournirait des informations sur l'effet d'une thérapie spécifique sur le résultat. L'identification de biomarqueurs pronostiques et prédictifs robustes transformerait la capacité à déterminer la modalité de traitement optimale et à individualiser l'intensité du traitement, ce qui permettrait d'améliorer l'index thérapeutique. Le potentiel de l'imagerie fonctionnelle à fournir des biomarqueurs pronostiques et prédictifs robustes pour guider les stratégies de traitement et de radiothérapie repose sur la capacité à acquérir des données quantitatives reflétant la biologie de la tumeur (6). Les biomarqueurs conventionnels, tels que la «Standardized Uptake Value maximale» (SUVmax), ont montré des résultats contradictoires. Dans ce contexte, la «radiomique», qui désigne l'extraction et l'analyse d'un grand nombre de caractéristiques radiologiques quantitatives avancées à partir d'images médicales à l'aide de méthodes à haut débit, s'est développée dans le domaine de l'imagerie médicale. Elle peut être utilisée pour créer des biomarqueurs numériques susceptibles d'être exploités pour personnaliser les traitements (7). Ces caractéristiques peuvent être mises en corrélation avec les caractéristiques des tumeurs et les résultats cliniques. Ces caractéristiques peuvent également être combinées avec d'autres données pertinentes, telles que les informations cliniques, l'anatomopathologie, la biologie ou la génomique, afin de produire des modèles robustes. Ces modèles peuvent ensuite être utilisés pour personnaliser la prise en charge des patients. Cette partie ne sera pas développée car un autre article spécifique lui est dédié.

«DOSE-PAINTING»

Les nouvelles techniques de radiothérapie permettent de délivrer des doses hétérogènes de façon précise dans le volume cible, mais le risque de récurrence locale correspondant à des zones radio-résistantes demeure. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'imagerie fonctionnelle fournit une image de la biologie de la tumeur, ce qui permet d'adapter la dose à la tumeur. La prescription de la dose peut être individualisée, avec différents niveaux de dose pour l'ensemble

du volume cible et les différents sous-volumes, y compris la lésion dominante ou les régions hypoxiques plus radio-résistantes, par exemple (volume cible biologique = BTV) (8). Ce processus est connu sous le nom de «dose painting» [8] et sera examiné plus en détail dans cette revue.

INTÉGRATION DE L'IMAGERIE FONCTIONNELLE EN RADIOTHÉRAPIE

Le rôle potentiel de l'imagerie fonctionnelle en radiothérapie est possible à toutes les étapes de la prise en charge par radiothérapie permettant (Figure 1) :

- une meilleure stadification initiale;
- l'identification de biomarqueurs pour la prédiction de la réponse, permettant une meilleure sélection des patients éligibles à la radiothérapie;
- l'amélioration de la planification du traitement, avec une délimitation plus précise des volumes cibles;
- d'envisager des stratégies d'escalade de la dose par des techniques de dose painting;
- de proposer une radiothérapie adaptative permettant d'escalader la dose sur des zones à risque de récurrence et/ou une meilleure préservation des tissus sains;
- d'évaluer la réponse thérapeutique et, notamment, de faire le diagnostic différentiel entre un résidu tumoral ou une progression tumorale et des effets post-radiothérapie;
- une détection plus précoce d'éventuelles récurrences.

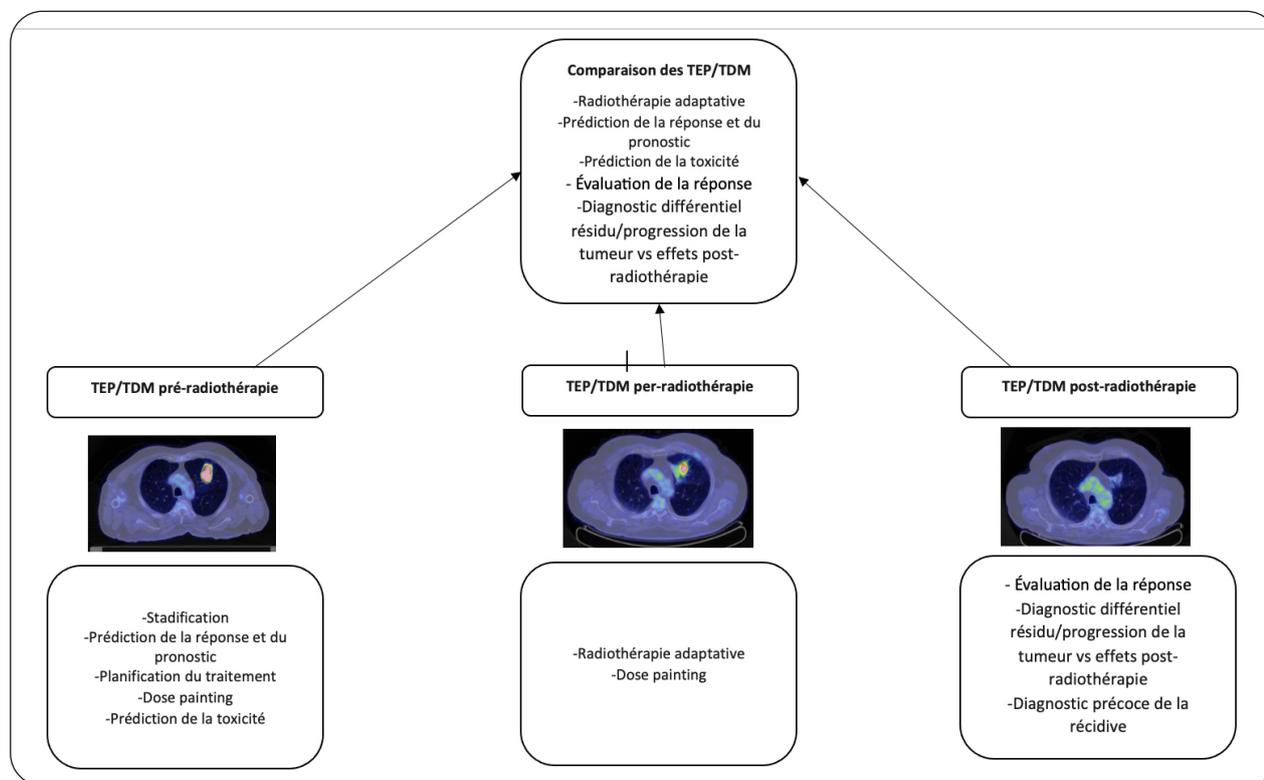
TUMEURS CÉRÉBRALES

INDICATIONS ACTUELLES

Pour la plupart des tumeurs cérébrales, la radiothérapie est guidée par l'acquisition de l'IRM fusionnée au scanner dosimétrique. La TEP/TDM au [18F]FDG a le désavantage de la forte captation du [18F]FDG par les cellules cérébrales. Les traceurs TEP analogues d'acides aminés ([11C]methionine ([11C]MET), 3,4-dihydroxy-6-18F-fluoro-L-phenylalanine ([18F]FDOPA), O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine ([18F]FET)) présentent l'avantage, par rapport au [18F]FDG, de ne pas avoir une accumulation dans le cerveau sain (bruit de fond faible).

Une méta-analyse a montré une sensibilité de 88 % et une spécificité de 73 % de la TEP à la [18F]FDOPA pour le diagnostic et la détermination du grade OMS (Organisation Mondiale de la Santé) de gliomes (9). Dans le même sens, une méta-analyse de 13 études TEP à la

Figure 1. Indications et perspectives d'application de la TEP/TDM à toutes les étapes de la prise en charge par radiothérapie



[18F]fluoro-ethyl-tyrosine ([18F]FET), incluant plus de 450 patients, a montré une sensibilité et une spécificité autour de 80 % pour le diagnostic des tumeurs cérébrales primitives (10). Pour les métastases cérébrales, Untch et coll. ont rapporté que la TEP/TDM au [18F]FET était positive pour environ 90 % des métastases cérébrales, en utilisant un ratio tumeur/cerveau sain $\geq 1,6$ (11). Pour les lésions inférieures à 1 cm, le taux de détection par IRM reste meilleur, proche de 100 % (11). L'IRM reste donc la modalité d'imagerie de référence pour la détection des métastases cérébrales.

Pour la définition des volumes cibles, comme il existe une différence significative dans l'évaluation du volume tumoral entre la TEP aux acides aminés et l'IRM, cela suggère que cette dernière pourrait sous-estimer, de manière substantielle, le volume tumoral métaboliquement actif (12, 13). Un autre article récent a suggéré que la TEP aux acides aminés pourrait améliorer la délimitation des gliomes de haut grade par rapport à l'IRM standard (14). Cependant, jusqu'à présent, seules deux études ont démontré que la prise en charge basée sur la TEP aux acides aminés permettait d'obtenir de meilleurs résultats pour les patients (15, 16).

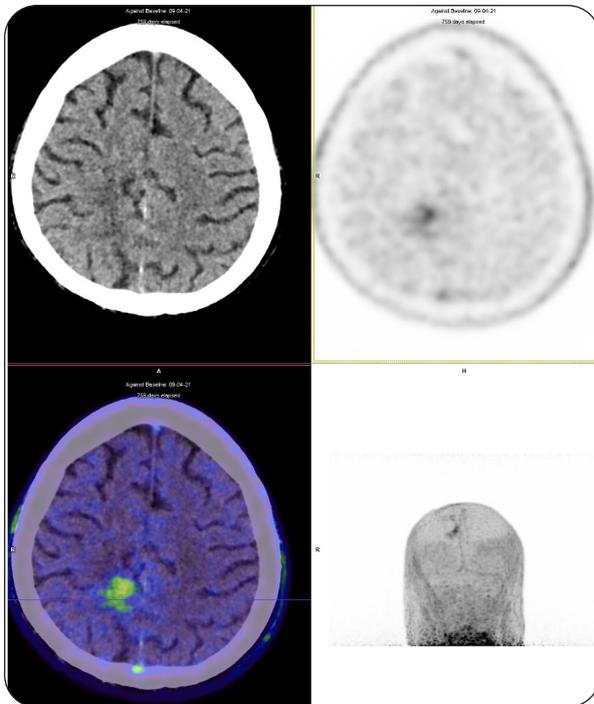
Concernant le suivi post-radiothérapie, une méta-analyse récente a montré l'intérêt de la TEP aux acides aminés dans le diagnostic différentiel entre une radionécrose ou une récurrence pour le suivi des métastases cérébrales, avec notamment une spécificité de 84 % (17) (exemple Figure 2). De même, La TEP à la [18F]FDOPA a une précision de 82 % à 96 % pour distinguer les changements post-radiothérapie d'une progression cérébrale pour les gliomes (18, 19).

Pour les méningiomes, l'imagerie des récepteurs de la somatostatine (SSTR) avec la TEP au [68Ga]Ga-DOTATOC ou [68Ga]Ga-DOTANOC sont utiles pour la détection et une meilleure définition des volumes cibles en radiothérapie, en particulier pour le méningiome de la base du crâne (20-22).

PERSPECTIVES

L'imagerie fonctionnelle utilisant le [18F]FDOPA est testée dans une étude pilote (NCT02104310) pour traiter les gliomes. Elle pourrait aider à identifier les régions les plus agressives de la tumeur ce qui pourrait conduire à une escalade de dose focale (23).

Figure 2. Exemple d'une TEP à la [18F]FET montrant une récurrence d'un astrocytome anaplasique pariétal droit précédemment irradié et traité par témozolomide. L'IRM multiparamétrique était également suspecte sans être formelle



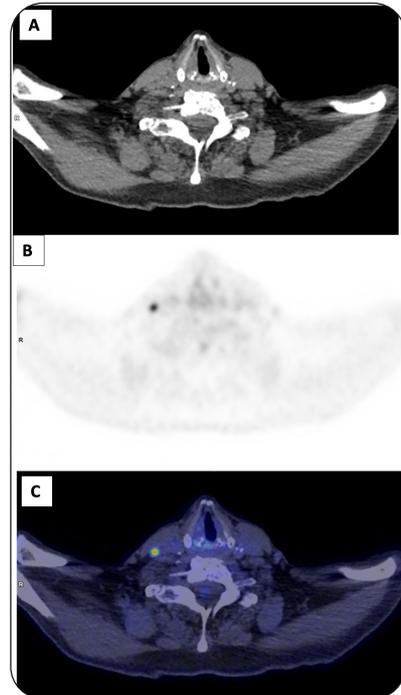
Actuellement, un essai multicentrique de phase II (GLIAA, NOA-10, ARO2013/1) teste l'hypothèse selon laquelle la ré-irradiation basée sur la TEP/TDM à la [18F]FET serait supérieure à la radiothérapie basée uniquement sur l'IRM conventionnelle (24).

CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU

INDICATIONS ACTUELLES

La TEP/TDM au [18F]FDG joue un rôle important dans la stadification initiale, l'évaluation de la réponse au traitement, la surveillance et la prise en charge de la récurrence dans les cancers de la tête et du cou (HNCa) (25, 26). Outre le protocole standard pour l'évaluation des métastases à distance, il a été démontré que l'ajout d'une acquisition TDM en coupe fine, à haute résolution et avec injection de produit de contraste, permettait d'améliorer la définition des lésions et la détection d'une maladie ganglionnaire potentielle (27-29) (exemple **Figure 3 A-C**). En effet, la stadification initiale des HNCa par la TEP/TDM au [18F]FDG nécessite une identification précise des ganglions lymphatiques potentielle-

Figure 3 A-C. Exemple d'un bilan d'extension pré-thérapeutique d'un carcinome épidermoïde du repli aryépiglottique droit. La tomomodensitométrie ne mettait pas en évidence de ganglion suspect. La TEP/TDM au [18F]FDG permet de mettre en évidence un ganglion suspect dans l'aire ganglionnaire III droite



ment envahis. Des ganglions lymphatiques réactionnels peuvent être métaboliquement actifs et des ganglions lymphatiques faussement positifs peuvent apparaître en réponse à une infection ou une inflammation environnante. Ainsi, des critères morphologiques (taille, nécrose, limites floues) en complément des données métaboliques peuvent être utilisés.

La TEP/TDM au [18F]FDG est également de plus en plus utilisée pour la planification de la radiothérapie chez les patients atteints d'un HNCa, bien que les procédures standardisées et l'impact sur l'approche thérapeutique et les résultats n'aient pas été clairement établis (30-32). Pour cette application, les patients peuvent être scannés en position de traitement avec un masque de traitement thermoformé.

Pour le suivi post-thérapeutique, il est recommandé d'attendre 12 semaines après le traitement pour éviter d'éventuels faux positifs dus à des réactions inflammatoires post-traitement (33).

PERSPECTIVES

Les innovations en médecine nucléaire pourraient permettre de guider des stratégies d'esca-

lade de dose. L'essai RADPAINT (NCT03847480) étudie l'innocuité de la radiothérapie guidée par la TEP/TDM au [18F]FDG avec un boost intégré et une dose maximale de 83 Gy (doses minimales de 73 Gy et 78 Gy pour deux volumes tumoraux guidés par la TEP à l'intérieur du volume tumoral conventionnel de 68 Gy). L'objectif principal est l'absence d'augmentation de la toxicité tardive. L'essai InGRoS (NCT05393297) évalue une stratégie de radiothérapie adaptative basée sur la réponse de la tumeur primitive à la TEP/TDM au [18F]FDG et à l'IRM, avec une escalade de dose en cas de maladie résiduelle (34). Les patients identifiés pour une augmentation de la dose (boost) bénéficieront d'une dose de 76,9 Gy en 35 fractions sur la tumeur résiduelle, en plus des 70 Gy prévus sur le volume cible initial. UPGRADE-RT (NCT02442375) est une étude de phase III dont l'objectif est de déterminer si la désescalade de la dose d'irradiation prophylactique ganglionnaire et l'introduction d'un niveau de dose intermédiaire dans le traitement des HNCa entraîneront moins de séquelles dues à l'irradiation et une meilleure qualité de vie après le traitement, tout en n'augmentant pas le risque de récurrence ganglionnaire pour les cancers nouvellement diagnostiqués de stades T2-4 N0-2 M0 de l'oropharynx, de l'hypopharynx ou du larynx (35). L'essai RIDPAINT (NCT02921581) évalue la stratégie de dose-painting lorsqu'une nouvelle irradiation (rechute ou second cancer de la tête et du cou) est nécessaire. Pour la chimio-radiothérapie concomitante, l'essai de phase III ARTFORCE (NCT01504815) vise à évaluer l'impact de la TEP pour la radiothérapie adaptative à haute dose (jusqu'à 84 Gy maximum en 7 semaines sur un volume tumoral de 50 %) par rapport à une radiothérapie conventionnelle de 70 Gy en 7 semaines (avec cisplatine concomitante dans les deux cas) sur la survie locorégionale, la survie sans récurrence et la toxicité pour les patients atteints d'un HNCa localement avancé. Enfin, TRIMODAL (NCT03897166) est un essai évaluant la complémentarité de la TEP/TDM au [18F]FDG, de l'IRM et de la TDM sur la délimitation du volume tumoral et l'apport des paramètres morphologiques et radiomiques chez 60 patients atteints d'un HNCa.

La réponse à la radiothérapie dépend d'un certain nombre de facteurs biologiques, tels que la prolifération tumorale, la densité cellulaire ou l'hypoxie (36-38). Des études ont montré une augmentation du risque de récurrence locorégionale chez les patients atteints de carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou dont les tumeurs sont hypoxiques après deux semaines de chimio-radiothérapie (39). Différents traceurs de l'hypoxie, ([18F]FMISO, [18F]FAZA et [18F]HX4), ont été

utilisés pour la sélection des patients au cours de la chimio-radiothérapie (40-47). Une étude clinique prospective de phase II suggérait que la dose d'irradiation pourrait être réduite de 70 Gy à 30 Gy chez les patients atteints d'un cancer de l'oropharynx ne présentant pas d'hypoxie sur la TEP/TDM au [18F]FMISO avant radiothérapie, ou avec une tumeur se réoxygénant pendant la radiothérapie (48). La [18F]FLT, un biomarqueur d'imagerie de la prolifération des cellules tumorales, a également une valeur pronostique élevée en ce qui concerne le contrôle locorégional (49-51). Cependant, ce traceur n'a pas encore trouvé sa place dans la pratique clinique de routine, en raison de sa synthèse complexe. INDIRA-MISO (NCT03865277) est un essai de phase II évaluant l'escalade de la dose en radiothérapie basée sur la détection de l'hypoxie par une TEP/TDM au [18F]FMISO. Les patients, dont les tumeurs sont classées comme hypoxiques par cet examen, sont randomisés après deux semaines de chimio-radiothérapie entre une chimio-radiothérapie standard (70 Gy) ou une chimio-radiothérapie avec une augmentation de la dose (77 Gy). L'objectif principal est le contrôle tumoral à deux ans. HYPONECK est un essai de phase II (NCT04031534) utilisant l'imagerie TEP/TDM au [18F]FMISO, cette fois dans un cadre préopératoire pour les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx. Il combine une évaluation quasi simultanée d'images TEP/IRM préopératoires afin de comparer les paramètres d'hypoxie de la TEP et de l'IRM, puis de les associer aux caractéristiques anatomopathologiques afin d'analyser la corrélation entre l'hypoxie et la survie sans récurrence à un an dans une seconde partie de l'étude. Ce travail pourrait faire discuter l'escalade de la dose en radiothérapie guidée par l'imagerie multimodale dans les zones tumorales hypoxiques.

La protéine d'activation des fibroblastes (FAP), qui est fortement exprimée dans les fibroblastes du stroma tumoral, est une cible biologique relativement nouvelle, avec l'utilisation d'inhibiteurs de la FAP (FAPI) qui peuvent être marqués avec plusieurs radioéléments tels que le [68Ga] et le [18F]. Syed et coll. (52) ont montré que le rapport élevé entre le signal de la tumeur et le bruit de fond faible du radiotracer FAPI s'accompagne d'une modification significative de la délimitation du volume cible chez les patients atteints de HNCa. La valeur ajoutée de la TEP/TDM au [68Ga]FAPI est en cours d'évaluation pour plusieurs types de tumeurs dans le cadre d'un registre prospectif (NCT04571086), notamment pour la planification de la radiothérapie.

ŒSOPHAGE

INDICATIONS ACTUELLES

Les trois principales indications de la TEP/TDM au [18F]FDG pour les tumeurs de l'œsophage et de la jonction oeso-gastrique sont i) la stadification initiale (détection des métastases à distance); ii) l'évaluation de la réponse à une chimioradiothérapie néoadjuvante; et iii) l'évaluation après une chimioradiothérapie définitive (53).

PERSPECTIVES

Un essai de phase II/III, SCOPE2 (NCT02741856), évalue l'impact d'une radiothérapie adaptative avec escalade de dose (60 Gy en 25 fractions) guidée par la TEP/TDM au [18F]FDG pour les patients atteints d'un cancer de l'œsophage. Les patients sont évalués par TEP/TDM au [18F]FDG après deux semaines de chimiothérapie d'induction (cisplatine + capécitabine) et, selon la réponse à cette chimiothérapie d'induction, ils bénéficient d'une radiothérapie standard (50 Gy en 25 fractions) ou d'une radiothérapie à dose plus élevée (60 Gy en 25 fractions). L'imagerie moléculaire est également utilisée pour guider la chimiothérapie d'induction dans une étude de phase II (NCT03791905). L'objectif est d'évaluer si la modification du protocole de chimiothérapie pendant l'irradiation, par rapport au protocole de chimiothérapie d'induction en fonction de la réponse à la chimiothérapie d'induction (combinant oxaliplatine, leucovorine et 5-fluorouracile ou cisplatine et paclitaxel) évaluée par la TEP/TDM au [18F]FDG, peut améliorer le taux de réponse clinique complète chez les patients atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage non résécable. Une seconde TEP/TDM au [18F]FDG est réalisée après la chimiothérapie d'induction et, sur la base d'un seuil prédéfini de variation de 35 % du SUVmax, les répondeurs à la TEP/TDM au [18F]FDG poursuivent le même protocole de chimiothérapie pendant la radiothérapie, tandis que les non-répondeurs changent de protocole.

Pour le cancer de l'œsophage localement avancé, le traitement standard repose sur une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie si possible. L'essai PRIDE (NCT03474341) a comme objectif de développer un modèle multimodal pour prédire la probabilité de réponse pathologique complète à la chimioradiothérapie néoadjuvante dans le cancer de l'œsophage, en intégrant l'IRM pondérée en diffusion et l'IRM de contraste dynamique en association avec des TEP/TDM au [18F]FDG acquises avant, pendant et après la chimioradiothérapie néoadjuvante. L'idée sous-jacente est que les

patients avec une réponse pathologique complète pourraient éviter la chirurgie et qu'une identification précoce des patients non répondeurs permettrait d'explorer d'autres stratégies thérapeutiques. L'essai PreSINO (NCT03937362) explore la capacité de la TEP/TDM au [18F]FDG à détecter la maladie résiduelle après une chimioradiothérapie néoadjuvante. L'objectif est d'offrir la possibilité d'une surveillance active au lieu d'une oesophagectomie chez les patients ayant obtenu une réponse complète après la chimioradiothérapie néoadjuvante. Une étude (NCT05796102) évalue la faisabilité de l'utilisation de l'imagerie TEP/IRM réalisée avant le début de la radiothérapie. Ces images ne seront pas utilisées pour planifier la radiothérapie et un traitement standard sera délivré.

TUMEURS PULMONAIRES

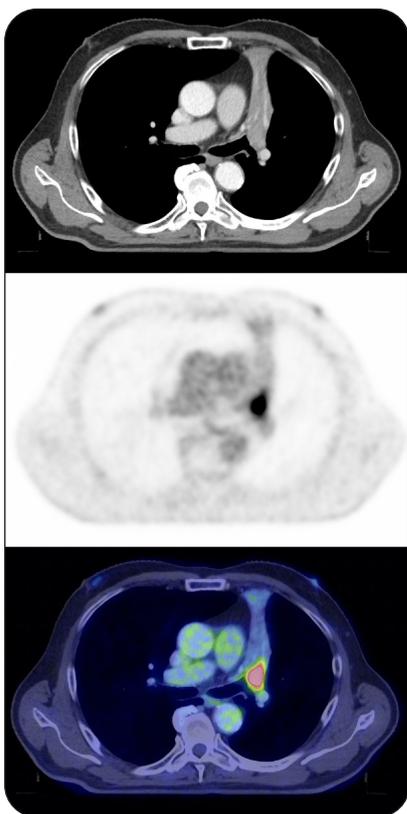
INDICATIONS ACTUELLES

La TEP/TDM au [18F]FDG est plus précise pour la stadification initiale que la TDM seule, avec un impact sur la stratégie thérapeutique, dont la radiothérapie, dans 10 à 30 % des cas (54, 55). La plus grande précision diagnostique de la TEP/TDM s'est avérée avoir un impact significatif sur la planification de la radiothérapie pour le cancer du poumon, car elle permet de définir avec précision les limites de la tumeur primitive. Elle permet, notamment, de mieux distinguer la tumeur d'une éventuelle atélectasie, évitant ainsi l'irradiation inutile des organes à risque avoisinants (54) (exemple [Figure 4](#)). La TEP/TDM au [18F]FDG permet également une meilleure détection de ganglions lymphatiques médiastinaux pathologiques, ce qui a conduit à une amélioration des résultats de la radiothérapie (56, 57) avec un impact significatif sur la survie spécifique (58). L'utilisation sélective de la TEP/TDM au [18F]FDG est recommandée dans le suivi, en cas de suspicion de récurrence sur la base de la TDM, afin de différencier un résidu tumoral ou une récurrence des affections bénignes, telles que les atélectasies et les fibroses radio-induites. Cependant, un délai suffisant après la fin de la radiothérapie doit être respecté, afin d'éviter une captation faussement positive due à l'inflammation (59).

PERSPECTIVES

De nombreux essais sont menés pour étudier la valeur de la TEP/TDM au [18F]FDG pour le «dose-painting» dans les situations pré- et thérapeutiques. Par exemple, l'essai «RTEP7» (NCT02473133) vise à évaluer l'intérêt d'une

Figure 4. Exemple d'une TEP/TDM au [18F]FDG permettant une plus grande précision diagnostique dans la planification de la radiothérapie pour un cancer du poumon, car elle permet de définir avec précision les limites de la tumeur primitive, en permettant notamment de mieux distinguer la tumeur de l'atélectasie, évitant ainsi l'irradiation inutile des organes à risque avoisinants



radiothérapie adaptative selon la TEP/TDM au [18F]FDG réalisée pendant la chimioradiothérapie à 42 Gy afin de réduire le volume d'irradiation à une cible biologique qui pourrait recevoir une dose totale plus élevée de 74 Gy en 6,6 semaines. Par conséquent, une réduction significative de la captation et/ou du volume (réponse métabolique) suggérerait que le volume cible de la radiothérapie pourrait être réduit pendant la radiothérapie, ce qui pourrait améliorer la tolérance des organes à risque. Inversement, une absence de réponse métabolique peut justifier une intensification du traitement avant la fin de la radiothérapie. L'objectif principal est le contrôle locorégional à un an après la fin de la chimioradiothérapie. L'essai «REPAINT» (NCT03481114), va randomiser les patients entre une radiothérapie standard de six semaines et une radiothérapie de quatre semaines utilisant la technique du «dose painting» basée sur les résultats de la TEP/TDM au [18F]FDG avant le traitement (55 Gy en 20

fractions pour les lésions dont le volume tumoral métabolique est supérieur à 20 cm³, 48 Gy en 20 fractions dans les autres cas), offrant ainsi la possibilité d'un traitement plus court et plus personnalisé grâce à l'imagerie TEP/TDM au [18F]FDG. Enfin, un essai de phase III (NCT02354274) vise à étudier une escalade de la dose d'irradiation (aussi élevée que possible en tenant compte de la tolérance des tissus sains) à la tumeur primitive et aux ganglions lymphatiques sur la base d'une distribution inhomogène de la dose basée sur les zones positives à la TEP/TDM au [18F]FDG, par rapport à une distribution de dose homogène standard (66 Gy en 33 fractions).

Un essai de phase II (NCT05830058) évalue la radiothérapie stéréotaxique (SBRT) guidée par la TEP/TDM au [18F]FDG dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC), du mélanome et du carcinome rénal à cellules claires présentant jusqu'à cinq sites de progression (oligoprogression), par rapport à la SBRT standard. Dans le bras contrôle, les patients bénéficient de cinq séances de SBRT tous les deux jours alors que dans le bras test, les patients bénéficient de trois séances de SBRT tous les deux jours la première semaine, puis d'une TEP/TDM au [18F]FDG suivie d'une replanification un mois après les trois premières séances de SBRT pour la réalisation des deux dernières séances de SBRT. Tous les patients bénéficient d'une TDM et d'une TEP/TDM au [18F]FDG avant le traitement et dans le suivi.

L'imagerie au TEP/TDM au [18F]FDG conventionnelle met en évidence le métabolisme du glucose des lésions, généralement quantifié par le SUV d'une acquisition statique, qui reste une méthode de quantification controversée. Outre le manque de données sur la cinétique de liaison du FDG par les cellules tumorales, certaines études ont fait état de variations significatives dans les mesures de la valeur de captation standard dans les lésions de CPNPC lors d'examen TEP répétés chez des patients non traités (60). C'est dans ce contexte que l'essai PARAPET (NCT02821936) évalue une nouvelle approche pour obtenir les informations paramétriques en TEP : pourcentage moyen de [18F]FDG métabolisé ou non et le temps nécessaire pour métaboliser 80 % du [18F]FDG. La concordance entre la TEP paramétrique et la TEP conventionnelle sera évaluée pour le pronostic à un an des patients atteints de CPNPC traités par chimioradiothérapie. Une étude ancillaire évaluera l'intérêt de l'imagerie TEP paramétrique pendant le traitement (autour de 42 Gy) pour détecter une rechute locale, afin de proposer une replanification ou une intensification du traitement.

Le [18F]FDG n'est pas le seul traceur pouvant être utilisé chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer du poumon. Des études ont montré que les traceurs de l'hypoxie permettaient de prédire un mauvais résultat thérapeutique chez les patients atteints d'un CPNPC à un stade précoce ou avancé et qu'ils pouvaient être utiles pour guider les stratégies d'escalade de la dose (61, 62). Un essai en cours (NCT02016872) tente de déterminer si la TEP/TDM au [18F]F-MISO peut prédire la réponse au traitement et la rechute de la maladie. La TEP/TDM au [18F]FLT, représentant la prolifération des cellules tumorales, a été utilisée pour surveiller la réponse au traitement pendant la chimioradiothérapie (63, 64). Un essai pilote (NCT02456246) étudie la faisabilité de l'utilisation du [18F]FLT dans le CPNPC traité par SBRT pour la détection des récurrences du cancer par rapport à la TDM. Un autre nouveau traceur est le [18F]-arabinofuranosylguanidine ([araG]) dont la biodistribution et la cinétique sont étudiées chez des patients atteints de CPNPC traités par immunothérapie avec ou sans radiothérapie adjuvante (NCT04052412). L'un des objectifs de cette étude est d'établir une corrélation entre l'évolution potentielle de la captation du [18F]araG dans la tumeur primitive ou les ganglions lymphatiques avec la réponse clinique et pathologique. La TEP/TDM au [18F]FAPI pourrait également permettre une meilleure stadification, avec un taux de détection des lésions métastatiques supérieur à la TEP/TDM au [18F]FDG (65).

La médecine nucléaire peut également jouer un rôle dans la planification de la radiothérapie pour diminuer le risque de toxicité. Une étude pilote (NCT02492867) explore la valeur de l'évaluation de la fonction pulmonaire avec une tomographie par émission monophotonique (SPECT) de ventilation/perfusion pour prédire le risque de toxicité radioinduite chez les patients atteints d'un CPNPC localement avancé. Les patients bénéficient également d'une TEP/TDM au [18F]FDG avant et pendant le traitement, afin de déterminer si elle permet de prédire la réponse au traitement. De même, l'étude intitulée «FLARE radiotherapy» (NCT02773238) est un essai de phase II qui étudie, d'une part, comment l'imagerie TEP/TDM au [18F]FDG à mi-parcours du traitement du CPNPC de stades IIB-IIIB pourrait prédire avec précision l'efficacité du traitement, mais également comment l'imagerie SPECT pourrait permettre de déterminer quelles parties du tissu pulmonaire sont plus saines que d'autres (66). Des modifications dans la planification de la radiothérapie peuvent alors être effectuées pour améliorer la survie et réduire la toxicité. Dans cette étude, les patients bénéficient d'une radiothérapie avec épargne des zones fonctionnelles

pulmonaires, avec des évaluations par TEP/TDM au [18F]FDG au départ, à trois semaines de traitement et trois mois après le traitement, et une SPECT au début de l'étude et trois mois après la radiothérapie. Les patients qui ne répondent pas au traitement après trois semaines recevront une dose plus élevée de RT. L'étude «HI-FIVE (NCT03569072) vise à évaluer la faisabilité de l'utilisation de la TEP de ventilation/perfusion pour adapter les plans de radiothérapie, afin d'éviter les régions pulmonaires fonctionnelles et de délivrer une dose plus élevée à la tumeur primitive. De plus, elle vise à évaluer l'incidence de la toxicité aiguë et tardive de la radiothérapie, et à quantifier la perte de ventilation et la perte de perfusion régionale sur les clichés de ventilation/perfusion de la TEP/TDM (67). L'imagerie fonctionnelle pulmonaire pourrait également être utile pour la SBRT, en aidant à éviter les zones fonctionnelles pulmonaires chez les patients dont la fonction respiratoire est souvent limitée (68). Une étude prospective a montré la faisabilité d'une diminution significative des doses délivrées aux volumes fonctionnels pulmonaires en utilisant la TEP/TDM de perfusion au ⁶⁸Ga, tout en respectant la couverture aux volumes cibles et les contraintes de doses aux autres organes à risque, chez les patients traités par SBRT pour une tumeur pulmonaire primitive ou secondaire (69, 70) (exemple [Figure 5](#)).

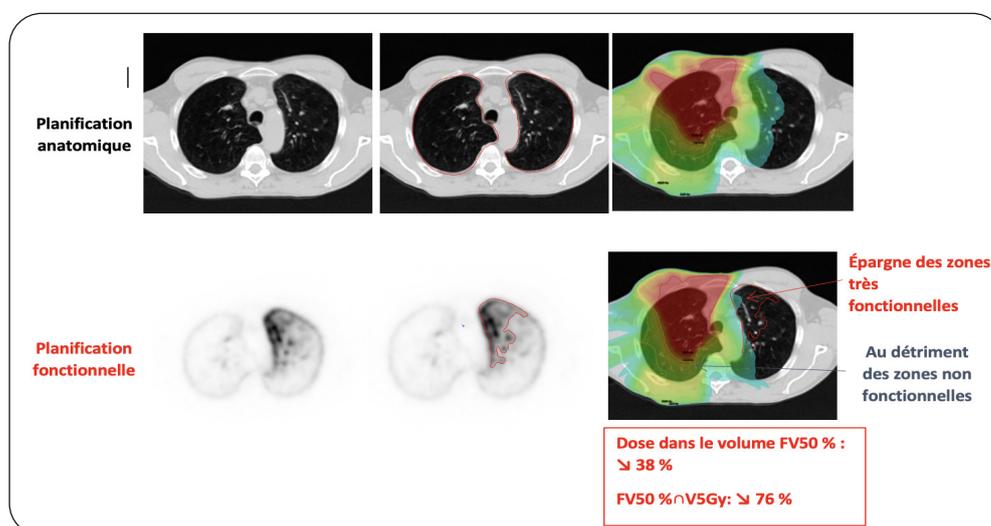
L'épargne cardiaque est un sujet majeur dans la radiothérapie du cancer du poumon. RICT-LUNG (NCT03416972) vise à détecter la toxicité cardiaque radio-induite après radiothérapie du CPNPC à l'aide d'une technique hybride TEP/IRM. Cette technique non invasive permet de réaliser simultanément une imagerie métabolique, fonctionnelle et tissulaire, évitant ainsi la nécessité d'une biopsie et ses complications. L'objectif principal est d'évaluer les changements aigus de la fonction cardiaque et de mesurer l'inflammation avant et six semaines après la radiothérapie du CPNPC. Les résultats de cette étude aideront à concevoir de nouvelles études visant à réévaluer l'escalade de la dose dans les cancers du poumon localement avancés, tout en limitant le risque de toxicité cardiaque. La TEP/TDM au [18F]FAPI pourrait également permettre une détection précoce des lésions myocardiques radio-induites (71).

TUMEURS RECTALES ET ANALES

INDICATIONS ACTUELLES

Pour les tumeurs du rectum, la TEP/TDM au [18F]FDG n'est pas systématiquement indiquée dans le bilan initial ou la stadification, si aucune

Figure 5. Exemple d'une radiothérapie stéréotaxique (SBRT) pulmonaire avec une planification et une dosimétrie personnalisées basées sur l'imagerie TEP/TDM de perfusion au 68Ga



La première ligne montre la planification anatomique standard basée sur l'imagerie TDM. La deuxième ligne montre la planification fonctionnelle basée sur l'imagerie TEP/TDM de perfusion au 68Ga. La planification anatomique incluait des volumes pulmonaires hautement fonctionnels dans le lobe supérieur gauche. En incorporant une contrainte sur le volume pulmonaire fonctionnel (FV50 %) dans la planification de la SBRT, tout en respectant les contraintes standard appliquées lors de la planification anatomique, il a été possible d'épargner ces volumes hautement fonctionnels dans le lobe supérieur gauche, au détriment de la partie postérieure du lobe supérieur droit qui n'était pas fonctionnelle. Cela s'est traduit par une diminution de 38 % de la dose dans le volume FV50 %, et une diminution de 76 % du volume FV50 % recevant plus de 5 Gy.

métastase n'est suspectée cliniquement à l'imagerie conventionnelle (TDM et IRM). Cependant, la TEP/TDM au [18F]FDG est recommandée en cas de suspicion de maladie métastatique ou en cas de contre-indication à l'injection de produit de contraste iodé en TDM. De plus, la TEP/TDM peut mettre en évidence davantage de métastases, dans environ 20 % des cas, que l'imagerie conventionnelle, ce qui peut avoir un impact sur la stratégie thérapeutique, notamment chez les patients oligométastatiques et donc, potentiellement curables, au bilan standard (72). Pour la surveillance post-thérapeutique, à nouveau l'utilisation de la TEP/TDM au [18F]FDG est recommandée en cas de suspicion de métastase à la TDM.

Pour les tumeurs du canal anal, la TEP/TDM au [18F]FDG est recommandée dans le bilan initial en complément de la tomographie diagnostique. Il a été démontré qu'elle permet de détecter la tumeur primitive et les ganglions lymphatiques pathologiques plus souvent que la tomographie (73). Elle est plus performante pour identifier les petites tumeurs et les métastases ganglionnaires que la TDM. Une méta-analyse a montré que la sensibilité de la TEP/TDM au [18F]FDG et de la TDM seule était de 99 % et 60 %, respectivement, pour la détection de la tumeur primitive, et que la TEP/TDM au

[18F]FDG entraînait une modification de la stadification ganglionnaire chez 28 % des patients (74). Pour les mêmes raisons, cette technique est indiquée en cas de suspicion de progression ou récidive à l'examen clinique ou à la TDM.

PERSPECTIVES

La place d'autres traceurs et de l'imagerie hybride TEP/IRM est en cours d'exploration dans le cancer du rectum. Dans l'essai RECTO-PET (NCT03846882), la TEP/IRM est comparée à d'autres modalités d'imagerie (TEP/TDM, TDM et IRM) afin d'évaluer sa valeur de stadification pour la tumeur primitive et son extension locale (atteinte du fascia mésorectal, atteinte vasculaire extramusculaire) ainsi que pour l'évaluation de l'envahissement ganglionnaire. Un autre objectif de l'étude est d'évaluer la réponse tumorale après la chimioradiothérapie néoadjuvante avec la TEP/IRM au [18F]FDG par rapport à l'IRM ou à la TEP/TDM au [18F]FDG.

AIDA-RE-1 (NCT03479814) est un essai prospectif interventionnel qui vise à évaluer l'obtention d'une réponse pathologique complète dans le cancer du rectum à haut risque traité par chimioradiothérapie néoadjuvante à l'aide d'une TEP/TDM au [18F]FDG intermédiaire pour une escalade de dose focale. Quarante-cinq Gy sont administrés

au volume cible clinique (rectum et ganglions lymphatiques locorégionaux) et après deux semaines de traitement, les patients sont évalués par TEP/TDM au [18F]FDG, ce qui permet de délimiter le volume cible supplémentaire pour un boost séquentiel de 5 Gy (en deux fractions).

L'essai «TEP [64Cu]-ATSM-Rectum» (NCT03951337) est un essai de phase II qui vise à évaluer la captation précoce et tardive d'un nouveau radiotracer, le [64Cu]ATSM, pour prédire la réponse histologique à la chimioradiothérapie néoadjuvante chez les patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé. Les patients bénéficient d'un scanner préthérapeutique, d'une IRM pelvienne et d'une TEP/TDM au [18F]FDG dans les 45 jours précédant l'inclusion. Une TEP/TDM au [64Cu]ATSM est ensuite réalisée avant le début de la chimioradiothérapie, avec deux séquences d'acquisition réalisées 1 h et 23 à 25 h après l'injection, afin d'évaluer la captation précoce et tardive du traceur par la tumeur. Les patients sont ensuite traités pendant cinq semaines par chimioradiothérapie. L'IRM pelvienne est réalisée quatre semaines après la fin du traitement afin d'évaluer l'efficacité. La chirurgie est programmée six à huit semaines après la chimioradiothérapie.

L'imagerie fonctionnelle, notamment la TEP/TDM au [18F]FDG, pourrait permettre de prédire la rémission complète après chimioradiothérapie [75] afin de sélectionner les patients éligibles à une stratégie de préservation d'organe.

Dans le cancer du canal anal, l'essai IFACT (NCT02697084) évalue la valeur ajoutée d'une TEP/TDM au [18F]FDG à 2 mois pour prédire la récurrence locorégionale ou métastatique chez les patients traités par chimioradiothérapie, en distinguant deux groupes de patients (risque faible et risque élevé de récurrence à deux ans) en fonction de la réponse métabolique.

CANCER DE LA PROSTATE

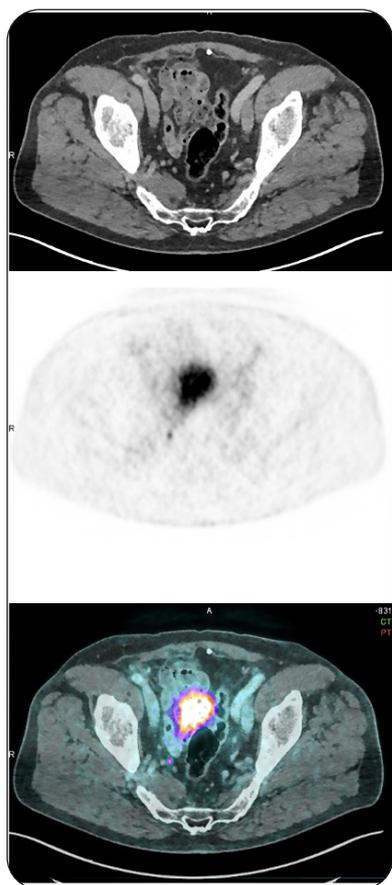
INDICATIONS ACTUELLES

Actuellement, la TEP/TDM au [18F]FDG ne joue pas de rôle dans le cancer de la prostate, sauf dans les cas où la tumeur est fortement différenciée, ou dans le cas d'un cancer de la prostate résistant à la castration et lourdement traité qui subit une différenciation (76). Ces dernières années, un grand nombre d'études ont montré que l'imagerie TEP ciblant le PSMA permet une détection plus sensible et plus spécifique des lésions de cancer de la prostate que l'imagerie conventionnelle par scintigraphie osseuse et TDM. Trois produits radiopharmaceutiques

TEP sont approuvés par la FDA pour le cancer de la prostate et sont largement disponibles : l'anti-1-amino-3-[18F]-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid, également appelé [18F]-fluciclovine ou FACBC, et deux agents ciblant le PSMA), le [18F]-piflufolastat, également appelé DCFPyL ou Pyl, et le [68Ga]Ga-PSMA-11 (77, 78). En outre, la TEP/TDM au [18F]NaF a été utilisée comme alternative à la scintigraphie osseuse conventionnelle aux [99mTc]bisphosphonates, mais n'a pas été largement adoptée en raison de la disponibilité limitée de machines TEP et de l'accès au [18F]NaF nécessitant un cyclotron pour sa production (79).

La TEP/TDM au PSMA est recommandée pour le bilan d'extension initial des patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque et éligibles à un traitement curatif (80-82). Une étude prospective de phase III (proPSMA) a montré que la réalisation d'une TEP/TDM au PSMA a un impact significatif sur la prise en charge des patients en raison d'une plus grande précision pour la détection des métastases ganglionnaires et osseuses par rapport à l'imagerie conventionnelle (80). Pour le suivi post-thérapeutique, la TEP/TDM au PSMA est utile pour l'identification des sites de récurrence de la maladie chez les hommes présentant une récurrence biochimique après radiothérapie externe ou curiethérapie, mais également après chirurgie avant un éventuel traitement de rattrapage par radiothérapie (81). Dans ces deux indications, pour la détection des adénopathies pelviennes et des métastases extra-pelviennes, la TEP/TDM au PSMA s'est révélée supérieure à la [18F]fluciclovine et à l'imagerie conventionnelle (TDM et IRM). Par exemple, une étude portant sur des patients avec une récurrence biochimique et des taux de PSA compris entre 0,2 et 2,0 ng/dL, la TEP/TDM au PSMA avait des taux de détection nettement supérieurs à ceux de la TEP/TDM à la [18F]fluciclovine pour l'ensemble de la maladie (56 % contre 26 %), ainsi que pour les sites ganglionnaires pelviens (30 % contre 8 %) et extra-pelviens (16 % contre 0 %) du cancer de la prostate (83). La TEP/TDM au PSMA s'est aussi avérée supérieure à la TEP/TDM à la [18F]fluciclovine pour la détection des métastases osseuses (84). La TEP/TDM au PSMA est particulièrement plus performante que les autres types d'imagerie à des taux de PSA bas inférieurs à 0,5 ng/ml. À des taux de PSA ≤ 0,2 ng/ml après prostatectomie radicale, alors que la radiothérapie de rattrapage sur le lit opératoire serait normalement mise en place, la TEP/TDM au PSMA peut détecter le site de récurrence chez 30-40 % des patients (85, 86). Des études récentes suggèrent également que la TEP/IRM pourrait être avantageuse à cet égard et supérieure à la TEP/TDM pour la

Figure 6. Exemple d'une TEP/TDM au PSMA dans le cadre d'une récurrence biochimique d'un adénocarcinome de prostate avec un PSA à 0,28 ng/ml, à 3 ans d'une prostatectomie, révélant une récurrence unique au niveau d'un ganglion iliaque interne droit



détection des récurrences locales (87, 88). Grâce à une meilleure estimation de l'extension du cancer de la prostate à la récurrence, la TEP/TDM au PSMA aurait un impact significatif sur les stratégies de prise en charge, notamment en identifiant les patients dont la récurrence se limite à la prostate et/ou aux ganglions pelviens (89, 90). À une valeur de PSA inférieure à 0,5 ng/ml, la TEP/TDM au PSMA détecte des métastases ganglionnaires chez environ 20 % des patients (91) (exemple Figure 6). Ainsi, la TEP/TDM au PSMA, dans le cadre d'une récurrence biochimique avec de faibles valeurs de PSA, modifie la prise en charge de près de 50 % des patients selon une analyse de 45 études évaluant l'utilisation de la TEP/TDM au PSMA dans le cadre d'une récurrence biochimique (91). Cependant, le PSMA n'est pas vraiment spécifique du cancer de la prostate, il peut être notamment surexprimé par les cellules endothéliales de l'angiogenèse, et surexprimé par d'autres types de tumeurs malignes ou bénignes et d'autres pro-

cessus bénins comme les fractures, la dysplasie fibreuse et les hémangiomes vertébraux (92, 93). Pour toute lésion osseuse atypique identifiée par la TEP/TDM au PSMA, il est recommandé de réaliser une imagerie supplémentaire pour confirmation, tel l'IRM, ou une surveillance rapprochée.

PERSPECTIVES

Le développement de la médecine nucléaire et de la radiothérapie du cancer de la prostate reposera sans aucun doute sur le développement des indications de la TEP/TDM au PSMA.

Généralement, l'évaluation de la tumeur primitive, de l'invasion des vésicules séminales et de l'extension extracapsulaire est réalisée par l'IRM multiparamétrique (IRMmp). Cependant, la TEP/TDM au PSMA pourrait également permettre une évaluation locale aussi efficace que l'IRMmp (94). Cela est particulièrement vrai en présence de grains de curiethérapie ou d'artéfacts métalliques créés par les prothèses totales de hanche, qui créent des artéfacts importants à l'IRM (81). La TEP/TDM au [68Ga]-PSMA-11 s'est révélée supérieure à l'IRMmp pour évaluer l'extension extracapsulaire et équivalente à l'IRMmp pour évaluer l'invasion des vésicules séminales (95). Dans une étude, il a été montré que l'IRMmp pourrait sous-estimer considérablement le volume de la tumeur par rapport à la TEP/TDM au PSMA selon les données anatomopathologiques (96). En raison de la supériorité potentielle de la TEP/TDM au PSMA par rapport à l'IRMmp, il est raisonnable d'imaginer une indication supplémentaire de la TEP/TDM au PSMA comme substitut de l'IRM chez les patients évalués initialement pour un éventuel cancer de la prostate, ou comme alternative lorsque l'IRM est contre-indiquée ou susceptible de présenter des artéfacts importants. Cependant, la TEP/TDM au PSMA n'est pas approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) dans ces indications. Un essai (NCT03232164) évalue l'apport de la TEP/TDM au PSMA dans plusieurs indications : i) la détection du cancer de la prostate de haut grade cliniquement significatif et stadification initiale; ii) la détection des sites de récurrence en cas de récurrence biochimique après une prostatectomie définitive; iii) la détection du cancer de la prostate métastatique avancé et résistant aux androgènes; et iv) la détection du cancer de la prostate cliniquement significatif dans le cas d'un cancer de la prostate à risque très faible ou intermédiaire. Un autre essai de phase III est en cours, qui randomise les patients présentant des profils de risque intermédiaire défavorable et de haut risque, dans un groupe avec et un groupe sans

TEP/TDM au PSMA pour la planification de la radiothérapie à visée curative (NCT04457245).

La TEP/TDM au PSMA pourrait guider la planification de la radiothérapie. L'essai «PSMA-PETgRT» (NCT03525288) compare la radiothérapie conventionnelle guidée par le stade à la radiothérapie guidée par les résultats de la TEP/TDM au PSMA (jusqu'à cinq localisations secondaires peuvent être incluses dans le plan de radiothérapie), le critère principal étant la survie sans récurrence à cinq ans ou le temps écoulé jusqu'à la survenue de la récurrence. L'essai «PSMA-SRT» (NCT03582774) vise à évaluer le taux de réussite de la radiothérapie de rattrapage en cas de récurrence du cancer de la prostate après prostatectomie avec ou sans planification basée sur la TEP/TDM au PSMA. En effet, la délimitation du volume cible pour la radiothérapie de rattrapage du cancer de la prostate après prostatectomie radicale est généralement réalisée en l'absence de maladie visible. Comme la TEP/TDM au PSMA détecte la récurrence du cancer de la prostate avec une sensibilité supérieure à celle de l'imagerie standard, à des concentrations sériques de PSA suffisamment faibles, elle peut avoir un impact sur la planification de la radiothérapie de rattrapage. Cette technique pourrait permettre de repérer les patients atteints d'une maladie extrapelvienne qui est observée chez au moins 13 % des patients dont le [PSA] est < 1,0 ng/ml, et d'améliorer la couverture des lésions de récurrence par les champs d'irradiation pelviens, la maladie pelvienne hors champ étant observée chez au moins 7 % des patients (97, 98).

En outre, dans le cas du cancer de la prostate, une relation dose-réponse claire a pu être décrite. L'étude prospective multicentrique de phase III «FLAME» a démontré que l'escalade de la dose focale de radiothérapie aux lésions tumorales intra-prostatiques définies par l'IRM entraînait une amélioration significative de la survie sans récurrence (99). Cependant, on peut supposer que les lésions tumorales intra-prostatiques déterminées sur la base des informations de la TEP/TDM au PSMA pourraient être délimitées avec une plus grande sensibilité (100-103). Zamboglou et coll. (104) ont rapporté la faisabilité d'une escalade de dose pour les lésions intra-prostatiques définies par la TEP/TDM au PSMA, jusqu'à 95 Gy chez dix patients. Ainsi, une étude multicentrique de phase II étudie actuellement l'escalade de dose focale sur les volumes tumoraux intra-prostatiques définis par l'imagerie combinée TEP/TDM au PSMA et IRM.

De plus, les marqueurs hypoxiques tels que le [18F]F-MISO sont également étudiés, par exemple dans l'essai «HYPOXProstat» (NCT01898065), dont le recrutement est terminé. Cet essai uti-

lise l'imagerie fonctionnelle pour caractériser les changements dans l'hypoxie avant, et pendant la radiothérapie. L'objectif est de permettre l'escalade de la dose ciblée aux zones radiorésistantes à l'intérieur du volume tumoral global.

LES LYMPHOMES

INDICATIONS ACTUELLES

La TEP/TDM au [18F]FDG est devenue un standard pour la stadification initiale et l'évaluation de la réponse au traitement pour la plupart des lymphomes (105, 106), avec l'actuelle classification de Lugano et le score de Deauville (107). La principale indication de la radiothérapie est en consolidation après une chimiothérapie d'induction. La radiothérapie, qui débute environ quatre à six semaines après la fin de la chimiothérapie, est administrée selon le principe de l'irradiation avec des champs limités. Cette évolution a été facilitée par les progrès de l'imagerie, de la planification du traitement et des procédures de radiothérapie. Ce principe, soutenu par le concept d'aires ganglionnaires atteintes («involved site») et de ganglions envahis («involved node»), est généralisé et basé sur une évaluation initiale avec la TEP/TDM au [18F]FDG (108). Lorsque la TEP/TDM au [18F]FDG n'est pas réalisée en position de traitement, il peut y avoir des incertitudes spatiales dans la définition des ganglions atteints et on applique le principe de l'«involved site» (109). Lorsque la TEP/TDM au [18F]FDG est réalisée en position de traitement, l'imprécision de la définition du volume cible est très faible et, par conséquent, le principe de l'«involved node» peut être utilisé (110).

PERSPECTIVES

Une étude (NCT03179917) évalue actuellement l'innocuité et l'efficacité du pembrolizumab suivi d'une radiothérapie des sites initialement atteints dans les cas de lymphome de Hodgkin classique au stade précoce, récidivant ou réfractaire, pour diminuer la toxicité. Les patients bénéficient d'une première TEP/TDM au [18F]FDG pour évaluer l'étendue de la maladie, répétée 14 à 21 jours après quatre cycles de pembrolizumab, de sorte que les doses de radiothérapie sur le site envahi sont adaptées selon la réponse à la TEP/TDM au [18F]FDG. L'essai de phase I RaDD (NCT03610061), qui évalue également l'immunothérapie des lymphomes, vise à déterminer le profil de sécurité de la radiothérapie concomitante et du durvalumab pour le lymphome diffus à grandes cellules B récidivant. L'un des objectifs secondaires est d'évaluer la biodistribution des nouveaux traceurs de TEP/TDM, le durvalumab

marqué au (89Zr) et l'anticorps anti-CD8 humain IAB22M2 C marqué au (89Zr).

Pour les lymphomes de Hodgkin, EuroNet-PHL-C2 (NCT02684708) est une étude internationale, multicentrique et randomisée, qui compare un traitement expérimental (chimiothérapie d'induction sans radiothérapie ou radiothérapie restreinte) à un traitement conventionnel (chimiothérapie d'induction et radiothérapie) afin de réduire les indications de radiothérapie. En effet, les patients dont la TEP/TDM au [18F]FDG est négative après deux cycles de chimiothérapie d'induction ne recevront pas de radiothérapie.

De nouveaux traceurs sont également à l'étude dans les lymphomes. Par exemple, comme pour le cancer du poumon, l'imagerie FLT est étudiée comme prédicteur de la réponse au traitement en objectif secondaire d'un essai clinique pilote (NCT03422731) axé sur les modifications de la moelle osseuse chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë, soumis à une radiothérapie corporelle totale et à une chimiothérapie d'induction. Les patients éligibles recevront une TEP/TDM au [18F]FLT au début de l'étude, aux jours 30 et 100, à un an et en cas de rechute.

LES SARCOMES

INDICATIONS ACTUELLES

L'IRM et la TDM sont généralement les modalités d'imagerie de choix dans les sarcomes. Cependant, l'imagerie TEP/TDM au [18F]FDG est utile dans certaines indications. Au moment de la stadification, comme la maladie métastatique peut être très étendue, il est recommandé d'effectuer une imagerie du corps entier (de la tête aux pieds). La plupart des sarcomes des tissus mous et des os sont métaboliquement actifs sur la TEP/TDM au [18F]FDG et peuvent l'être intensément dans les sarcomes plus agressifs (111). Il a été démontré que la TEP/TDM au [18F]FDG permettait d'améliorer le stade des patients, avec l'identification de métastases dans environ 12 % des cas, par rapport à l'imagerie conventionnelle.

La TEP/TDM au [18F]FDG est une modalité utile dans le suivi des patients atteints de sarcomes pour évaluer les réponses pertinentes et fournir des informations prédictives sur le devenir du patient.

PERSPECTIVES

Une étude (NCT03418818) évalue l'utilisation de la TEP/TDM au [18F]FAZA en combinaison avec l'IRM, car l'hypoxie dans les sarcomes a toujours été associée à de mauvais résultats théra-

peutiques (112). Des paramètres de l'IRMmp, tels que la diffusion, la microperfusion et le rehaussement, vont être comparés avec les résultats de la TEP/TDM au [18F]FAZA. L'étude est menée pour mesurer le volume de la tumeur hypoxique chez les patients atteints de sarcomes à haut risque, utilisant une imagerie TEP/IRM au [18F]FAZA, avant et après une chimioradiothérapie néoadjuvante. Une étude de phase I (NCT03613259) explore l'utilisation de la TEP/TDM au [18F]FLT chez les patients atteints de sarcome des tissus mous de grade intermédiaire ou élevé. Les auteurs vont étudier les modifications des paramètres TEP au cours du traitement, leur corrélation à l'index mitotique et aux résultats de l'IRM et leur pouvoir prédictif sur la réponse tumorale de façon précoce, éléments qui permettraient de mieux planifier la chirurgie adjuvante. La TEP/TDM au [18F]FAPI pourrait également permettre une meilleure stadification initiale des patients, avec notamment la détection de lésions métastatiques non visibles à la TEP/TDM au [18F]FDG, pouvant avoir un impact majeur sur la stratégie thérapeutique (113).

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

INDICATIONS ACTUELLES

Les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus de stade \geq IB3 doivent bénéficier d'une TEP/TDM au [18F]FDG en raison d'un risque accru de métastases ganglionnaires et à distance. En effet, une méta-analyse a rapporté que la TEP/TDM au [18F]FDG a une sensibilité et une spécificité regroupées de 88 % et 93 %, respectivement, pour les métastases ganglionnaires pelviennes, et de 40 % et 93 %, respectivement, pour les métastases ganglionnaires para-aortiques (114). Les résultats faussement négatifs pour les métastases des ganglions lymphatiques para-aortiques, attribués à des micrométastases, sont évalués entre 12 et 20 %, plus particulièrement chez les patientes avec une atteinte ganglionnaire pelvienne (stade IIIC1) (115). En raison de ce risque de faux négatifs, le débat se poursuit sur le rôle du curage ganglionnaire para-aortique chez ces patientes (116-119). Concernant les métastases à distance, un essai clinique prospectif a fait état d'une sensibilité de 55 %, d'une spécificité de 98 %, d'une valeur prédictive positive (VPP) de 79 % et d'une valeur prédictive négative (VPN) de 93 % pour la TEP/TDM au [18F]FDG [120].

La TEP/TDM au [18F]FDG avant traitement pourrait aider à prédire la réponse à la chimioradiothérapie. Cependant l'utilisation en routine

clinique du SUVmax de la tumeur primitive reste limitée en raison de l'absence de valeurs seuils universelles et le rôle de la radiomique reste à démontrer, même s'il semble prometteur (117, 121-123).

Après la chimioradiothérapie définitive, les patientes sont réévaluées par TEP/TDM au [18F]FDG et IRM après trois à six mois, et en cas de suspicion clinique de récurrence (par exemple, en cas de nouveaux symptômes). Les résultats de la TEP/TDM au [18F]FDG peuvent être classés par évaluation visuelle en réponse complète (disparition de la captation du [18F]FDG), réponse partielle (captation résiduelle) et maladie progressive (nouveaux foyers de captation), ce qui correspond à une survie sans progression de 78 %, 33 % et 0 %, respectivement (124). Cependant, les résultats positifs de la TEP/TDM au [18F]FDG après traitement doivent être confirmés par une biopsie, car les faux positifs sont fréquents, en particulier chez les patientes présentant une réponse partielle (125).

PERSPECTIVES

Une étude (NCT01908504) évalue l'utilité d'une radiothérapie adaptative basée sur une TEP/TDM au [18F]FDG intermédiaire, notamment pour l'épargne des tissus sains en cas de bonne réponse à la chimioradiothérapie.

L'imagerie hybride TEP/IRM est une technologie émergente qui combine l'excellent contraste des tissus mous de l'IRM, les données fonctionnelles de l'IRM et de la TEP au [18F]FDG. Elle permet potentiellement une évaluation quantitative et qualitative simultanée en une seule imagerie (126). Néanmoins, la supériorité de la TEP/IRM au [18F]FDG par rapport à la combinaison d'une l'IRM pelvienne et de la TEP/TDM au [18F]FDG, au-delà de la commodité d'une seule séance d'imagerie, doit être validée (127). Les solutions optimales pour la correction de l'atténuation et du mouvement font l'objet d'une recherche active (126). À l'heure actuelle, la mise en œuvre généralisée de la TEP/IRM au [18F]FDG est entravée par le coût élevé de la modalité et la nécessité d'une expertise technique avancée.

Outre le [18F]FDG, plusieurs traceurs présentent un intérêt dans le cancer du col de l'utérus. Tout d'abord, les carcinomes neuro-endocriniens surexpriment les récepteurs de la somatostatine et peuvent donc être imagés avec des agents TEP récepteurs de la somatostatine (par exemple le [68Ga]DOTANOC) afin d'améliorer la stadification locorégionale et à distance (128). Les deux principaux types de traceurs TEP de l'hypoxie ([18F]FMISO et [64Cu]ATSM) (129) pourraient être intéressants dans le cancer du col de l'utérus.

La capacité de la TEP de l'hypoxie à modifier la planification de la radiothérapie et à en améliorer les résultats n'est pas encore établie (129). Par ailleurs, la TEP de la prolifération cellulaire ([18F]FLT) peut faciliter les stratégies d'épargne de la moelle osseuse au cours de la chimioradiothérapie (130). Enfin, le rôle de la TEP/TDM au FAPI est en cours d'étude (131).

CHALLENGES ET SOLUTIONS

L'imagerie fonctionnelle est donc bien intégrée au moment de la stadification initiale et du suivi dans la pratique clinique de la radiothérapie. En ce qui concerne les étapes de stratification, d'escalade de dose focale et de radiothérapie adaptative, les premiers résultats sont encourageants. Cependant, un certain nombre de problématiques doivent être résolues avant son utilisation en routine clinique.

COÛT ET ACCESSIBILITÉ

La technique a historiquement été considérée comme coûteuse et d'accès limité. La Belgique est cependant privilégiée à cet égard. Ces dernières années ont, en outre, vu le développement des TEP/TDM digitaux à la place des TEP/TDM analogiques. Cette technologie offre une plus grande efficacité de détection et de quantification grâce à de meilleures résolutions spatiale, énergétique et temporelle (132). Les examens sont, par conséquent, plus rapides et requièrent une activité injectée plus faible, ce qui réduit les coûts d'exploitation.

RECALAGE ET ACQUISITION

Le recalage des images reste une source importante d'incertitude dans le flux de travail de la radiothérapie et peut conduire à manquer ou sous-doser la cible. La précision du recalage des images pourrait être améliorée en plaçant systématiquement le patient en position de traitement au moment de la TEP/TDM. Les simulations TEP/TDM nécessitent une collaboration entre les services de radiothérapie et de médecine nucléaire. Les nouveaux algorithmes de fusion automatique d'images seront également plus précis et permettront un processus de recalage et de vérification plus rapide.

MOMENT DE L'ACQUISITION

Lorsque la radiothérapie est réalisée après un premier traitement (chirurgie ou traitement systémique), il est nécessaire de déterminer quelle imagerie (avant ou après ce traitement) fournit les informations les plus fiables sur les zones à traiter et si des doses d'irradiations plus élevées doivent

être délivrées sur les zones avec une suspicion de maladie résiduelle. De plus, les évaluations TEP/TDM intermédiaires en cours de radiothérapie pourraient aider à identifier les zones plus agressives ([¹⁸F]FDG) ou radiorésistantes (marqueurs d'hypoxie) et la maladie résiduelle. Ces informations pourraient être utiles pour guider une escalade de dose focalisée sur ces zones et améliorer l'épargne des tissus sains environnants dans le cadre d'une radiothérapie adaptative.

Une nouvelle modalité de traitement combine une TEP/TDM et un accélérateur linéaire de 6 MV en une seule machine capable de délivrer, en temps réel, les faisceaux de rayons X à partir de l'accélérateur linéaire en fonction du nombre d'émissions TEP, avec un temps de latence inférieur à la seconde (133). Ces machines transforment les zones fonctionnelles à la TEP en équivalents de fiduciels permettant le suivi et le traitement des tumeurs en temps réel avec une grande précision. Pour les tumeurs mobiles, cette technologie pourrait permettre de réduire les marges traditionnellement utilisées pour tenir compte des mouvements intrafractions et aider à surmonter les problèmes de recalage. Ces systèmes ont été récemment approuvés par la FDA pour les tumeurs pulmonaires et osseuses primitives et secondaires en utilisant le [¹⁸F]FDG. Ces indications pourraient s'étendre notamment au cancer de la prostate avec la TEP/TDM au PSMA.

CHOIX DU RADIOTRACEUR ET DU PROCESSUS BIOLOGIQUE

Le choix du radiotracer et du procédé biologique utilisés pour guider la radiothérapie est un défi important en raison des nombreux traceurs ayant des propriétés biologiques différentes ([¹⁸F]FDG, [¹⁸F]MISO, [¹⁸F]FLT, expression du PSMA...). Les résultats d'études rétrospectives pourraient guider le choix de la modalité d'imagerie (et du processus biologique) et du moment de la mise en œuvre d'une stratégie d'escalade ou de réduction de la dose. En effet, certaines études ont montré des corrélations entre les données d'imagerie fonctionnelle et les résultats histologiques ou les zones de rechute locale. Par exemple, Fassbender et coll. ont montré une corrélation entre les résultats de la TEP/TDM au PSMA et les résultats histopathologiques (134). D'autres études ont montré que les zones de forte captation («hotspots») lors de la TEP/TDM au [¹⁸F]FDG avant traitement seraient des sites préférentiels de rechute locale (135). À l'heure actuelle, les traceurs disponibles en routine clinique en Belgique sont, outre le [¹⁸F]FDG, les ligands du PSMA, la [¹⁸F]FET et les analogues de la somatostatine.

SEGMENTATION

La délimitation du volume tumoral est l'étape initiale et fondamentale du processus de planification de la radiothérapie. Dans la pratique clinique actuelle, la délimitation manuelle par les radiothérapeutes sur la base des images médicales est considérée comme la «vérité terrain». C'est l'une des tâches qui prend le plus de temps aux médecins dans le processus de planification de la radiothérapie (136). Des études antérieures ont montré que des incertitudes de planification significatives peuvent découler de cette étape de délimitation du volume. Cette étape a été identifiée comme «le maillon le plus faible dans la recherche de précision en radiothérapie» (137).

De nombreuses méthodes de segmentation, alternatives à la segmentation manuelle, des lésions suspectes hypermétaboliques à la TEP/TDM au [¹⁸F]FDG ont été proposées dans la littérature. Malheureusement, il n'existe pas de consensus sur la méthode la plus précise et la plus robuste.

Les méthodes de seuillage sont largement utilisées en raison de leur rapidité d'exécution, de leur facilité d'utilisation et de leur disponibilité sur les stations de traitement d'images TEP et les systèmes de planification de traitement. Une valeur fixe de 42 % ou 40 % pour le seuil relatif est souvent proposée. Bien qu'elle soit intéressante à utiliser, elle doit être appliquée avec une grande prudence pour les petites tumeurs, les contrastes faibles, ou en présence d'une hétérogénéité de captation au sein de la lésion (138).

En conséquence, des méthodes utilisant un ajustement mathématique de la valeur seuil optimale ont été proposées dans la littérature. Les méthodes basées sur des approches itératives pour déterminer la valeur optimale du seuil sont préférables, car elles prennent en compte les caractéristiques des données du patient. Leur principal inconvénient est la nécessité d'une phase d'étalonnage spécifique à chaque appareil TEP et aux paramètres de reconstruction des données TEP. Pour surmonter ces limites, des méthodes beaucoup plus sophistiquées ont été proposées, principalement basées sur des algorithmes de classification des voxels, incluant des informations contextuelles sur le voisinage des voxels dans la même région. Malheureusement, ces méthodes ne sont pas largement disponibles sur les stations de traitement d'images TEP ou sur les systèmes de planification du traitement (138).

Plus récemment, plusieurs méthodes basées sur l'apprentissage automatique ont été développées pour segmenter les tumeurs pulmonaires. La plupart de ces travaux ont utilisé des réseaux de neurones (139-141) et les per-

performances de segmentation se sont avérées supérieures à celles des méthodes antérieures non basées sur l'apprentissage automatique (142, 143).

Il n'est pas toujours facile d'analyser correctement toutes les informations fonctionnelles pour la planification de la dose, l'évaluation de la réponse ou la prédiction du résultat. Des réunions ou des discussions multidisciplinaires régulières entre le médecin nucléaire et le radiothérapeute pour la définition des volumes cibles, de la tumeur primitive aux ganglions pathologiques, sont extrêmement utiles et ont un impact considérable sur la pratique de la délinéation en radiothérapie (144).

CONCLUSION

Les essais en cours en médecine nucléaire appliquée à la radiothérapie se concentrent sur les trois étapes de prise en charge des patients. Au bilan initial, outre le [18F]FDG historique, de nouveaux radiotraceurs sont étudiés afin d'évaluer leur capacité à améliorer la sensibilité et la spécificité de l'identification des tumeurs. Comme les tumeurs sont souvent hétérogènes, ces nouveaux traceurs pourraient aider à cartographier la tumeur en fonction des propriétés spécifiques de chaque sous-population. Pour la planification, les différents radiotraceurs ont la capacité d'aider les radiothérapeutes à mieux délimiter les volumes sur la base de données fonctionnelles, ou même d'influencer la planification de la dose («dose painting») en fonction de l'activité fonctionnelle. Les évaluations intermédiaires per-thérapeutiques pourraient aider à identifier les zones plus agressives ou radio-résistantes, ainsi que la maladie résiduelle, ce qui pourrait permettre de proposer des stratégies de

radiothérapie adaptative pour, d'une part, escalader la dose sur ces zones à risque et, d'autre part, mieux épargner les tissus sains environnants. Pour la surveillance post-radiothérapie, de nouveaux radiotraceurs pourraient permettre un suivi plus sensible et plus spécifique. Enfin, cette amélioration globale des performances en matière d'imagerie morphologique et fonctionnelle apporte des données de plus en plus nombreuses qui attendent d'être exploitées dans des algorithmes de «big data» et d'intelligence artificielle. En effet, dans la course au traitement personnalisé basé sur un profil individuel issu de la «-omique» (génomique, protéomique, etc.), les données d'imagerie («radiomique») pourraient également apporter des informations cruciales (145).

En conclusion, la TEP/TDM offre des possibilités extraordinaires pour guider la radiothérapie à toutes les étapes de la prise en charge des patients. Ces innovations actuelles et futures pourraient, espérons-le, continuer à améliorer les taux de guérison et à diminuer la toxicité associée à la radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

Références 1 à 145.

Lien ON LINE : BIBLIO LUCIA et coll. , pages S99a-d

<https://rmlg.uliege.be/file/3891/3285>

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Lucia F, Département de Radiothérapie-Oncologie, Hôpital Universitaire de Brest, France.
Email : francois.lucia@chu-brest.fr