

# Guide pour la rédaction de protocoles pour la tomographie par émission de positons (TEP) au [18F]-fludésoxyglucose ([18F]-FDG) en cancérologie

**Rédaction** : Société Française de Biophysique et de Médecine Nucléaire (SFBMN)

**Version** : 1.0

**Date de dernière mise à jour** : 31/03/ 2004

**Responsable de la rédaction** : J.N. Talbot

**Membres du groupe de rédaction** : F. Montravers, V. de Beco, Y. Pétegnief

**Membres du comité de validation** : M.Bourguignon, F.Brunotte, I. Gardin, G. Karcher, F.Moati, R. Le Net, A.Prigent, B.Tillon, J.M. Vinot, J.P. Vuillez

**Date de ratification par le Conseil d'Administration** : 31/03/2004

**Adresse Internet où le protocole peut être chargé** : [www.sfbmn.org](http://www.sfbmn.org)

**But du guide:** Aider les responsables et le personnel des services de médecine nucléaire français à rédiger les protocoles et modes opératoires de réalisation des examens en conformité avec les directives EURATOM du conseil de l'Union Européenne en particulier la directive 97/43, le code de la santé publique, la jurisprudence française sur l'information des patients, les recommandations des groupes de travail français, européens et nord-américains, le résumé des caractéristiques des produits (RCP) validé par l'Union Européenne et repris dans la notice pour l'utilisateur distribuée par le fabricant pour chaque médicament radiopharmaceutique disposant d'une AMM.

**Mise en garde:** Le guide est destiné aux seuls spécialistes de médecine nucléaire. Les recommandations qu'il contient peuvent ne pas s'appliquer au cas particulier de chaque patient. La Société Française de Biophysique et de Médecine Nucléaire décline toute responsabilité quant aux conséquences d'erreurs qui se seraient glissées dans la reproduction ou la transformation de ce document.

## I. INFORMATIONS ET DEFINITIONS PREALABLES

Le [18F]-fludésoxyglucose ou [18F]-fluorodésoxyglucose ou [18F]-FDG est le premier médicament radiopharmaceutique émetteur de positons pour lequel une utilité clinique a été reconnue en France, avec pour conséquence la délivrance d'une AMM en 1998, remise à jour lors d'une procédure de reconnaissance mutuelle au niveau européen en 2002.

Les radionucléides émetteurs de positons nécessitent un appareillage de détection spécialement adapté, puisqu'il a été montré qu'équiper une gamma-caméra de collimateurs "ultra-haute

énergie" en traitant le [18F]-FDG comme un émetteur monophotonique de 511 keV ne permet pas une qualité d'image suffisante pour les applications cliniques.

On doit disposer de détecteurs qui localisent par scintillation les deux photons émis simultanément, à la suite de la désintégration d'un atome de fluor-18 et de l'annihilation du positon après un parcours inférieur à 1 mm. Schématiquement, ces deux photons cheminent selon une même ligne droite dans des directions opposées et atteignent les détecteurs "en coïncidence". Pour correspondre à une coïncidence "vraie" et permettre de localiser la source de fluor-18, les scintillations ne doivent être séparées que par un intervalle de temps très court ou "fenêtre de coïncidence". Les appareils optimisés pour cette détection, en particulier du fait du nombre, de la nature et de la géométrie des cristaux détecteurs (le plus souvent des matrices de petits cristaux disposées sur un anneau complet autour du patient) et des performances de l'électronique de traitement du signal, sont appelés tomographes par émission de positons ou machines TEP.

Il est par ailleurs possible de modifier une gamma caméra ordinaire multidétecteur pour la rendre capable de détecter les photons d'annihilation de 511 keV. On utilise le terme de Tomographie d'Emission par Détection de Coïncidence ou TEDC pour désigner cette variante de la TEP. Ces machines "hybrides", capables d'effectuer également les scintigraphies conventionnelles, ont un rendement de détection inférieur à celui des machines dédiées à la TEP comportant un anneau de détecteurs optimisés pour les fortes énergies. L'examen en TEDC doit être réalisé sur un temps beaucoup plus long qu'avec une machine dédiée à la TEP et la sensibilité de détection des lésions de taille inférieure à 10 mm est réduite.

Avec les machines dédiées à la TEP, tout comme avec les gamma-caméras TEDC, deux modes d'acquisition sont possibles : le mode 2D où des septa sont disposés transversalement entre le sujet et le détecteur de façon à absorber les photons de dématérialisation dont l'incidence est trop oblique dans le plan longitudinal (par exemple qui proviennent du cerveau ou de la vessie alors que ces organes ne font pas partie du champ à examiner) et le mode 3D où l'on n'interpose pas de septa. Ce dispositif utilisé en mode 2D a l'avantage de réduire le nombre d'évènements détectés inutilement qui peuvent être responsables de coïncidence fortuites ou diffusées : les contours des foyers sont plus nets sur un fond moins bruité. Il a pour inconvénient de réduire le nombre de coïncidences vraies détectées pendant un temps donné : la statistique du signal est moins bonne en 2D qu'en 3D pour la même activité injectée.

## **II. INDICATIONS**

### **Indications reposant sur des essais avec répartition aléatoire des sujets, méta-analyses, passages en revue systématiques**

La fixation du [18F]-FDG par les cellules malignes n'est pas spécifique d'un type de cancer primitif et la TEP au [18F]-FDG peut être envisagée dans toute pathologie maligne. Cependant, il y a des indications précises où une utilité clinique a été bien documentée. La liste en est évolutive puisque les études se poursuivent dans de nombreuses autres indications. Deux sources, largement concordantes, permettent d'établir une telle liste d'indications cliniquement utiles dans

la pratique cancérologique française : l'A.M.M. française reconnue au niveau de la plupart des états de l'Union Européenne en 2002 et les " Standards Options Recommandations " (SOR) de la FNCLCC révisés en 2003.

La liste des indications explicitement désignées dans l'AMM comporte actuellement :

Diagnostic :

- nodule pulmonaire isolé : caractérisation
- Adénopathie cervicale métastatique d'origine inconnue : recherche du cancer primitif

Stadification :

- Cancer primitif pulmonaire et détection des métastases pulmonaires
- Tumeurs des voies aérodigestives supérieures, y compris pour orienter les prélèvements biopsiques
- Récidive de cancer colorectal
- Lymphome malin
- Mélanome

Suivi de la réponse thérapeutique

- Cancer des voies aérodigestives supérieures
- Lymphome malin

Détection des récurrences suspectées

- Cancer des voies aérodigestives supérieures
- Cancer primitif pulmonaire
- Cancer colorectal
- Lymphome malin
- Mélanome

**Indications reposant sur des travaux d'expérimentation ou d'observation fiables**

L'AMM précise : " Le fludésoxyglucose [<sup>18</sup>F] est indiqué en oncologie, parmi les examens d'imagerie, en permettant une approche fonctionnelle des pathologies, organes ou tissus dans lesquels une augmentation de la consommation de glucose est recherchée ".

L'augmentation du transport intracellulaire du glucose et du FDG, et l'hypermétabolisme glycolytique qui aboutit à la synthèse et à l'accumulation du FDG-6P sont à l'origine de l'hyperactivité des foyers cancéreux lors de l'examen. Ces anomalies quantitatives peuvent être présentes dans toute cellule maligne. Donc l'examen peut être utile dans tous les cancers solides lorsqu'une taille critique est atteinte, sauf certaines tumeurs où le FDG-6P peut être déphosphorylé et diffuser hors de la cellule maligne (hépatocarcinome en particulier). Ces anomalies sont moins apparentes dans les cancers quiescents ou très différenciés ou de certains types histologiques (cancer pulmonaire bronchioloalvéolaire, cancers mucineux digestifs ou gynécologiques, tumeurs malignes d'origine neuroendocrine). Pour chaque cancer, on retrouve potentiellement les 5 indications évoquées dans l'AMM : caractérisation d'une masse tumorale en réalisant le diagnostic différentiel entre cancer et affection bénigne, bilan d'extension initial en cas de cancer (stadification), suivi de la réponse thérapeutique (en particulier précoce dès le ou les premiers cycles de chimiothérapie), recherche de maladie résiduelle (en particulier mais pas seulement après radiothérapie), de récurrences et de métastases (localisation et extension aboutissant à la restadification). L'indication de l'examen devant un problème diagnostique précis

et identifié dans le cas d'un patient cancéreux peut donc être considérée, en tenant compte de tous les facteurs décisionnels (en particulier ceux modulant sensibilité et spécificité).

Dans une liste non exhaustive des cancers primitifs où l'utilité est possible et où des données ont été régulièrement publiées, il convient de mentionner, outre ceux déjà énumérés ci-dessus, le cancer du sein, de l'oesophage, des voies biliaires, du pancréas, de l'ovaire, du testicule, de l'utérus et les sarcomes. D'autres cancers posent des problèmes techniques (en particulier du fait d'une fixation physiologique de l'organe atteint ou d'organes proches, des caractéristiques métaboliques du cancer ou de l'existence d'autres examens spécifiques limitant les indications) mais le FDG peut y avoir un intérêt chez des patients sélectionnés ; c'est le cas des cancers du cerveau, des glandes salivaires, de la thyroïde, de l'estomac, du rein, de la prostate ou neuroendocrines. La détection des "récidives occultes", soupçonnées sur une élévation progressive de la concentration d'un marqueur tumoral (ACE, CA 125, CA 15.3, HCG, AFP, SCC, PSA, TG, CT ...) sans que l'imagerie conventionnelle ne puisse localiser le ou les foyers néoplasiques est une bonne indication de la TEP au FDG. Enfin devant une métastase prouvée et en l'absence de contribution de l'imagerie voire de l'endoscopie, la TEP au FDG peut permettre de déceler le cancer primitif (CAPI) ; le taux de succès est meilleur en cas d'adénopathie métastatique cervicale, ce qui explique que cette indication figure dans la liste explicite de l'AMM.

### **III. CONTRE-INDICATIONS**

Essentiellement la grossesse ; l'AMM ajoute " l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ", ce qui est rarissime en pratique.

### **IV. REALISATION DE L'EXAMEN**

#### **A - Informations souhaitables pour un examen de qualité**

- Quel est le motif de la demande de l'examen ?
- Quels sont les résultats des derniers examens de laboratoire (évolution de la concentration circulante des marqueurs tumoraux), des examens d'imagerie (demander au patient d'apporter les clichés le jour de l'examen), des examens cliniques, endoscopiques et des éventuelles biopsies ?
- Le patient est-il diabétique ? L'hyperglycémie peut diminuer la sensibilité de l'examen.
- De quand date la dernière séance de chimiothérapie ou la dernière intervention chirurgicale ? Il faut respecter un délai d'un mois avant de réaliser l'examen, sauf s'il s'agit d'étudier la réponse précoce à la chimiothérapie.
- De quand date la dernière séance de radiothérapie ? Un délai minimal de quatre mois et plutôt de six mois est conseillé avant de réaliser l'examen.
- Le patient peut-il rester allongé pendant la durée prévisible de l'examen (de 30 min à 2 heures selon les machines) ? sans tousser ? sans bouger ?
- Le patient peut-il mettre ses bras au-dessus de la tête ? Ceci est particulièrement important en cas de tumeur ou de suspicion de récurrence thoracique
- Le patient présente-t-il actuellement un épisode infectieux ?

-Quels sont les traitements reçus récemment par le patient, en particulier les corticoïdes et les facteurs de croissance ?

## **B - Information et préparation du patient**

Le patient doit être informé de la nature de l'examen dont il va bénéficier et du déroulement de celui-ci. Il devra être à jeun depuis au moins 4 heures, un jeûne de 6 heures permettant une meilleure qualité d'image.

Il lui est conseillé de boire abondamment de l'eau avant l'examen et l'injection du médicament radiopharmaceutique dans une perfusion de chlorure de sodium isotonique qui est ensuite laissée en place permet de compléter l'hydratation. Une vérification de la glycémie capillaire est effectuée avant l'administration du [18F]-FDG.

Le patient est installé en position allongée ou semi-allongée ne nécessitant pas d'effort musculaire et une perfusion de NaCl 9 g/L (0,9%) est généralement mise en place, préférable à l'injection intraveineuse directe afin de limiter le risque de dépôt périveineux. La perfusion est placée de préférence au niveau du bras controlatéral à la tumeur lorsqu'elle est connue. Après que le patient a été mis au repos musculaire pendant au moins 15 minutes, le [18F]-FDG est injecté dans la perfusion ou en intraveineux direct.

Après l'administration, le patient doit rester allongé au repos strict, ni lire ni parler pendant 45 à 60 minutes (90 min dans certaines indications) afin de permettre l'accumulation du [18F]-FDG dans les tissus cibles en évitant toute fixation musculaire.

La perfusion est ensuite retirée.

Il est demandé au patient de vider sa vessie avant l'acquisition des images.

## **C - Précautions**

**Effets secondaires** : aucun décrit à ce jour

### **Mises en garde :**

- Enfant : réduction de l'activité injectée au minimum possible et après estimation d'un bénéfice attendu supérieur aux risques encourus. La dose efficace par MBq injecté est plus élevée que chez l'adulte.

- Femme en âge de procréer : il est nécessaire de vérifier l'absence de grossesse.

- Allaitement : Lorsque l'administration en cours d'allaitement est indispensable, le lait peut être tiré avant l'injection et conservé pour être utilisé ultérieurement. L'allaitement doit être suspendu pendant au moins 12 heures et le lait produit pendant cette période doit être éliminé.

De plus, pour des raisons de radioprotection, il est conseillé d'éviter les contacts étroits entre la mère et les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection.

### **Interactions médicamenteuses :**

Aucune interaction susceptible de diminuer la sécurité de l'examen n'est connue à ce jour. Par contre certains traitements interfèrent avec la qualité de l'image. Il est donc conseillé de connaître les thérapeutiques reçues par le patient, en particulier les modificateurs de la glycémie (corticoïdes...), les facteurs de croissance (activation parfois inhomogène de la moelle osseuse hématopoïétique) et les chimiothérapies, même lorsqu'elles ont été arrêtées récemment.

Il faut être vigilant s'il est décidé de prémédiquer le patient.

**Conservation** : Ne pas dépasser la date et l'heure limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur du flacon de [18F]-FDG. Du fait de l'énergie des photons émis, le flacon doit impérativement être conservé à l'intérieur de sa protection en plomb, même quand il est à l'intérieur de l'enceinte blindée ("boîte à gants").

## **D - Le radiopharmaceutique**

**Caractéristiques physique du radionucléide** : Le fluor-18 se désintègre en oxygène-18 (stable) par émission de positons d'énergie 0,633 MeV suivie de l'émission des 2 photons d'annihilation de 0,511 MeV, à 180° l'un de l'autre. La période physique du fluor-18 est de 109,8 minutes. Ce radionucléide est obtenu grâce à un cyclotron.

**Caractéristiques du FDG** : Le [18F]-FDG correspond à un analogue du glucose où le groupement hydroxyl en 2 est remplacé, en plusieurs étapes, par un atome de fluor-18. Les cellules tumorales malignes présentent un fonctionnement exagéré de la glycolyse résultant d'une augmentation des capacités de transport membranaire du glucose et d'une augmentation de l'activité des principales enzymes contrôlant la glycolyse. Le FDG une fois transporté dans la cellule maligne après liaison aux protéines de transport membranaires du glucose, subit l'action de l'hexokinase, première enzyme de la glycolyse pour donner du FDG-6-phosphate. L'enzyme suivante ne peut pas agir sur le FDG-6-phosphate qui reste bloqué dans la cellule et peut être repéré en TEP grâce au fluor-18 qui le marque.

### **Préparation du radiopharmaceutique :**

Spécifique au centre de Médecine Nucléaire. Dans la plupart des cas, le [18F]-FDG est livré par une firme pharmaceutique prêt à l'injection et il n'y a ni préparation ni reconstitution à effectuer. Dans certains centres disposant d'un cyclotron, le [18F]-FDG peut être préparé localement en préparation hospitalière, selon les indications de la pharmacopée européenne (Ph Eur).

Le [18F]-FDG se présente sous forme d'une solution injectable stérile de [18F]-fludésoxyglucose, se conservant à température ambiante avant premier prélèvement à travers le bouchon.

### **Conservation :**

Certaines préparations commerciales sont des monodoses, d'autres des multidoses dont la température de conservation après le premier prélèvement est à contrôler.

### **Contrôle de qualité du médicament radiopharmaceutique avant injection :**

Les contrôles à effectuer sur du [18F]-FDG livré par une firme pharmaceutique correspondent au moins aux recommandations du fournisseur. La solution doit être limpide et incolore ou légèrement jaunâtre. Son pH est à contrôler, ainsi que la présence de photons de dématérialisation d'énergie 511 keV.

Les contrôles à effectuer sur du [18F]-FDG préparé en préparation hospitalière doivent suivre la Ph Eur.

### **Activité injectée :**

L'activité recommandée chez l'adulte dépend du type de détecteur. Elle est en règle générale plus

faible en TEDC qu'en TEP dédiée et en détection 3D qu'en 2D. Les valeurs habituelles vont de 150 à 550 MBq (2 à 6 MBq/kg de masse corporelle). L'injection peut être effectuée dans une perfusion ou en intraveineuse directe.

### Dosimétrie :

La dose reçue par le patient est donnée par le tableau ci-dessous, extrait du rapport "Dosimétrie des explorations diagnostiques en Médecine Nucléaire" de la Société Française de Physique Médicale (rapport SFPM N° 19-2001)

<b><sup>18</sup>F</b>					
<b>2-FLUORO-2-DESOXY-D-GLUCOSE (FDG)</b>					
<b>Injection intra-veineuse</b>					
<b>DOSE ABSORBEE PAR UNITE D'ACTIVITE ADMINISTREE</b>					
<b>(μGy/MBq)</b>					
<b>Organes</b>	<b>Adulte</b>	<b>15 ans</b>	<b>10 ans</b>	<b>5 ans</b>	<b>1 an</b>
Paroi vésicale	160	210	280	320	590
Myocarde	62	81	120	200	350
Cerveau	28	28	30	34	48
Ovaires	15	20	30	44	82
Testicules	12	16	26	38	73
Utérus	21	26	39	55	100
<b>Dose efficace (μSv/MBq)</b>	<b>19</b>	<b>25</b>	<b>37</b>	<b>51</b>	<b>95</b>

### Traçabilité des informations réglementaires:

La traçabilité des informations suit la législation en vigueur

### E - Intervention

#### Prémédication :

Chez les patients anxieux et contractés, il peut être utile d'administrer un myorelaxant avant le [18F]-FDG, en particulier en cas de cancer des VADS.

L'utilisation d'un diurétique ou la pose d'une sonde urinaire peut s'avérer utile pour diminuer ou diluer l'activité vésicale, en particulier en cas de cancer de la vessie ou du petit bassin.

On a proposé de diminuer la contractilité digestive grâce à l'injection intraveineuse d'un antispasmodique musculotrope, dix minutes au moins avant celle du [18F]-FDG, sans que cette mesure n'ait fait la preuve de son efficacité.

### F - Acquisition des images

#### Contrôle de qualité et réglage de la machine :

Voir guide spécifique aux machines TEP et aussi pour l'option TEDC des caméras hybrides dont le contrôle est particulier.

Les procédures de contrôle de qualité visent à s'assurer que le système d'acquisition présente une réponse optimale pour la réalisation des examens. Les procédures dépendent du matériel utilisé et sont décrites dans les notices d'utilisation fournies par les constructeurs. Pour les dispositifs TEDC, les procédures utilisées en mode conventionnel permettent de vérifier que la réponse des détecteurs est stable au cours du temps. Ces tests constituent le pré-requis à l'utilisation du système en mode TEDC. Pour l'évaluation initiale des performances en mode TEDC, on se réfèrera à la norme NEMA. Il convient par ailleurs de vérifier à la réception de l'installation que le blindage des détecteurs est satisfaisant à 511 keV pour limiter l'influence des sources radioactives situées à l'extérieur du champ de vue des détecteurs. Pour les caméras TEP dédiées, des procédures quotidiennes de test sont fournies par les constructeurs pour vérifier la réponse des détecteurs en modes émission et transmission, ainsi que le fonctionnement du circuit de détection en coïncidence.

Des procédures particulières au dispositif d'atténuation doivent également être mises en œuvre. Elles concernent les calibrations des matrices dites de plein flux nécessaires à la normalisation des images de transmission, la vérification de la méthode de calcul des valeurs des coefficients d'atténuation employés par la suite dans l'algorithme de correction d'atténuation.

Au cours de chaque examen, il est nécessaire de contrôler la position du pic d'absorption totale et de s'assurer que le taux de comptage incident au niveau du détecteur répond aux spécifications fournies par le constructeur.

### **Séquences d'imagerie :**

Dans le détail, elle sont très dépendantes du matériel utilisé. Les principes généralement admis pour les examens de cancérologie sont les suivants : l'acquisition débute 60 min après injection du FDG (certains auteurs conseillent 90 min), chez un patient allongé au repos qui a vidé sa vessie. Le champ couvert dépend de l'indication de l'examen. A chaque fois que cela est possible et indiqué, il faut couvrir un champ allant au moins de la base du cerveau jusqu'à mi-cuisse. On commence par la partie inférieure du corps, de façon à ce que la vessie soit la moins remplie possible lorsqu'elle est dans le champ de détection.

Un dispositif permettant de corriger la non-homogénéité de l'atténuation des photons selon les tissus traversés est disponible sur la quasi-totalité des machines et il est conseillé de corriger les images de l'atténuation, en particulier au niveau du thorax. On acquiert pour cela des images dites de transmission, à l'aide d'une source externe au patient correspondant soit à un émetteur gamma, soit à un émetteur de positons, soit à une source de rayons X (TEP-TDM). L'acquisition de ces images de transmission entraîne soit un allongement significatif de la durée de l'examen (transmission par source radioactive), soit de l'irradiation du patient (transmission en TDM). La procédure choisie et la dose délivrée au patients doivent être optimisées, en particulier chez les patients dont l'état est précaire (ne pas trop allonger l'examen) ou les enfants en rémission apparente (limiter la dose).

### **G - Traitement des images**

Il est également très dépendant du matériel. Il est démontré que la reconstruction par algorithme itératif permet d'obtenir de meilleurs résultats que la rétroprojection filtrée. Un éventuel filtrage avant ou après la reconstruction itérative peut être appliqué. Il faut prendre en compte le risque d'effacement des petites lésions qu'il implique. Si on a acquis des images de transmission, on



visualise les images au FDG dites d'émission sans, puis avec correction d'atténuation. L'analyse de ces deux types d'images est actuellement indispensable, la correction d'atténuation améliorant la visibilité des petites lésions, en particulier intrathoraciques, mais pouvant induire des artefacts, en particulier dans les zones de changement rapide du coefficient d'atténuation, donc au voisinage du diaphragme et au niveau de la face. De tels artefacts sont même plus fréquents et plus importants lorsque la TDM est utilisée plutôt qu'une source radioactive pour acquérir les images de transmission, du fait des artefacts de durcissement du faisceau au voisinage des structures métalliques (prothèses).

Diverses méthodes de quantification ont été proposées ; certaines nécessitent l'acquisition d'images d'émission dynamiques depuis le moment de l'injection. Ces méthodes n'ont pas démontré leur intérêt en clinique. Parmi les méthodes simples ne nécessitant qu'une calibration de la caméra en plus de l'acquisition des images d'émission et de transmission, la plus répandue est le calcul, pour chaque lésion, de la valeur standardisée de fixation ou SUV. Elle consiste à rapporter l'activité de la lésion par gramme de tissu à l'activité injectée et à la masse corporelle du patient ; de nombreuses corrections ont été proposées pour tenir compte de la masse maigre du patient, de la glycémie, de l'effet de volume partiel... Cette quantification a surtout été proposée pour aider à la caractérisation des lésions, déterminer le pronostic de la maladie lors de l'examen initial et pour mesurer la variation induite précocement par le traitement chimiothérapique ou hormonothérapique (cancer du sein). Certains auteurs ont rapporté que son exactitude n'était pas meilleure (voire moins bonne) que celle de la simple analyse visuelle.

## **H - Interprétation des images**

### **Aspect normal d'une scintigraphie au [<sup>18</sup>F]-FDG**

Le cerveau est visualisé de façon intense puisque le glucose constitue son substrat énergétique essentiel.

Le glucose est également consommé par les muscles et en particulier le myocarde, en concurrence avec les catabolites des graisses. Pour diminuer la fixation myocardique et musculaire, l'injection est effectuée chez le patient à jeun et au repos musculaire.

Le système urinaire (reins et vessie, uretères en cas de stase ou d'ectasie) est également visualisé car le FDG n'est pas réabsorbé au niveau du rein, contrairement au glucose, et il existe une élimination urinaire.

Une fixation d'intensité plus faible et plus diffuse est généralement observée au niveau d'autres organes en particulier la cavité buccale et le pharynx, le foie, la rate et la moelle osseuse. Au niveau du tube digestif, une fixation décelable est également fréquente, en particulier au niveau de l'estomac et surtout du côlon. Le poumon apparaît actif du fait d'une moindre absorption des photons ; la correction d'atténuation par source externe corrige cet artefact. La glande thyroïde peut être active dans son ensemble, sans qu'il ne soit possible de rattacher spécifiquement cet aspect à une pathologie.

Enfin, une certaine activité dans le tissu interstitiel autour du point d'injection peut parfois être visible, en cas d'extravasation périverneuse.

### **Aspect du tissu néoplasique sur la scintigraphie au [<sup>18</sup>F]-FDG**

Celui-ci apparaît sous la forme d'un foyer hyperactif. Cette visualisation du tissu cancéreux " en positif " permet une détection bien meilleure qu'avec les radiopharmaceutiques qui en donnent une image lacunaire, " en négatif " par rapport au tissu sain qui fixe (par exemple le cancer thyroïdien sur la scintigraphie thyroïdienne conventionnelle). Il va de soi que seules les tumeurs

macroscopiques peuvent être ainsi détectées, in vivo et de façon non invasive. La taille limite dépend des propriétés métaboliques de la tumeur : seules les tumeurs les plus actives sont décelables lorsqu'elles sont infracentimétriques. La plus petite tumeur décelée par divers auteurs a généralement un diamètre de 5 mm voire moins, mais la sensibilité de l'examen est réduite pour des tailles tumorales de cet ordre, du fait notamment de l'effet de volume partiel.

La qualité de la détection dépend donc d'un couple taille / avidité de la tumeur pour le glucose et son analogue FDG. Les tumeurs agressives ou mal différenciées fixent généralement davantage que les cancers bien différenciés (par exemple, le tissu neuroendocrine fixe généralement peu) ou que les cancers à cinétique de croissance lente (cancer du rein par exemple).

D'autre part, la détection dépend aussi du contraste entre la tumeur et le tissu sain du même organe et des organes alentour. Par exemple, l'accumulation physiologique du FDG dans le cerveau, déjà mentionnée, rend la détection des tumeurs cérébrales, primitives ou secondaires, plus difficile ; c'est aussi le cas pour la recherche de tissu cancéreux viable après radiothérapie. Cela s'applique aussi, à des degrés variables, aux tumeurs du rein et des voies urinaires, de l'estomac ... Par exemple, la détection des tumeurs pelviennes (et en particulier utérines) peut être rendue délicate par une trop forte activité vésicale ou une topographie inhabituelle des voies urinaires suite à une intervention chirurgicale.

Enfin, une bonne détection nécessite que le FDG-6P s'accumule dans la cellule maligne ; or certains tissus et certaines tumeurs (hépatocytaires) possèdent une phosphatase et le FDG réobtenu peut rediffuser à l'extérieur de la cellule, créant des résultats faux-négatifs.

### **Comparaison ou fusion des images de diverses modalités**

L'examen au [18F]-FDG est, dans de nombreuses indications, à la fois plus sensible et plus spécifique que l'imagerie conventionnelle pour déceler le tissu cancéreux. La relative pauvreté de ses images en structures anatomiques aide à repérer visuellement les foyers cancéreux qui se détachent généralement nettement du bruit de fond et des autres structures. Elle devient un handicap pour localiser avec précision les foyers ainsi mis en évidence. On est donc amené à comparer les images obtenues grâce au [18F]-FDG avec les images homologues de TDM et/ou d'IRM, plus riches en détails et en rapports anatomiques : c'est un temps important pour une bonne interprétation de l'examen. Pour obtenir une plus grande précision dans cette co-localisation qu'avec le simple rapprochement visuel, des techniques de fusion d'images TEP et TDM et/ou IRM ont été mises au point. Lorsque les images ont été acquises sur des machines différentes, il convient de les ré-associer (ou "recaler"), soit à l'aide de repères anatomiques visibles dans les deux modalités (cerveau, foie, reins ...), soit à l'aide de repères radioactifs et radioopaques placés sur la peau du patient lors de l'acquisition des images. La génération récente de machines TEP dédiées associe, dans une même machine, la TEP et une image tomographique de transmission obtenue grâce au rayons X. Celle-ci permet, outre la correction d'atténuation, une fusion de l'image fonctionnelle obtenue grâce au [18F]-FDG et d'une image anatomique.

### **I - Artefacts et sources d'erreurs**

Les artefacts les plus fréquents sont généralement aisément reconnaissables. Ils prennent la forme d'une zone hyper ou hypoactive en étoile au voisinage des organes les plus actifs ou des implants métalliques si la TDM est utilisée pour la correction de l'atténuation. Ils risquent cependant de masquer une lésion ou d'en faire soupçonner à tort. La présence d'agents de contraste peut être une cause d'artefacts. Pour y remédier, on peut utiliser d'autres algorithmes de reconstruction, on doit interpréter également les images non corrigées de l'atténuation et on peut, sur certaines

machines, préférer la correction de l'atténuation par les faisceaux gamma peu actifs si du matériel métallique est dans le champ.

Tous les facteurs évoqués dans les paragraphes précédents qui diminuent l'efficacité de détection sont cause de résultats faux négatifs, cependant moins fréquents qu'avec l'imagerie conventionnelle dans de nombreuses indications. Il convient d'y ajouter le diabète sucré, du fait de la compétition entre glucose endogène et FDG, de l'altération de la pénétration intracellulaire des hydrates de carbone dans la cellule en cas de carence ou de résistance à l'insuline. Une surcharge glucosée (repas, perfusion contenant du glucose), ou une hyperglycémie liée à la prise de corticoïdes, produit une décharge d'insuline avec une hyperfixation du FDG dans les muscles et donc un bruit de fond préjudiciable au contraste pour la détection des foyers néoplasiques, même si le patient reste en euglycémie.

L'examen compte également des résultats faux positifs qui sont dus d'une part à une mauvaise interprétation de fixations physiologiques ou ne correspondant pas à une pathologie néoplasique : muscles contractés après injection (en particulier en cas de douleur), captation par la graisse brune au niveau des épaules et de la région paravertébrale fréquente chez le sujet jeune, majorée si le patient a froid, fixation myocardique inhomogène, activité gastrique ou colique, stase dans l'arbre urinaire, diverticule vésical voire souillures urinaires. D'autre part, des processus hypermétaboliques non malins peuvent fixer le FDG : certaines tumeurs bénignes (le FDG peut par exemple localiser les adénomes parathyroïdiens ou les adénomes toxiques thyroïdiens), des structures réactivées physiologiquement (moelle osseuse en cas de chimiothérapie avec régénération médullaire, en particulier en cas de traitement par le GCSF, ou thymus, en particulier chez l'enfant), les zones cicatricielles actives après intervention chirurgicale (habituellement jusqu'à 6 mois après intervention mais parfois beaucoup plus en cas de granulome) et surtout l'infection et/ou l'inflammation actives. Le [18F]-FDG a aussi été proposé pour localiser les suppurations profondes.

## **J - Compte-rendu de l'examen**

Il mentionne l'indication de l'examen, un résumé de l'histoire de la maladie avec les principales données cliniques (incluant les mesures thérapeutiques), biologiques (marqueurs tumoraux) et le résultat des autres examens d'imagerie médicale récents.

Il décrit de façon précise la technique de réalisation de l'examen au [18F]-FDG :

- activité injectée
- siège et heure de l'injection, valeur de la glycémie avant injection
- appareillage employé et images réalisées :
  - caméra dédiée à la TEP et/ou TEDC
  - méthode de correction d'atténuation si elle n'est pas purement logicielle.

Il décrit les anomalies observées.

Il comporte une conclusion.

<b>V. PRECAUTIONS DE RADIOPROTECTION</b>
--

## **A - Gestion des déchets :**

L'aiguille ayant servi à l'injection doit être éliminée dans un récupérateur d'aiguilles.

L'éventuel dispositif de perfusion doit être éliminé dans un fût blindé, en tant que matériel biologiquement contaminé.

Les flacons et les seringues doivent être stockés après injection pour que la décroissance physique amène leur activité à une valeur autorisant leur élimination.

## **B - Vis à vis du personnel soignant et de la famille du patient**

Il est conseillé au personnel d'utiliser, pour le stockage, les manipulations et les comptages de la solution de [18F]-FDG, une enceinte blindée spécifique aux radiopharmaceutiques émetteurs de positrons et des protège-seringues eux aussi adaptés aux radionucléides émetteurs de positons (tungstène).

Une fois le patient injecté, le personnel soignant et les personnes accompagnant un patient (en particulier les enfants) ne doivent pas rester à proximité immédiate du patient.

Une fois l'examen fini (environ 2 à 3 heures après l'administration), le patient est faiblement irradiant, pas davantage qu'après une scintigraphie pratiquée à l'aide d'un médicament radiopharmaceutique marqué au technétium-99m, compte tenu des différences de période radioactive et d'activité injectée.

## **C - Urines, selles et prélèvements sanguins**

Les urines et les selles sont rejetées dans les toilettes.

La période du fluor 18 (110 min) étant beaucoup plus courte que celle des émetteurs gamma utilisés en scintigraphie, les précautions à observer sont identiques mais sur une durée plus courte.

Les garnitures, sondes urinaires, bouchons doivent être manipulés avec des gants. Les déchetteries hospitalières, n'acceptant que les déchets exempts de radioactivité il est recommandé, pour les patients hospitalisés, de collecter les déchets solides durant 12 heures et de les conserver durant 24 heures aux fins de décroissance.

## **D - Conduite à tenir en cas d'administration erronée à un patient à qui le radiopharmaceutique n'était pas destiné**

L'élimination rénale du radionucléide doit être augmentée autant que possible par une diurèse forcée avec mictions fréquentes.

## **E - Conduite à tenir pour la radioprotection en cas de décès du patient**

Pas de données ni de précautions particulières, la période du fluor-18 étant courte (110 min)..

**F - Niveau de référence diagnostique:** Le niveau de référence pour un radiopharmaceutique donné est la valeur de l'activité préconisée pour la ou les indications de l'AMM sauf justification médicale ou technique (arrêté du 12/02/2004)

## **G. Suggestions pour la réduction de la dose absorbée par le patient.**

La réduction de la dose absorbée peut se faire par la réduction de l'activité injectée et par l'augmentation de l'élimination urinaire.

## **VI. PRECAUTIONS VIS A VIS DU RISQUE INFECTIEUX**

### **A. Produits sanguins**

Sans objet

### **B. Prévention des infections nosocomiales**

L'injection devra respecter les guides en vigueur dans l'établissement ainsi que les recommandations du CLIN (Comité de Lutte Contre les Infections Nosocomiales)  
Pas de données particulières.

## **VII. PHARMACOVIGILANCE ET MATERIOVIGILANCE**

L'AMM de 2002 précise que « aucun effet indésirable n'a été observé à ce jour ».

Les effets secondaires ou incidents doivent être déclarés selon la législation en vigueur.

## **VIII. REFERENCES**

Bombardieri E. et al. FDG-PET : Procedure guidelines for tumour imaging. European Association of Nuclear Medicine

Bourguet P. et al. Standard, Options et Recommandations : Utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie. Bulletin du cancer, 2003 : 90, février 2003. Summary in Brit J Cancer, 89 (Suppl 1) : S84-S91, 2003.

Reske SV, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3<sup>rd</sup> German interdisciplinary consensus conference, "Onko-PET III". *Eur J Nucl Med* 2001 ; 28 : 1707-1723.

Schelbert H.R et al. Society of Nuclear Medicine procedure guideline for tumor imaging using [18F]-FDG

Touzery C., Aubert B., Caselles O., Gardin I., Guilhem M.T., Laffont S., Lisbona A.

Dosimétrie des explorations diagnostiques en médecine nucléaire Rapport SFPM N°19-2001 SFPM, Médecine Nucléaire 2002 ; 26 : 347-389

## IX. ANNEXES

### Nomenclature des actes médicaux :

Il s'agit d'un acte scintigraphique avec tomographie grâce à un radiopharmaceutique disposant d'une AMM que l'on peut coder ZN 150 + PRA, en l'absence actuelle d'une nomenclature spécifique.

Pour les établissements hors budget global, le forfait technique est, pour les 1000 premiers examens, de 950 euros pour les machines TEP dédiées et de 1000 euros pour les TEP-TDM. L'acte intellectuel est coté ZN55.

### Catalogue des actes médicaux :

#### Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM)

##### 17.01.05 SCINTIGRAPHIE

		A	P	Y
ZZQL009	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, sans tépographe [caméra TEP] dédié	1	0	
ZZQL016	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié	1	0	

### Fiche d'information du patient :

L'Agence du Médicament (actuelle AFSSAPS) a approuvé une telle fiche en annexe de l'AMM de novembre 1998, modifiée lors de l'AMM de juillet 2002. Celle-ci doit être remise au patient sur sa demande.