



HAL
open science

Évaluation de la réponse thérapeutique par TEP/TDM au ¹ FDG des cancers de l'ovaire en situation néo-adjuvante : étude de la reproductibilité des paramètres PET et corrélation aux données cliniques

Marine Chicart

► To cite this version:

Marine Chicart. Évaluation de la réponse thérapeutique par TEP/TDM au ¹ FDG des cancers de l'ovaire en situation néo-adjuvante : étude de la reproductibilité des paramètres PET et corrélation aux données cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01729380

HAL Id: dumas-01729380

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01729380>

Submitted on 12 Mar 2018

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

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

Université Bordeaux 2 – Victor Segalen

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n°3136

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 Octobre 2017

Par Marine CHICART

Née le 02/07/1989 à Montpellier (34)

EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE PAR TEP/TDM au ¹⁸FDG DES CANCERS DE L'OVAIRE EN SITUATION NEO-ADJUVANTE : ETUDE DE LA REPRODUCTIBILITE DES PARAMETRES TEP ET CORRELATION AUX DONNEES CLINIQUES

Directrice de thèse

Mme le Docteur Anne-Laure CAZEAU

Rapporteur de thèse

M. le Professeur Élif HINDIÉ

Membres du Jury :

Mme le Professeur Laurence BORDENAVE..... Présidente

M. le Professeur Élif HINDIÉ..... Juge

M. le Professeur Denis QUERLEU.....Juge

Mme le Docteur Anne FLOQUET.....Juge

Mr le Docteur Frédéric GUYON.....Juge

Mme le Docteur Michèle KIND.....Juge

Mme le Docteur Anne-Laure CAZEAU.....Juge

Remerciements

À la présidente du Jury, Madame le **Professeur Laurence Bordenave**,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous me témoignez en acceptant de juger ce travail. Je vous remercie également pour votre disponibilité, votre soutien et votre écoute tout au long de ma formation. Soyez assurée de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À ma directrice de thèse et juge, Madame le **Docteur Anne-Laure Cazeau**,

Merci de m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce travail et de m'avoir guidée tout au long de sa réalisation avec bienveillance. Merci pour ton aide précieuse et constructive, ta disponibilité, ta patience à toute épreuve, ta sérénité et pour tes encouragements. Sois assurée de ma profonde reconnaissance, de ma sincère gratitude et de mon respect.

À mon rapporteur de thèse et juge, Monsieur le **Professeur Elif Hindié**,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de ma thèse. Je vous suis réellement reconnaissante d'avoir consacré du temps à sa lecture et à l'élaboration de votre rapport. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Aux membres du jury,

Monsieur le **Professeur Denis Querleu**,

Madame le **Docteur Anne Floquet**,

Monsieur le **Docteur Frédéric Guyon**,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'y apporter une vision clinico-chirurgicale. Soyez assurés de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

Madame le **Docteur Michèle Kind**,

Merci d'avoir porté attention à mon travail et d'avoir accepté de le juger. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos enseignements durant ces six derniers mois dans votre service. Soyez assurée de mon profond respect et de toute ma gratitude.

Merci au groupe gynécologie de la RCP de Bergonié, tout particulièrement aux Drs Croce, Sénéchal et Chakiba pour leur aide et leurs conseils.

Merci à l'équipe de biostatistiques de Bergonié notamment à Mme Marina Pulido qui nous a permis d'exploiter les données recueillies.

A mes maîtres, Messieurs le Professeur Philippe Fernandez et le Docteur Henri De Clermont. Vous êtes les premiers à m'avoir enseigné notre discipline. J'ai pour vous le plus profond respect et beaucoup d'estime.

A toutes les équipes qui m'ont accueillie et qui ont participé à ma formation, par ordre chronologique :

- **À l'équipe du service d'hématologie de l'hôpital de Bayonne**, Merci aux Docteurs Banos, Araujo, Bauduer, Randrimalala et Capdupuy pour leurs enseignements indispensables en hématologie, leur patience et leur accompagnement tout au long de mon premier stage d'internat qui m'a donné le goût de la clinique.
- **À l'équipe du service de médecine nucléaire de Pellegrin**, Merci au Pr Fernandez pour votre accueil chaleureux, vos enseignements notamment en oncologie ORL et votre soutien tout au long de mon internat. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect. Merci au Dr Henri De Clermont pour tous tes enseignements au cours de ce stage, pour ta patience, ta bienveillance et ton soutien. Tu as su me transmettre ta passion pour notre métier. Cela a été un enrichissement permanent et un grand plaisir de travailler à tes côtés. Merci à Jean-Simon pour ta bonne humeur et ta passion des images de fusion ! Merci au Pr Allard et au Dr Zanotti.
- **À l'équipe du service de médecine nucléaire de l'hôpital de Bayonne**, Merci aux Drs Scarwell, Galy-Lacour, Stengen et Allard et à toute l'équipe pour votre accueil chaleureux lors de mon deuxième stage dans le pays basque. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre gentillesse, votre disponibilité et vos enseignements durant ces six mois. J'ai beaucoup apprécié apprendre à vos côtés. Je suis heureuse et très honorée de pouvoir effectuer mon assistantat parmi vous.
- **À l'équipe du service de radiologie de l'hôpital de Pau**, Merci à l'ensemble de l'équipe médicale pour son accueil et ses enseignements.
- **À l'équipe du service de médecine nucléaire de l'Hôpital Haut-Lévêque**, Merci aux Pr Bordenave et Hindié pour votre accueil chaleureux. Merci au Dr Martine Guyot pour votre rigueur qui a beaucoup de valeur à mes yeux. Merci au Dr Eric Laffon, à Ghoufrane, Jean-Baptiste, Charles et Clémence pour votre sympathie et vos enseignements.
- **À l'équipe du service de médecine nucléaire de la clinique Saint-Augustin**, Merci aux Drs Mérino, Monet et Rivière pour votre accueil, pour m'avoir fait découvrir une manière différente d'exercer notre métier. Ces six mois parmi vous ont été parmi les plus riches de ma formation. Merci à toute l'équipe si sympathique et efficace de ce service : manipulateurs radio, infirmières et secrétaires ; ce fut un véritable plaisir d'avoir l'opportunité de travailler avec vous tous.
- **À l'équipe du service de médecine nucléaire de Bergonié**, Merci aux Drs Cazeau et Godbert pour votre accueil et vos enseignements en imagerie oncologie. Merci à Axelle pour ton soutien, ta motivation sans faille, tes enseignements, ta gentillesse, ta disponibilité et ton investissement comme référente dans notre cursus d'interne qui font de toi un exemple à mes yeux.
- **À l'équipe du service de radiologie de Bergonié**, Merci aux Drs Pallussière, Buy, Kind, Catena, Ferron pour votre accueil. Ces six derniers mois d'internat au scanner, en noir en blanc, ont été riches d'enseignements indispensables, et me seront fort utiles.

- Merci à l'ensemble du personnel de ces différents services, manipulateurs radio, infirmières, secrétaires et aides-soignants pour leur bonne humeur et leur accueil.

À mes co-internes et chefs de clinique : Jean-Simon, Marie, Clémence, Axelle, Charles, Isabelle, Paul, Carole, Quentin, Alexandre, Jean-Baptiste, Romain. Mention spéciale à Vardouhie, merci pour ta bonne humeur, ton soutien, les secrets partagés et cette bonne entente pendant six mois. Nous avons survécu à la tempête informatique! Merci à mes co-internes de radiologie, Hubert et Marie, Sibylle, Shafeey, Adrien et Pierre pour leur bonne humeur et leurs conseils.

À mes co-internes de Saclay, Antoine, Pierre-Jean, Karima, Maud, Pierre-Maxime et les autres, merci pour tous ces bons moments et ces fous rires qui ont égayé ces trois longs et difficiles mois parisiens et qui nous ont permis de créer une véritable amitié.

À mes amis, Coco, Mumu, Camille, Pauline, Eivind, Julie, Nicolas, Louis, Emma et les autres... Un merci tout particulier à Fanny pour ces 6 mois de colocation inoubliables à Bayonne, pour ton soutien dans les moments difficiles et ton amitié. Merci à Sylvain pour ton amitié et ces sessions running dans le pays basque. Merci à Marie-Lise pour tous les fous rires partagés et ces souvenirs estivaux.

Un grand merci à Nicolas et Amandine pour leur aide statistique si précieuse.

À mes parents, merci pour votre confiance, votre patience et votre soutien sans faille au cours de ces années d'études. Vous avez su me donner toutes les chances de réussir. Merci d'avoir toujours cru en moi, je ne serai jamais arrivée là sans votre amour.

À ma sœur, Pauline, pour mon plus grand regret, tu ne peux pas être là pour ma soutenance. Merci pour toutes ces années de bonheur que nous avons partagé et celles à venir.

À ma grand-mère, Mamie, un grand merci pour ta présence, ton dévouement, ta bienveillance, ton dynamisme malgré ton grand âge et ton amour. Tu m'as toujours soutenue tout au long de ces années. Je ne serai pas devenue ce que je suis sans toi.

À ma marraine Carole, Merci de ta présence et de ton soutien.

À ma belle-famille, merci à Carmelle et Mario, Manon et Nicolas et tous les autres, de m'avoir si bien intégrée au sein des vôtres, et spécialement d'être venus aujourd'hui malgré les difficultés.

À Guillaume, tu es à mes côtés depuis presque trois ans, dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci de ton amour et de ton soutien infailible. Merci pour ta grande aide dans la réalisation de ce travail. Ta bonne humeur et ton humour me font avancer chaque jour. Mon plus grand bonheur est de t'avoir à mes côtés, l'aventure continue !

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| Abréviations | 9 |
| Index des tableaux | 11 |
| Index des figures | 12 |
| Index des annexes | 14 |
| Introduction..... | 15 |
| PARTIE 1. DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES | 17 |
| I) CANCER DE LOVAIRE EN PREMIÈRE LIGNE DE TRAITEMENT | 18 |
| 1. Généralités | 18 |
| 2. Epidémiologie | 19 |
| a. Incidence..... | 19 |
| b. Facteurs de risque et facteurs protecteurs | 20 |
| 3. Classifications des cancers de l’ovaire..... | 21 |
| a. Classification clinico-chirurgicale..... | 21 |
| b. Classification histologique (OMS 2014)..... | 23 |
| i. Macroscopie | 23 |
| ii. Microscopie | 23 |
| iii. Immunohistochimie..... | 24 |
| iv. Compte-rendu anatomopathologique..... | 25 |
| c. Classification à partir des données de biologie moléculaire | 25 |
| 4. Histoire naturelle..... | 27 |
| 5. Mode de découverte | 29 |
| 6. Prise en charge | 29 |
| a. Bilan pré-thérapeutique | 29 |
| i. Bilan clinique | 29 |
| ii. Bilan biologique | 30 |
| iii. Bilan génétique | 30 |
| iv. Bilan d’imagerie | 30 |
| • Caractérisation d’une masse annexielle..... | 30 |
| ○ Echographie abdomino-pelvienne et endo-vaginale | 30 |
| ○ IRM abdomino-pelvienne..... | 31 |
| • Bilan d’extension | 32 |
| b. Traitement initial..... | 33 |
| i. Prise en charge chirurgicale..... | 34 |

| | |
|--|----|
| • Exploration de la cavité péritonéale..... | 34 |
| • Traitement chirurgical | 36 |
| • Stades limités (FIGO I-IIA) | 37 |
| • Stades avancés (FIGO IIB-IV)..... | 37 |
| • Traitement médicaux | 38 |
| • Chimiothérapie adjuvante | 38 |
| • Chimiothérapie néo-adjuvante..... | 39 |
| • Chimiothérapie intra-péritonéale..... | 40 |
| • Thérapies ciblées | 40 |
| 7. Facteurs pronostiques | 41 |
| a. Facteurs pronostiques liés à la patiente..... | 41 |
| b. Facteurs pronostiques liés à la tumeur | 41 |
| c. Facteurs pronostiques liés aux traitements | 41 |
| d. Facteurs pronostiques biologiques | 42 |
| II) TEP ¹⁸ F-FDG | 42 |
| 1. Bases physiques..... | 42 |
| 2. Paramètres semi-quantitatifs..... | 44 |
| a. SUV..... | 44 |
| b. MTV | 45 |
| c. TLG | 46 |
| 3. Reproductibilité et répétabilité | 46 |
| a. Définitions..... | 46 |
| b. Reproductibilité | 47 |
| c. Répétabilité..... | 48 |
| 4. Fixations physiologiques du ¹⁸ F-FDG | 49 |
| 5. Conditions de bonne réalisation d'un examen TEP/TDM ¹⁸ F-FDG | 50 |
| 6. Particularités de l'acquisition dans les tumeurs gynécologiques..... | 50 |
| 7. Limites et artéfacts dans le cadre des cancers gynécologiques..... | 51 |
| a. Faux négatifs..... | 51 |
| b. Faux positifs..... | 51 |
| 8. Indications de la TEP/TDM ¹⁸ F-FDG dans le carcinome ovarien | 51 |
| a. Caractérisation d'une masse annexielle..... | 51 |
| b. Bilan d'extension initial | 52 |
| c. Détection de la récurrence | 54 |

| | |
|---|----|
| i. TEP/TDM ¹⁸ F-FDG et suivi systématique après traitement | 54 |
| ii. TEP/TDM ¹⁸ F-FDG et élévation isolée du CA-125 | 54 |
| iii. TEP/TDM ¹⁸ F-FDG et suspicion clinique de récurrence | 54 |
| iv. Bilan d'extension de la récurrence | 55 |
| d. La TEP/TDM ¹⁸ F-FDG: un rôle pronostique et prédictif? | 55 |
| 9. Evaluation de la réponse thérapeutique en TEP/TDM ¹⁸ F-FDG..... | 56 |
| a. Critères de réponse métabolique..... | 57 |
| b. TEP/TDM ¹⁸ F-FDG et évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante du cancer de l'ovaire | 59 |
| Partie 2. ETUDE DE CAS..... | 61 |
| I) Introduction | 62 |
| II) Matériels et méthodes | 62 |
| 1. Population et schéma de l'étude..... | 62 |
| a. Critères d'inclusion | 63 |
| b. Critères de non-inclusion | 63 |
| c. Sélection des patientes et traitement | 63 |
| d. Schéma de l'étude..... | 64 |
| 2. TEP/TDM ¹⁸ F-FDG | 64 |
| a. Réalisation de l'examen..... | 64 |
| b. Analyse des données TEP/TDM ¹⁸ F-FDG..... | 65 |
| i. Mesure des paramètres semi-quantitatifs..... | 65 |
| ii. Evaluation de l'atteinte péritonéale..... | 66 |
| 3. Données de survie | 66 |
| 4. Analyse statistique | 66 |
| a. Objectif principal: Reproductibilité intra et inter-observateurs..... | 66 |
| b. Critères secondaires | 68 |
| i. Comparaison de l'atteinte péritonéale en TEP/TDM ¹⁸ F-FDG aux données chirurgicales. 68 | |
| ii. Corrélation des paramètres semi-quantitatifs à la survie sans progression | 68 |
| iii. Comparaison de la réponse thérapeutique en TEP/TDM ¹⁸ F-FDG par rapport à la réponse biologique et à la réponse TDM | 69 |
| II) Résultats | 69 |
| 1. Caractéristiques des patientes | 69 |
| 2. Caractéristiques des examens TEP/TDM ¹⁸ F-FDG..... | 70 |
| 3. Objectif principal : Reproductibilité intra et inter-observateurs..... | 71 |
| a. SUVmax..... | 72 |

| | |
|---|-----|
| i. Reproductibilité intra-observateur | 72 |
| ii. Reproductibilité inter-observateurs | 72 |
| iii. Comparatif intra et inter-observateurs SUVmax | 73 |
| b. MTV | 73 |
| i. Reproductibilité intra-observateur | 73 |
| ii. Reproductibilité inter-observateurs | 74 |
| iii. Comparatif intra et inter-observateurs MTV | 74 |
| b. TLG | 75 |
| i. Reproductibilité intra-observateur | 75 |
| ii. Reproductibilité inter-observateurs | 76 |
| iii. Comparatif intra et inter-observateurs TLG | 76 |
| d. Reproductibilité de l'évaluation thérapeutique | 77 |
| 4. Objectifs secondaires | 79 |
| a. Comparaison de l'atteinte péritonéale en TEP/TDM ¹⁸ F-FDG aux données chirurgicales | 79 |
| i. TEP pré-thérapeutique versus coelioscopie exploratoire | 79 |
| ii. TEP de fin de chimiothérapie versus chirurgie d'intervalle | 79 |
| b. Corrélation des paramètres semi-quantitatifs à la survie sans progression | 81 |
| c. Comparaison de la réponse thérapeutique en TEP/TDM ¹⁸ F-FDG par rapport à la réponse biologique et à la réponse TDM | 83 |
| IV) Discussion | 84 |
| 1. Comparaison avec les données de la littérature | 84 |
| 2. Perspectives | 89 |
| V) Conclusion | 91 |
| ANNEXES | 92 |
| BIBLIOGRAPHIE | 98 |
| Serment d'Hippocrate | 114 |
| Résumé | 115 |
| Abstract | 115 |

Abréviations

| | |
|---------------------|--|
| ACE | Antigène Carcino-Embryonnaire |
| ADC | <i>Apparent Diffusion Coefficient</i> |
| ADN: | Acide Désoxyribonucléique |
| AICR | <i>American Institute for Cancer Research</i> |
| AUC | Aire sur la courbe |
| BRCA1 | <i>BReast Cancer gene 1</i> |
| BRCA2 | <i>BReast Cancer gene 1</i> |
| CA-125 | <i>Cancer Antigen 125</i> |
| CA19-9 | <i>Cancer Antigen 19-9</i> |
| CC score | <i>Completeness of Cyto reduction score</i> |
| CIRC | Centre International de Recherche sur le Cancer |
| CK7 | <i>Cytokeratin 7</i> |
| CK20 | <i>Cytokeratin 20</i> |
| CLCC | Centre de Lutte Contre le Cancer |
| EANM | <i>European Association of Nuclear Medicine</i> |
| EORTC | <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> |
| ESGO | <i>European Society of Gynaecological Oncology</i> |
| ESMO | <i>European Society of Medical Oncology</i> |
| ESUR | <i>European Society of Urogenital Radiology</i> |
| ¹⁸ F-FDG | ¹⁸ F fluoro-désoxy-glucose |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique |
| GLUT | <i>Glucose Transporter</i> |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| IMOVA | Imagerie du cancer de l'ovaire avancé |
| INCa | Institut National du Cancer |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| JCO | <i>Journal of Clinical Oncology</i> |
| keV | Kiloélectronvolt |
| MB | Mégabecquerel |
| MSH | Mut S Homologue |
| MLH | Mut L Homologue |
| mSV | millisievert |
| MTV | <i>Metabolic Tumor Volume</i> (volume tumoral métabolique) |
| NACT | <i>Neo-adjuvant Chemotherapy</i> |
| NCCN | <i>National Comprehensive Cancer Network</i> |
| OMS | Organisation Mondiale de la Santé |
| p53ou TP53 | <i>Tumor Protein 53</i> |
| PARP | Poly (ADP-ribose) polymerase |
| PCI | <i>Peritoneal Cancer Index</i> |
| PDS | <i>Primary Debulking Surgery</i> |
| PERCIST | <i>Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors</i> |
| PIK3CA | <i>Phosphatidylinositol-4,5-Biphosphate 3-Kinase Catalytic subunit Alpha</i> |
| PSM2 | <i>Post-meiotic-segregation-2</i> |
| PTEN | <i>Phosphatase and TENsin homolog</i> |
| RAMLA | <i>Row-Action ML Algorithm</i> |
| RCP | Réunion de Concertation Pluridisciplinaire |
| RECIST | <i>Response Criteria in Solid Tumors</i> |
| ROI | <i>Region Of Interest</i> (région d'intérêt) |
| SG | Survie globale |
| SSP | Survie sans progression |

| | |
|---------|---|
| SUL | <i>Lean Standard Uptake</i> |
| SUV | <i>Standardized Uptake Value</i> |
| TDM TAP | Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne |
| TEP | Tomographie par émission de positons |
| TLG | <i>Total Lesion Glycolysis</i> (index glycolytique total) |
| VEGF | <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |
| VOI | <i>Volume Of Interest</i> (volume d'intérêt) |
| WCRF | <i>World Cancer Research Fund</i> |
| WT1 | <i>Wilm's Tumor 1</i> |

Index des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Classification FIGO 2014 et TNM 2016 des tumeurs épithéliales de l’ovaire | 22 |
| Tableau 2. Caractéristiques des tumeurs ovariennes de type 1 et de type 2 selon Kurman et al. (41,42)..... | 26 |
| Tableau 3. Caractéristiques histo-pronostiques des cinq principaux sous-types de carcinomes ovariens (44) selon Prat et al. (45) | 26 |
| Tableau 4. Critères de réponse définis selon les critères RECIST 1.1 (101), EORTC (257) et PERCIST (162) | 58 |
| Tableau 5 : Caractéristiques des patientes | 70 |
| Tableau 6 : Données chiffrées des paramètres TEP des différentes lectures pour les 10 patientes : SUVmax, MTV (mL) et TLG (g) | 71 |
| Tableau 7 : Tableau représentant la reproductibilité intra et inter observateurs des variations sous traitement des paramètres TEP (SUVmax, MTV et TLG) des 10 patientes..... | 78 |
| Tableau 8. Comparaison de l’atteinte péritonéale à la TEP0 et à la TEP4 versus la coelioscopie exploratoire initiale et la chirurgie d’intervalle | 80 |
| Tableau 9. Récidive et son site, survie sans progression, survie globale et durée de suivi pour chaque patiente | 81 |
| Tableau 10. Valeurs médianes et moyennes des Δ SUVmax 0-4, Δ MTV 0-4 et Δ TLG 0-4 dans deux groupes de patientes : 0 : patientes n’ayant pas rechuté, 1 : patientes ayant rechuté . | 81 |
| Tableau 11. Valeurs médianes et moyennes des SUVmax, MTV et TLG totaux dans deux groupes de patientes : 0 : patientes n’ayant pas rechuté, 1 : patientes ayant rechuté | 82 |
| Tableau 12. Comparaison de la réponse métabolique en TEP/TDM ¹⁸ F-FDG selon les critères PERCIST à la réponse morphologique en TDM TAP selon les critères RECIST 1.1 et à l’évolution du CA-125 sous traitement | 83 |

Index des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: Schéma de l'appareil génital féminin (A) et schéma d'une coupe axiale de l'ovaire (B) | 18 |
| Figure 2: Algorithme diagnostique utilisant les données de l'immuno-histochimie selon Köbel et al. (40) | 24 |
| Figure 3. Synthèse de la cancérogénèse ovarienne : de la théorie à la biologie moléculaire. Vaughan et al. (49) | 27 |
| Figure 4. Schéma de la circulation des fluides au sein de la cavité péritonéale selon Woodward et al. (50) (A) et Tan et al. (53) (B) | 28 |
| Figure 5. Scores de Fagotti et Fagotti modifiés | 35 |
| Figure 6. Score de Sugarbaker..... | 35 |
| Figure 7. Score du Completeness of Cytoreductive Surgery (120) | 36 |
| Figure 8. Survie globale et survie sans progression en fonction de la taille du reliquat tumoral (A : survie sans progression, B : survie globale) (110) | 37 |
| Figure 9. Survies médianes sans progression (12 mois) et globale (30 mois) similaires dans les deux groupes de patientes : chirurgie d'intervalle après 3 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante (groupe NACT) ou chirurgie initiale (groupe PDS) (124) | 40 |
| Figure 10. Désintégration du ¹⁸ F | 42 |
| Figure 11. Métabolisme du ¹⁸ F-FDG | 43 |
| Figure 12. Définition des SUVs | 45 |
| Figure 13 : Hypermétabolisme plus intense des tumeurs ovariennes malignes 2h après l'injection du ¹⁸ F-FDG versus 1h après l'injection (200) | 51 |
| Figure 14. Survie globale des patientes en fonction de la diminution du SUVmax après une cure (<20% ou ≥ 20%) (A) et après trois cures (<55% ou ≥55%) (B) | 60 |
| Figure 15. Schéma de l'étude | 64 |
| Figure 16. Exemple de boîte à moustaches | 67 |
| Figure 17. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateur du SUVmax.. | 72 |
| Figure 18. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs du SUVmax | 73 |
| Figure 19. Représentation des valeurs du SUVmax pour chaque lecture | 73 |

| | |
|--|----|
| Figure 20. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateur du MTV..... | 74 |
| Figure 21. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs du MTV | 75 |
| Figure22. Représentation des valeurs du MTV pour chaque lecture | 75 |
| Figure 23. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateur du TLG | 76 |
| Figure 24. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs du TLG | 77 |
| Figure 25. Représentation des valeurs du TLG pour chaque lecture | 77 |
| Figure 26. Répartition de la variation des paramètres sous traitement (Δ SUVmax 0-4, Δ MTV 0-4 et Δ TLG 0-4) en fonction de deux groupes de patientes (0 : patientes n'ayant pas rechuté ; 1 : patientes ayant rechuté)..... | 77 |
| Figure 27. Répartition des valeurs des paramètres TEP initiaux (SUVmax, MTV total et TLG total) en fonction de deux groupes de patientes (0 : patientes n'ayant pas rechuté ; 1 : patientes ayant rechuté) | 82 |
| Figure 29. Survie sans progression en fonction de la variation du SUVmax entre l'examen pré-thérapeutique et après 1 et 4 cures de chimiothérapie selon deux groupes de patientes | 83 |
| Figure 30. Exemple de trois patientes ayant une importante carcinose péritonéale diffuse, rendant difficile la délimitation tumorale | 86 |

Index des annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1. Compte-rendu type anatomopathologique (37) | 93 |
| Annexe 2. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateur en cas de MTV moyen <100mL ou >100mL | 94 |
| Annexe 3. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs en cas de MTV moyen <100mL ou >100mL | 95 |
| Annexe 4. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateurs en cas de TLG moyen <500g ou >500g | 96 |
| Annexe 5. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs en cas de TLG moyen <500g ou >500g..... | 97 |

INTRODUCTION

Avec environ 4000 nouveaux cas par an en France, le cancer épithélial de l'ovaire est la première cause de décès par cancer gynécologique. Il s'agit d'une maladie hétérogène, de pronostic intermédiaire à mauvais. En l'absence de stratégie de dépistage validée, il est le plus souvent de découverte tardive, à un stade de dissémination péritonéale et/ou ganglionnaire. Bien que la maladie soit sensible à la chimiothérapie basée sur les sels de platines, la survie à 5 ans pour les stades avancés est seulement de 30 %. La chirurgie initiale est la pierre angulaire de la prise en charge, son but étant l'obtention d'un résidu macroscopique nul, garant, dans toutes les études, du meilleur pronostic. Néanmoins, cette chirurgie complète ne peut pas toujours être effectuée en première intention en raison de l'extension de la tumeur. Il a alors été évalué, dans des essais randomisés, l'impact d'une chimiothérapie néo-adjuvante dans le but de rendre possible une chirurgie d'intervalle, qui doit être complète. Cette approche permet en outre de tester la chimiosensibilité de la maladie. L'un des enjeux est d'évaluer l'efficacité de ce traitement de façon précoce et pertinente en identifiant une réponse au niveau de cibles d'intérêt. L'évaluation paraclinique de la réponse à la chimiothérapie repose actuellement sur les variations du marqueur CA-125 en association avec l'évaluation de la taille des lésions via un scanner injecté selon les critères RECIST. Le CA-125 est un marqueur sensible mais ne donne pas d'information sur la topographie de la réponse ou de la progression sous chimiothérapie néo-adjuvante. La sensibilité du scanner est limitée (implants péritonéaux de petites tailles, atteinte de la racine du mésentère, de la surface séreuse de l'intestin grêle, de la coupole diaphragmatique droite). La réponse au traitement peut être hétérogène entre la tumeur primitive et la maladie péritonéale notamment du fait d'une vascularisation variable ; cette dernière limitant la délivrance et donc l'efficacité de la chimiothérapie. La réponse mesurée par l'évolution de la taille selon RECIST est retardée par rapport aux données de l'imagerie fonctionnelle en termes de vascularisation, d'apoptose, et de nécrose. Identifier précocément les mauvais répondeurs des bons répondeurs, et la topographie des lésions résiduelles grâce à l'imagerie fonctionnelle (TEP ou IRM) permettrait de personnaliser la prise en charge (type et nombre de cycle de chimiothérapie) afin d'établir une séquence thérapeutique optimale pour chaque patiente.

Le travail que nous présentons dans cette thèse est composé de deux parties. La première partie bibliographique reprend d'une part les données de la littérature concernant le cancer de l'ovaire et particulièrement sa prise en charge en première ligne de traitement et d'autre part les données publiées concernant la TEP/TDM ¹⁸F-FDG dans l'exploration du cancer de l'ovaire, dans l'évaluation plus globale de la réponse aux traitements anticancéreux, ainsi que sur les paramètres permettant cette évaluation de la réponse thérapeutique. La deuxième partie correspond à une étude pilote de la cohorte prospective monocentrique de patientes prise en charge dans le protocole de recherche clinique IMOVA (Imagerie Ovaire Avancé), réalisé à l'Institut Bergonié, CLCC Aquitaine, qui comporte à la fois des évaluations

TEP et IRM de la réponse au traitement néo-adjuvant. Ce travail étudie uniquement les données issues des paramètres TEP. Les données issues des examens IRM et celles de la fusion TEP-IRM seront exploitées dans des travaux ultérieurs.

PARTIE 1. DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES

I) CANCER DE L'OVAIRE EN PREMIERE LIGNE DE TRAITEMENT

1. Généralités

L'appareil génital féminin peut être divisé en trois unités selon une classification fonctionnelle : les ovaires, le tractus génital (comprenant les trompes, l'utérus, le vagin) et les seins. Les ovaires sont des organes pairs et symétriques situés dans la cavité pelvienne en arrière du ligament large, dans une dépression du péritoine nommée la fossette ovarienne. Il s'agit d'organes aplatis, ovalaires, encapsulés dans un tissu conjonctif fibreux (l'albuginée) et mesurant 3 à 5 cm de long. Coiffés par le pavillon de la trompe de Fallope, ils sont maintenus en place par le mésovarium les reliant au ligament large et par les ligaments lombo-ovarien et utéro-ovarien. Ils assurent une double fonction : exocrine (libération des ovules) et endocrine (sécrétion des œstrogènes et de la progestérone qui coordonnent les activités du tractus génital et des glandes mammaires selon le cycle ovulatoire). D'un point de vue histologique, l'ovaire est constitué de deux parties : la corticale et la médullaire.

La corticale mesure 2 à 10 mm d'épaisseur et représente la couche la plus importante d'un point de vue fonctionnel. Elle est limitée extérieurement par un épithélium cubique simple et est constituée d'un stroma conjonctif renfermant les follicules ovariens et les structures dérivées contenant les cellules germinales. Certains follicules évoluent jusqu'à maturation tandis que d'autres arrêtent leur développement à une phase quelconque et involuent.

La médullaire comprend deux parties : une zone parenchymateuse au contact du stroma cortical et une zone hilaire renfermant des vaisseaux, des rameaux nerveux, des cellules interstitielles et des reliquats embryonnaires. La vascularisation est double et assurée par l'artère ovarienne et par l'artère utérine. Leurs ramifications pénètrent dans le hile de l'ovaire et se divisent pour donner les artères hélicines. Au niveau de la jonction cortico-médullaire, les artérioles s'anastomosent pour donner naissance à des arcades vasculaires à l'origine d'un riche réseau capillaire autour des follicules. Les veines suivent le trajet du système artériel et les lymphatiques prennent leur origine dans le stroma péri-folliculaire et aboutissent à un plexus.

Dans les cancers de l'ovaire, la tumeur se développe à partir des cellules épithéliales dans 85-90% des cas et dans les 10-15% restant à partir des cellules germinales ou des cellules des tissus de soutien de l'ovaire.

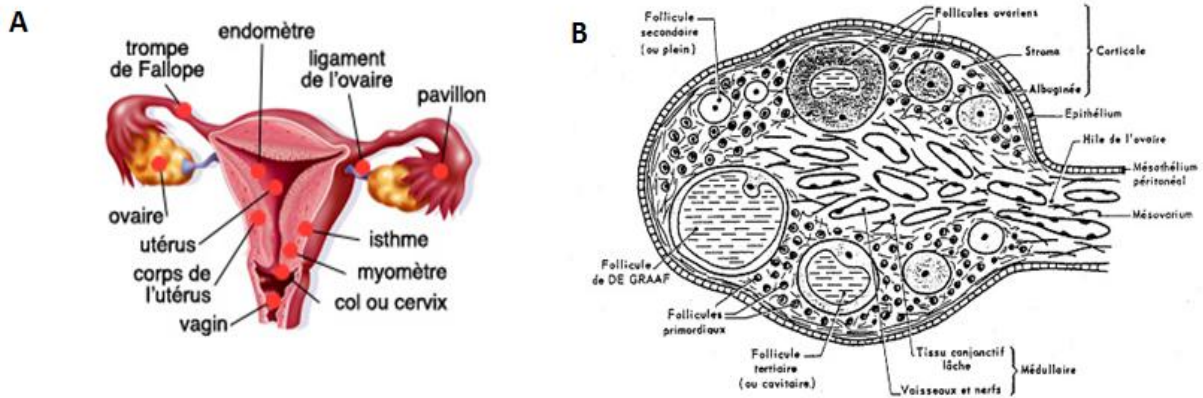


Figure 1 : Schéma de l'appareil génital féminin (A) (source : <http://www.argacy.org/infocancer>) et schéma d'une coupe axiale de l'ovaire (B) (source : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero>)

2. Epidémiologie

a. Incidence

Le cancer de l'ovaire n'est pas une tumeur très fréquente mais est en revanche caractérisé par une extrême gravité compte-tenu de son diagnostic à un stade avancé dans plus de 70% des cas^{1 2}. Les cancers de l'ovaire représentent environ 30% de l'ensemble des cancers gynécologiques avec une nette prédominance des tumeurs épithéliales malignes pour 85-90% d'entre elles¹. Les tumeurs de l'ovaire sont au 8^{ème} rang des néoplasies féminines, représentant 3% des cancers de la femme avec une incidence moyenne de 7,6/10000 soit 4000 à 5000 nouveaux cas par an environ en France^{3 4}. Le pic de fréquence se situe entre 60 et 70 ans et l'âge médian au diagnostic et au décès est respectivement de 66 ans et de 76 ans⁴. L'incidence diminue régulièrement depuis plusieurs années, en lien avec la prise de contraceptifs oraux qui est un facteur protecteur reconnu et avec la diminution de l'utilisation du traitement hormonal substitutif de la ménopause^{3 5}. Il s'agit de la 4^{ème} cause de décès (plus de 3000 décès par an) par cancer chez la femme en France après les cancers du sein, du colon et du poumon^{1 4}. La survie à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à environ 40-45%¹, allant de 90% pour les stades I à 25% pour les stades IV. Le taux de mortalité par cancer de l'ovaire tend également à diminuer principalement du fait de la diminution de l'incidence³. L'incidence des cancers de l'ovaire augmente avec l'âge et est très variable suivant les régions du monde puisqu'elle est plus élevée dans les pays développés⁶. A l'échelle nationale, il existe également une disparité géographique, les cancers ovariens étant plus fréquents dans les régions du nord de la France⁷. Ces éléments font suggérer un rôle des facteurs environnementaux dans la carcinogénèse.

b. Facteurs de risque et facteurs protecteurs

Plusieurs facteurs de risque ou protecteurs ont été identifiés.

Certains de ces facteurs sont liés à la vie reproductive. Les facteurs diminuant le nombre d'ovulations au cours de la vie tels qu'une puberté tardive ou une ménopause précoce sont considérés comme étant protecteurs^{1 3}. Le risque de cancer de l'ovaire est plus élevé chez les femmes n'ayant pas eu d'enfant ou ayant eu leur premier enfant tardivement; il est au contraire moins élevé chez les femmes ayant eu plusieurs enfants. La (multi)parité est donc un facteur protecteur reconnu⁸. Concernant l'allaitement, selon le rapport du WCRF et de l'AICR 2014⁹ (World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research), il n'est pas retrouvé de diminution significative du risque en lien avec l'allaitement. Les données de la littérature sont cependant contradictoires, certaines études retrouvant une diminution du risque^{10 11 12}, dépendant de la durée de l'allaitement. L'HAS retient l'allaitement comme facteur protecteur¹. La contraception orale de type œstroprogestative est reconnue comme étant un facteur protecteur^{13 14} avec une décroissance du risque en fonction de la durée d'utilisation, atteignant plus de 50% après 10 ans de prise^{14 15}. Le traitement hormonal substitutif, quant à lui, semble majorer l'incidence des cancers ovariens en fonction de la durée de traitement^{16 17 18}. La ligature des trompes et l'hystérectomie sont des facteurs protecteurs, réduisant le risque de 25-30%¹⁹. Le rapport publié par le WRCF et l'AICR⁹ établit pour la première fois un lien entre le risque de cancer de l'ovaire et la corpulence estimée par l'IMC. Le risque semble également augmenté chez les femmes de grande taille. L'activité physique semble avoir un rôle protecteur mais aucun lien de causalité n'a été démontré^{20 21}.

Concernant les facteurs environnementaux, le tabagisme est un facteur de risque avéré du cancer de l'ovaire selon le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) et l'INCa⁴ et semble favoriser les sous-types mucineux^{22 23 24}. Une association positive entre cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante a été retrouvée dans plusieurs études^{25 26 27}. Les expositions aux pesticides, hydrocarbures, solvants ou au talc ont été étudiées mais aucune étude n'a conclu à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire. L'effet protecteur de l'exposition solaire, des vitamines A et D et d'une alimentation riche en fruits et légumes²⁸ est également évoqué mais n'a pas été démontré.

Cependant, tous ces facteurs de risque n'ont qu'un faible impact sur l'augmentation du risque individuel de survenue du cancer. La prédisposition génétique est par contre un facteur de risque beaucoup plus significatif. En effet, le risque de néoplasie ovarienne est incontestablement plus élevé en cas d'antécédents personnels de cancer du sein ou de l'ovaire ou d'antécédent familial de cancer de l'ovaire. Aujourd'hui, 10 à 20 % des cancers de l'ovaire sont dus à une prédisposition génétique^{1 29 30}. Le syndrome seins-ovaires est un syndrome de prédisposition génétique à transmission autosomique dominante principalement lié à une altération génétique constitutionnelle de deux gènes intervenant dans le processus de réparation de l'ADN : le gène BRCA1 situé sur le chromosome 17 et le gène BRCA2 situé sur le chromosome 13. Le risque de cancer varie en fonction de l'âge et du

gène muté : en cas de mutation BRCA1 le risque cumulé à 70 ans est de 22% à 59% avec un âge médian au diagnostic de 52 ans +/- 10 ans et en cas de mutation BRCA2, le risque cumulé à 70ans est de 4 à 18% avec un âge médian au diagnostic de 60ans +/-11 ans³¹. La répartition des types histologiques est la même chez les patientes mutées BRCA1 ou BRCA2 avec une prédominance des tumeurs séreuses et des tumeurs de grade 3. En termes de survie globale, les cancers de l'ovaire des patientes mutées BRCA1 ou BRCA2 ont un meilleur pronostic que celui des cancers sporadiques³¹. Selon les recommandations récentes de l'INCa³¹, chez les patientes mutées, aucun examen clinique, radiologique ou biologique n'a démontré son intérêt dans le cadre du dépistage du cancer de l'ovaire. L'annexectomie bilatérale prophylactique avant 50 ans réduit le risque de décès mais l'âge optimal ne peut être déterminé et doit prendre en compte les désirs de grossesse et les conséquences de la privation hormonale. La chirurgie prophylactique est généralement recommandée dès 40 ans. D'autres mutations génétiques sont également associées à un risque accru de cancer de l'ovaire comme le syndrome de Lynch correspondant à une altération des gènes impliqués dans l'identification et la réparation des mésappariements de l'ADN (MSH2, MLH1, MSH6, PSM2).

3. Classifications des cancers de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est une pathologie très hétérogène, pouvant être catégorisé différemment par trois classifications : clinico-chirurgicale, histologique et moléculaire.

a. Classification clinico-chirurgicale

La détermination précise du stade du cancer possède un rôle pronostique et est l'un des facteurs déterminants dans le choix de la stratégie thérapeutique. Le stade prend en compte trois paramètres principaux : la localisation précise de la tumeur et son étendue, l'atteinte ou non des organes voisins, du péritoine et des ganglions et la taille de ces métastases, nécessitant ainsi une évaluation chirurgicale précise des atteintes intra-abdominales. Selon ces critères, la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) identifie quatre stades dans une classification datant de 2014³² (tableau 1). On distingue les stades précoces (stades I à IIA) et les stades avancés (stades IIB à IV). Il existe également une classification TNM³³ datant de 2016 où le T représente l'extension de la tumeur primitive, le N son extension ganglionnaire et le M la présence ou non de métastases.

| Catégorie T | Catégorie N | Catégorie M | Stades FIGO | Définition |
|---------------|-----------------|-------------|------------------|---|
| T1 | N0 | M0 | Stade I | Tumeur limitée aux ovaires (un ou les deux) |
| T1a | N0 | M0 | IA | Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| T1b | N0 | M0 | IB | Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| T1c | N0 | M0 | IC* | Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal. |
| T2 | N0 | M0 | Stade II | Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne |
| T2a | N0 | M0 | IIA | Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal |
| T2b | N0 | M0 | IIB | Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal |
| T3 | Et/ou N1 | M0 | Stade III | Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale |
| T3a | Et/ou N1 | M0 | IIIA** | Métastases rétropéritonéales ± péritoine |
| T3b | Et/ou N1 | M0 | IIIB | Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2cm ± adénopathies |
| T3c | Et/ou N1 | M0 | IIIC | Métastases péritonéales extra-pelviennes >2cm ± adénopathies |
| Tous T | Tous N | M1 | Stade IV | Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales) |
| Tous T | Tous N | M1 | IVA | Métastase à la plèvre (cytologie positive) |
| Tous T | Tous N | M1 | IVB | Autres métastases y compris adénopathies inguinales |

* : stade IC :

- IC1 : rupture peropératoire
- IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface
- IC3 : cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal

** : stade IIIA :

- IIIA1 : adénopathie rétropéritonéale seule (prouvé par cytologie/histologie)
 - o IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤10mm
 - o IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10mm
- IIIA2 : extension péritonéale microscopique extra-pelvienne +/- adénopathies

Tableau 1. Classification FIGO 2014³² et TNM 2016³³ des tumeurs épithéliales de l'ovaire

b. Classification histologique (OMS 2014)

Parmi les trois types principaux de cancers de l'ovaire se développant à partir des trois grandes lignées cellulaires (cellules épithéliales, cellules germinales et cellules stromales et des cordons sexuels), le cancer épithélial est le type le plus répandu (85-90%) et nous ne nous intéresserons qu'à cette catégorie. Compte-tenu de la multiplicité des types lésionnels rencontrés, conséquence d'une embryogénèse complexe, les tumeurs ovariennes sont difficiles à classer. La classification utilisée est la classification histologique de l'OMS 2014³⁵ reconnaissant six sous-types histologiques principaux de tumeurs épithéliales avec des fréquences variables suivant les études. Les carcinomes séreux (68-71%), à cellules claires (12-13%), endométrioïdes (9-11%) et mucineux (3%) sont les types histologiques les plus fréquents alors que les tumeurs de Brenner malignes et le carcinome indifférencié sont plus rares (3-8%)³⁶. Dans les stades précoces, les trois sous-types histologiques principaux surviennent à une fréquence proche alors que dans les stades avancés, près de 90% des tumeurs sont des tumeurs séreuses.

L'examen cytologique seul ne suffit pas pour établir le type histologique et le grade du cancer. Le diagnostic de certitude repose sur l'examen anatomopathologique et nécessite par conséquent un prélèvement histologique (tumeur primitive ou biopsie péritonéale). Tout compte-rendu anatomo-pathologique d'une tumeur de l'ovaire doit comporter les éléments descriptifs suivants (annexe 1)³⁷ :

i. Macroscopie

La première étape est la description des prélèvements adressés au laboratoire que ce soit des prélèvements cytologiques (liquide péritonéal...), histologiques (ganglions, appendice, omentectomie, péritoine...), ou une pièce d'ovariectomie, +/- salpingectomie, hystérectomie, ovaire controlatéral... Puis il faut décrire les caractéristiques macroscopiques de la tumeur : latéralité, poids, taille, aspect, végétations endo et/ou exokystiques, rupture capsulaire...

ii. Microscopie

La description microscopique morphologique permet de classer la tumeur en fonction de son type histologique selon la classification OMS de 2014 tout en précisant le grade de différenciation pour les tumeurs épithéliales.

Concernant les carcinomes séreux, plusieurs systèmes de *grading* ont été proposés. Le grade du MD Anderson est le plus utilisé et prend en compte deux paramètres : le degré d'atypies nucléaires et l'index mitotique. On distingue les carcinomes séreux de bas grade caractérisés par des atypies nucléaires légères à modérées et un index mitotique ≤ 12 mitoses/10 champs au fort grossissement et les carcinomes de haut grade (atypies nucléaires marquées et index mitotique > 12 mitoses/10 champs au fort grossissement). Le *grading* tumoral des carcinomes ovariens est primordial, notamment pour les carcinomes séreux. Les tumeurs de

bas grade et de haut grade représentent deux entités différentes en termes de pathogénèse et de caractéristiques clinico-pathologiques avec un pronostic différent^{38 39}. En effet, les carcinomes séreux de bas grade se développent chez des femmes plus jeunes, ont une évolution indolente et malgré une moindre réponse à la chimiothérapie, ils présentent une meilleure survie globale que les carcinomes séreux de haut grade. Ces derniers sont beaucoup plus fréquents et représentent 90% des tumeurs séreuses. Le *grading* des carcinomes endométrioides est similaire à celui des adénocarcinomes de l'endomètre reposant sur l'architecture et le degré d'atypies cellulaires. Les carcinomes à cellules claires sont considérés par définition comme des tumeurs de haut grade.

iii. Immunohistochimie

L'immunohistochimie contribue à différencier les différents sous-types histologiques de tumeurs épithéliales de façon reproductible⁴⁰ (figure 2). Par exemple, l'expression de WT1 (Wilm's Tumor) est spécifique des tumeurs séreuses (marquage nucléaire diffus dans 80 à 90% des cas). Le marqueur WT1 permet notamment de différencier les tumeurs séreuses des tumeurs endométrioides (WT1 négatives). La surexpression de p53 ou un marquage diffus pour la p16 est en faveur d'une tumeur séreuse de haut grade. Les carcinomes mucineux ont souvent une expression de CK7, CK20 et n'expriment ni les récepteurs hormonaux, ni le CA-125 ou le WT1. Les carcinomes à cellules claires n'expriment ni WT1 ni p53 et expriment dans 95% des cas le marqueur HNF1-béta.

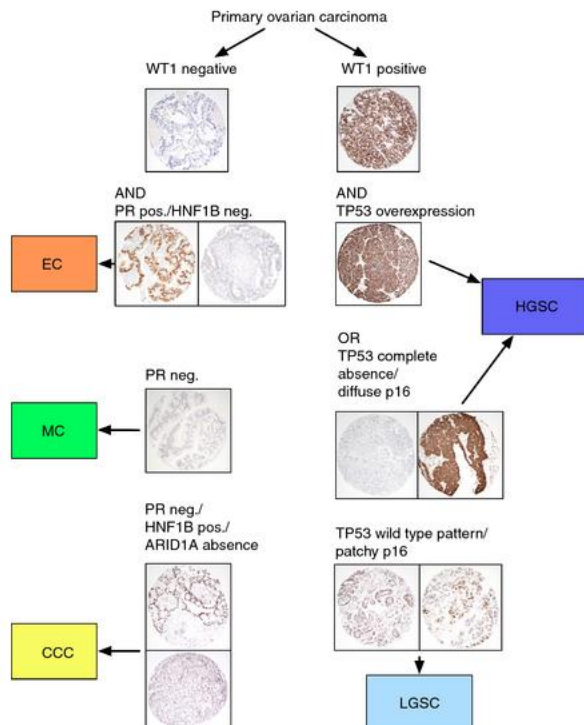


Figure 2 : Algorithme diagnostique utilisant les données de l'immuno-histochimie selon Köbel et al.⁴⁰ HGSC : high grade serous carcinoma; LGSC : low-grade serous carcinoma ; EC : endometrioid carcinoma; MC : mucinous carcinoma ; CCC : clear cell carcinoma

iv. Compte-rendu anatomopathologique

Le compte-rendu anatomopathologique doit contenir la description de tous les éléments nécessaires au clinicien pour établir la classification FIGO et la TNM:

- Atteinte ovarienne unilatérale ou bilatérale
- Tumeur présente ou absente à la surface de l'ovaire
- Taille de la ou des tumeurs
- Tumeur exophytique ou endophytique ou les deux
- Capsule : intacte/rompue
- Emboles vasculaires
- Extension à la trompe, à l'utérus, au tube digestif, à un autre organe...
- Extension péritonéale (préciser la taille du ou des nodules < ou > à 2cm)
- Envahissement ganglionnaire (nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés, localisation des ganglions envahis, taille des métastases)
- Cellules tumorales dans l'ascite et/ou le lavage péritonéal

c. Classification à partir des données de biologie moléculaire

Une classification, ne remplaçant pas la classification histologique, et prenant en compte les données de la biologie moléculaire a été proposée par Kurman et al.^{41 42} et a permis de distinguer deux grands groupes tumoraux (tableau 2).

D'une part les tumeurs de type I englobant les carcinomes séreux et endométrioides de bas grade, les carcinomes mucineux, à cellules claires et les tumeurs de Brenner. Ces tumeurs sont plutôt d'évolution lente avec un index de prolifération faible et ont une réponse modérée aux sels de platine. Elles sont associées à des altérations génétiques particulières (mutations BRAF, KRAS, PTEN, PIK3CA notamment). Ces tumeurs se développeraient à partir de lésions ovariennes préexistantes : les endométriomes pour les carcinomes endométrioides et à cellules claires ; les kystes d'inclusion pour les carcinomes séreux de bas grade et mucineux, kystes se formant à partir de cellules des franges tubaires ayant migré au sein de cortex ovarien⁴².

D'autre part les tumeurs de type II, de pronostic plus péjoratif, et volontiers métastatiques au diagnostic, englobent les carcinomes séreux et endométrioides de haut grade, les carcinomes indifférenciés et les carcinosarcomes. Ces tumeurs auraient une origine tubaire et sont plutôt associées à des mutations concernant les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, notamment BRCA1, BRCA2 et p53. Leur index de prolifération est élevé, les rendant très chimiosensibles mais cette caractéristique engendre également une agressivité accrue et des récives plus fréquentes.

| Caractéristiques | Type I (25%) | Type II (75%) |
|-----------------------|--|---|
| Évolutivité | Indolent Bas grade | Agressif Haut grade |
| Histologie | Origine ovarienne Séreux de bas grade Endométrioïde de bas grade Cellules claires Mucineux | Origine tubaire ? Séreux de haut grade Endométrioïde de haut grade Indifférencié Carcinosarcome |
| Biomoléculaire | KRAS, BRAF, PTEN, PI3K | p53, BRCA 1 et 2 |
| Traitement | Peu sensible aux platines | Sensibles aux platines mais rechutes fréquentes |

Tableau 2. Caractéristiques des tumeurs ovariennes de type 1 et de type 2 selon Kurman et al.^{41 42}

Cette classification est une première étape à la compréhension de l'hétérogénéité des carcinomes ovariens et offre de nouvelles perspectives avec l'utilisation de thérapies ciblées (anti-VEGF, anti-tyrosine-kinase...)⁴³.

Les caractéristiques histo-pathologiques et moléculaires des cinq principaux sous-types de carcinomes ovariens sont représentées dans le tableau 3 ci-dessous.

| Carcinomes ovariens | Séreux de haut grade | Séreux de bas grade | Mucineux | Endométrioïde | À cellules claires |
|------------------------|---|---|---|--|---|
| Fréquence | 70-80 % | < 5 % | 2-4 % | 15 % | 5-10 % |
| Facteurs de risque | BRCA1-2 | ? | ? | Lynch | Lynch |
| Précurseur | STIC | Borderline séreux micropapillaire | Borderline mucineux | Endométriose | Endométriose |
| Grade | Haut grade | Bas grade | Expansif Infiltratif | FIGO I, II, III | Haut grade |
| Anomalies moléculaires | HR defect, BRCA, P53 | BRAF, KRAS | KRAS, HER2 | PTEN, ARD1A | HNF1b, PIK3, ARD1A, MET |
| Morphologie | Papilles Lumières en fentes Solide Noyaux atypiques Mitoses +++ | Micropapilles Papilles inversées Noyaux réguliers < 2-3 mitoses pour 10 CFG | Cellules à gobelets Papillaire complexe Glandes confluentes Glandes infiltrantes | Glandes et cribriformes et zones solides Cellules cylindriques stratifiées Métaplasie malpighienne Métaplasie mucineuse | Tubulo-kystique Papillaire Cellules claires ou éosinophiles Noyaux irréguliers Clous de tapissier Peu de mitoses |
| Immuno-histochimie | PAX8 en général +++ CK7+++ CK20 - ou focalement + | P53 (rares cellules +) WT1+ RE/RP +++ | WT1- CK7 +++ et CK20+ RE/RP - | WT1- RE/RP + | WT1- RE/RP- HNF1b + Napsine A + |

Tableau 3. Caractéristiques histo-pathologiques des cinq principaux sous-types de carcinomes ovariens⁴⁴ selon Prat et al.⁴⁵

4. Histoire naturelle

Bien que la pathogénèse du cancer de l’ovaire ne soit pas bien définie, plusieurs mécanismes ont été évoqués (figure 3).

Au cours des ovulations successives, des lésions à la surface de l’épithélium ovarien surviendraient, engendrant une prolifération des cellules épithéliales avec une majoration du risque de mutation spontanée et d’initiation du processus tumoral. Une autre hypothèse évoque la formation de kystes d’inclusion par invagination de l’épithélium de surface ovarien responsable de l’apparition d’une brèche favorisant le contact des cellules épithéliales avec les cellules sécrétant les hormones stéroïdiennes⁴⁶. Il en découle une prolifération cellulaire accrue sous l’influence de facteurs de croissance, augmentant le risque d’altération de l’ADN. Comme nous l’avons vu précédemment, les tumeurs de type 1 se développeraient à partir de lésions ovariennes préexistantes^{41 42}. Plusieurs études suggèrent une origine tubaire des tumeurs de type 2, qui se développeraient à partir de carcinome tubaire in-situ^{47 48}, soit à partir de cellules tubaires saines ayant migré dans l’ovaire pendant les phases d’ovulation, soit à partir de lésions tubaires préexistantes de carcinome intra-épithélial disséminées secondairement dans l’ovaire. Les tumeurs endométrioïdes et certaines tumeurs à cellules claires se développeraient à partir de cellules endométriales ayant migrées de l’utérus vers l’ovaire de manière rétrograde. Les tumeurs mucineuses auraient pour origine des cellules de la zone de jonction entre l’épithélium tubaire et le revêtement péritonéal.

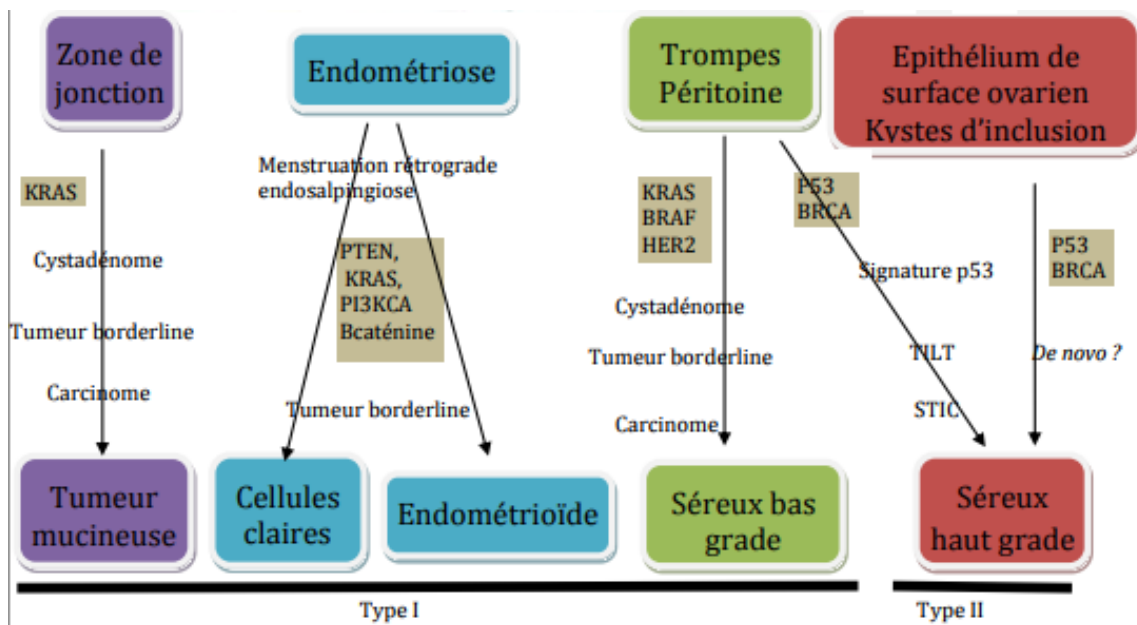


Figure 3. Synthèse de la cancérogénèse ovarienne : de la théorie à la biologie moléculaire. Vaughan et al.⁴⁹

La dissémination des cancers ovariens se fait par deux voies principales⁵⁰ : par infiltration directe des organes adjacents (utérus, recto-sigmoïde, grêle) et par voie péritonéale en suivant la circulation du liquide intrapéritonéal (figure 4) le long des réfections du péritoine^{51 52}. Ces dernières divisent la cavité abdomino-pelvienne de part et d'autre du mésocolon

transverse en un espace sus-mésocolique et en un espace sous-mésocolique. Latéralement, les gouttières pariéto-coliques suivent les colons ascendants et descendants. A droite, ces espaces communiquent avec la coupole diaphragmatique et avec l'arrière cavité des épiploons par le hiatus de Winslow. A gauche, la gouttière pariéto-colique est fermée en haut par le ligament phrénico-colique. L'ensemencement tumoral se fait préférentiellement dans les zones de stagnation du liquide péritonéal (cul-de-sac de Douglas, gouttières pariéto-coliques, espace inter-hépatocystique, ligaments gastro-splénique et phrénico-colique) ; dans les zones de moindre péristaltisme digestif (région antro-pylorique, carrefour iléo-caecal, jonction recto-sigmoïdienne...) et enfin dans les zones de résorption du liquide d'ascite (coupole diaphragmatique droite, grand épiploon). Les implants péritonéaux peuvent être solitaires ou multiples et former de véritables plaques accolées aux viscères.

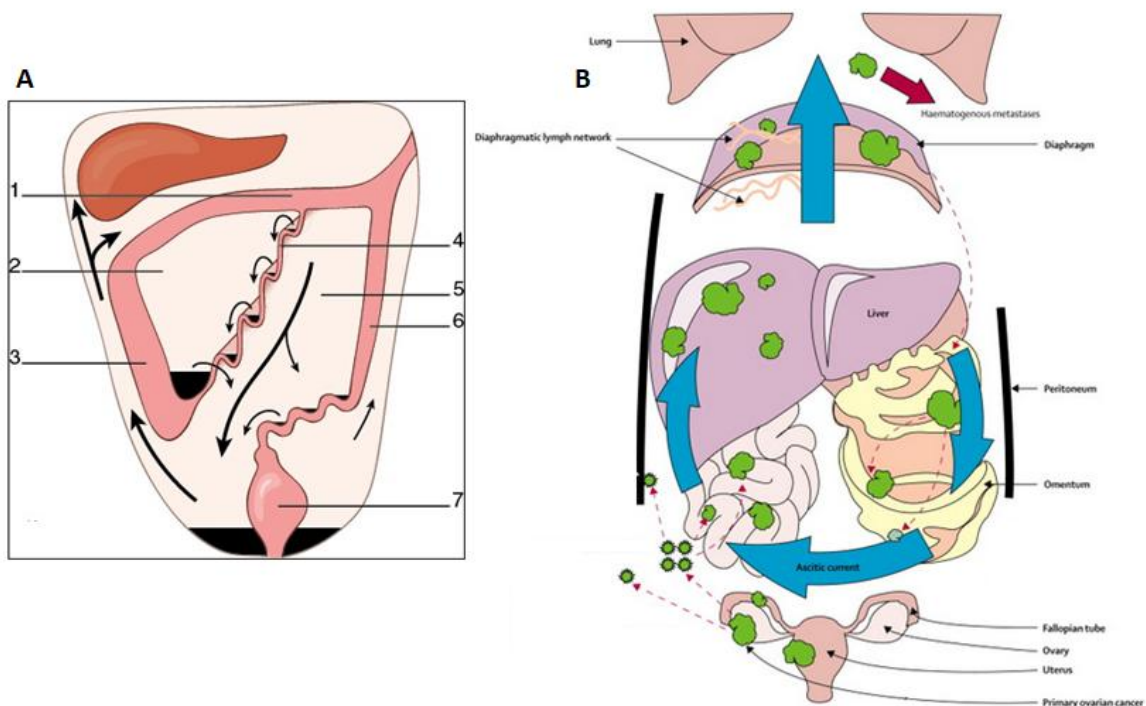


Figure 4. Schéma de la circulation des fluides au sein de la cavité péritonéale selon Woodward et al.⁵⁰ (A) et Tan et al.⁵³ (B). 1. Mésocolon transverse ; 2. Espace infra-colique droit ; 3. Colon ascendant ; 4. Racine du mésentère ; 5. Espace infra-colique gauche ; 6. Colon descendant ; 7. Rectum

Il existe deux autres voies de dissémination tumorale. D'une part, une dissémination ganglionnaire, le drainage lymphatique des ovaires étant ubiquitaire⁵⁴ avec deux voies de drainage principales : une le long du ligament propre de l'ovaire jusqu'au chaînes ganglionnaires ilio-obturatrices, la seconde le long des veines ovariennes jusqu'en lombocœliac. Il existe une troisième voie de drainage, plus accessoire, le long des ligaments ronds jusqu'en inguinal. D'autre part, il existe une dissémination hématogène avec la survenue de localisations secondaires hépatiques et pulmonaires notamment.

5. Mode de découverte

Le cancer de l'ovaire est une maladie longtemps asymptomatique, rendant le diagnostic clinique précoce difficile. A un stade précoce, en l'absence de symptômes, le diagnostic peut être évoqué devant la découverte d'une masse annexielle lors du bilan gynécologique ou dans le cadre d'une échographie pelvienne. A un stade plus avancé, les symptômes sont variés et aspécifiques et doivent alerter s'ils persistent pendant plusieurs semaines. Ces symptômes peuvent être des douleurs abdomino-pelviennes, un inconfort digestif, un météorisme abdominal, des métrorragies, des troubles digestifs, une augmentation progressive du volume abdominal (ascite), des signes de compression abdomino-pelvienne (troubles du transit, sub-occlusion, impériosités, pollakiurie, œdème), une altération de l'état général, une dyspnée en lien avec un épanchement pleural... Cependant, une prise en charge précoce de symptômes aspécifiques permet de diagnostiquer la maladie dans certains cas par la réalisation d'examen complémentaires, optimisant les chances de résection chirurgicale complète⁵⁵. Le dépistage du cancer de l'ovaire a été envisagé mais a été abandonné faute de moyens suffisamment sensibles et spécifiques (CA-125 peu sensible et spécifique⁵⁶ et étant augmenté chez seulement 50% des stades localisés des cancers de l'ovaire⁵⁷, échographie peu sensible). Le seul dépistage recommandé est l'examen clinique pelvien annuel dans la population à haut risque des patientes mutées BRCA³¹.

6. Prise en charge

a. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique consiste en une estimation médico-chirurgicale de l'opérabilité, un dosage des marqueurs tumoraux et un bilan d'extension par imagerie. La recherche de critères de non-résécabilité chirurgicale est déterminante dans le choix de la stratégie thérapeutique ultérieure. La chirurgie à visée de cytoréduction tumorale maximale est à privilégier mais dans certaines situations, une chimiothérapie néo-adjuvante avec une chirurgie d'intervalle est préférable⁵⁸. En effet, la taille des lésions résiduelles après la chirurgie de réduction maximale est un facteur pronostique majeur^{59 60 61}.

i. Bilan clinique

Le plus souvent lors des stades localisés, les patientes sont totalement asymptomatiques, les symptômes n'apparaissant que lorsque la maladie est évoluée. L'interrogatoire s'attachera surtout à rechercher des facteurs de risque génétiques tels que des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein, de l'ovaire, de l'endomètre ou de cancer digestif. L'examen clinique doit comprendre une évaluation de l'état général de la patiente (performans status, indice de Karnofsky, évaluation oncogériatrique le cas échéant après réalisation d'un test de screening de type G8), un examen abdominal et gynécologique incluant notamment les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires. Lors du toucher vaginal, il est possible de percevoir une masse annexielle dont il faut préciser le caractère fixé ou non à la

paroi pelvienne latérale et son indépendance ou non par rapport à l'utérus. L'examen clinique recherche également la présence d'une ascite, d'un épanchement pleural et d'adénopathies (notamment sus claviculaires).

ii. Bilan biologique

Le dosage initial du marqueur tumoral CA-125 est recommandé (un taux de 30-35 UI/mL est retenu comme limite supérieure de la normale)⁵⁶. Le dosage des marqueurs ACE et CA19-9 ne sont réalisés qu'en cas de suspicion clinique ou radiologique de tumeur mucineuse ou pour orienter le diagnostic différentiel vers une tumeur digestive. Cependant, le dosage du CA-125 permet la détection de stades précoces de façon limitée puisque ce marqueur est augmenté uniquement dans environ 50% des stades I alors qu'il l'est dans près de 85% des stades avancés. Il ne s'agit pas d'un marqueur spécifique car il peut être augmenté dans d'autres tumeurs (sein, endomètre, poumons, colon, pancréas) ou en cas de pathologies bénignes (endométriose, kystes ovariens, maladie inflammatoire pelvienne...).

Un bilan biologique standard (NFS, hémostase, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, bilan pré-transfusionnel, bilan nutritionnel) est par ailleurs utile dans un cadre pré-thérapeutique (chirurgie ou chimiothérapie).

iii. Bilan génétique

Selon les recommandations de St Paul de Vence de 2016⁶², la recherche d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA doit être proposée à toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux ou endométrioïde de haut grade, indifférencié, carcinosarcome ou à cellules claires indépendamment de l'âge ou l'histoire familiale. Pour les autres types histologiques (notamment séreux de bas grade), cette recherche s'effectue uniquement s'il existe un contexte familial évocateur d'une prédisposition héréditaire.

iv. Bilan d'imagerie

- **Caractérisation d'une masse annexielle**

- Echographie abdomino-pelvienne et endo-vaginale

L'échographie abdomino-pelvienne est l'examen de première intention pour la caractérisation des masses annexielles du fait de son accessibilité, de son faible coût et de son caractère non irradiant. Elle doit comporter un temps sus-pubien, un temps endovaginal et une étude Doppler^{63 64}. Certains critères sont évocateurs de malignité : une masse hétérogène, la présence de cloisons épaisses, de végétations, d'une composante solide, d'un épanchement intrapéritonéal. La valeur diagnostique de ces critères est très variable dans la littérature avec des sensibilités et des spécificités allant de 70 à 86% et 59 à 89% respectivement, avec des variations en fonction de l'expérience du radiologue⁶⁵. Différentes approches ont été mises en place afin d'optimiser le diagnostic pré-chirurgical des tumeurs

annexielles par la création de modèles d'analyse (scores, modèles mathématiques....) mais ces derniers sont en pratique peu utilisés en raison de leur complexité d'utilisation. A l'issue de cet examen, soit le diagnostic de malignité est certain, et l'on effectue le bilan d'extension, soit le diagnostic ne peut être affirmé et on réalise une IRM pelvienne pour mieux caractériser la masse.

- IRM abdomino-pelvienne

L'IRM est recommandée en seconde intention dans la caractérisation des lésions ovariennes restant indéterminées après l'échographie (5 à 25%)^{63 66 67 68} et est l'examen offrant les meilleurs performances diagnostiques. Le but est bien évidemment de différencier une lésion maligne d'une lésion bénigne, les prises en charge étant radicalement différentes. Les critères de malignité retenus prennent en compte la taille (supérieure à 4cm), la morphologie (masse solide et/ou kystique, la présence de nécrose, de cloisons >3mm, de papilles), la vascularisation et d'autres critères tels que la présence d'ascite, d'adénopathie, de carcinose péritonéale ou d'invasion d'organes^{69 70}. L'IRM offre de bonnes performances diagnostiques (>90%)⁷¹ et permet de mieux préciser l'envahissement local de la tumeur en précisant ses rapports avec les paramètres et les organes de voisinage⁷². La réalisation de l'examen doit comprendre de manière systématique des séquences pondérées en T1 et en T2 afin de déterminer la nature et les signaux de la masse annexielle⁶⁸ (imagerie morphologique). L'IRM est également une imagerie fonctionnelle. L'étude des différents signaux tissulaires sur les séquences de diffusion apporte des informations complémentaires concernant la micro-architecture tumorale et la densité cellulaire. Ces séquences reposent sur les propriétés de diffusion des molécules d'eau au sein d'un volume tissulaire. Le coefficient de diffusion (ADC) est corrélé à la proportion d'eau extracellulaire libre et est abaissé dans le tissu tumoral. Plusieurs études^{73 74} suggèrent que l'analyse qualitative et quantitative de la diffusion permettrait de différencier les lésions bénignes et malignes avec cependant une forte influence de la région d'intérêt choisie sur les valeurs seuils⁷⁵. La séquence de diffusion seule dans la différenciation bénin/malin est limitée du fait du chevauchement des valeurs mais elle peut permettre d'éliminer une cause maligne en l'absence d'hypersignal d'une masse solide^{76 77 78}. L'IRM permet également de réaliser une étude de la perfusion et de la vascularisation tumorale reposant sur l'analyse du rehaussement du signal après injection. L'analyse dynamique semi-quantitative de la prise de contraste est très importante dans la caractérisation tumorale^{79 80} car elle permet d'obtenir trois courbes différentes (type 1 : prise de contraste progressive, type 2 : prise de contraste précoce suivie d'un plateau, type 3 : prise de contraste rapide et intense puis wash out) corrélées avec la nature des lésions (bénignes, borderline, malignes)^{81 82}. L'adjonction de séquences de diffusion et de séquences dynamiques après injection de produit de contraste permet d'améliorer la caractérisation des masses ovariennes^{76 79 83}. Un score de prédiction peut être utilisé en IRM : MRI ADNEX^{82 84} allant de 1 (pas de masse) à 5 (masse maligne probable) avec une bonne reproductibilité inter-observateur.

- **Bilan d'extension**

La tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM TAP) est l'examen de choix dans le cadre du bilan d'extension à la recherche de localisations secondaires notamment péritonéales et ganglionnaires et de critères de non-résécabilité chirurgicale. Plusieurs études ont montré que la TDM pouvait être prédictive d'une cytoréduction chirurgicale incomplète dans les stades avancés^{85 86 87}, par la définition de certains critères ou de scores associés ou non à des paramètres biologiques (CA-125) ou cliniques. Actuellement, une infiltration diffusion grêlique, qui nécessiterait notamment des résections majeures, une infiltration hilaire hépatique, mésentérique ou cœliaque majeure, des métastases hépatiques multiples ou des lésions à distance non résécables^{67 88 89 90 91} contre-indiquent la chirurgie initiale. Cependant, il existe un manque de reproductibilité inter-observateurs de la mesure de ces différents critères^{92 93}. La recherche et l'analyse de ces critères doivent être effectuées idéalement par des opérateurs entraînés et dans un cadre multidisciplinaire en RCP lors du choix thérapeutique. Le scanner présente une faible sensibilité dans la détection de l'envahissement péritonéal comparativement aux données chirurgicales ou anatomopathologiques^{69 94}. Ses performances diagnostiques dépendent des régions étudiées (elles sont faibles au niveau du pelvis ou du tube digestif) et de l'expertise du radiologue. En TDM, les lésions de carcinose peuvent être hypodenses et simuler une zone liquidienne, être de densité superposable à la densité musculaire et se rehausser après injection de produit de contraste. Plus rarement, elles peuvent être d'emblée calcifiées, surtout dans les tumeurs de bas grade, ou le devenir après chimiothérapie^{95 96}. Les lésions peuvent refouler le parenchyme hépatique ou splénique (phénomène de scalloping). L'infiltration des feuilletts péritonéaux est parfois à peine visible, sous la forme d'épaississements irréguliers. De même, l'infiltration de l'épiploon peut être difficile à distinguer des anses grêles. La sensibilité du scanner pour la détection des lésions de carcinose dépend essentiellement de la taille et de la localisation des lésions^{97 98}; la sensibilité ne dépasse pas 50% pour les lésions infra-centimétriques et les miliaires^{72 99}. Pour les lésions supra-centimétriques, la sensibilité atteint 85 à 93% et la spécificité 91 à 96%⁷². Concernant l'atteinte ganglionnaire, le scanner est relativement peu performant⁷²; en prenant pour seuil une valeur de 10mm sur le petit axe, la sensibilité est aux alentours de 40% et la spécificité de 85-90%⁹⁷. La TDM TAP permet d'identifier des lésions cibles et non cibles qui seront suivies sous traitement afin d'évaluer la réponse thérapeutique sous chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante selon les critères RECIST 1.1¹⁰⁰. Cet examen permet donc de réaliser un bilan d'extension complet sus et sous-diaphragmatique de manière rapide et est actuellement l'examen de référence.

Cependant du fait de limites de la TDM TAP dans l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire et péritonéale, l'IRM a été étudiée dans ces situations mais n'est actuellement pas en standard en pratique clinique courante. Au niveau local, l'invasion tumorale des organes de voisinage (utérus, sigmoïde, vessie et rectum) et la délimitation tumorale sont mieux appréciées par l'IRM du fait de son excellente résolution en contraste. La réalisation du bilan d'extension

péritonéal est un défi technique en IRM, notamment dans l'obtention des séquences de diffusion. En effet, il existe de nombreux artéfacts liés aux mouvements physiologiques (respiration, péristaltisme digestif) ou à la susceptibilité magnétique pouvant être à l'origine de faux négatifs. Certains organes présentent une restriction de diffusion physiologique tels que la rate, les surrénales ou encore les ganglions. Les séquences de diffusion doivent impérativement être réalisées et analysées en complément des séquences morphologiques afin d'éviter les faux positifs. Les séquences de diffusion, par leur fort contraste lésionnel, permettent une meilleure détection des implants péritonéaux en supprimant le signal de l'ascite, du liquide digestif et de la graisse. Leur utilisation est particulièrement utile dans l'étude de certains sites anatomiques difficilement analysables en TDM TAP: couple diaphragmatique droite, anses digestives, pelvis. Les implants péritonéaux se caractérisent également par une restriction de l'ADC. La détection de la carcinose péritonéale dépend, comme pour les autres modalités d'imagerie, essentiellement de la taille des lésions, de leur localisation, de la présence ou non d'ascite. Dans une étude¹⁰¹ comparant l'IRM et la TDM TAP en préopératoire dans la détection de la carcinose péritonéale en utilisant le score PCI (Peritoneal Cancer Index), l'IRM a une sensibilité de 95% et une spécificité de 70% contre 55% et 86% pour la TDM TAP. Des faux négatifs sont rapportés concernant les petites lésions. L'utilisation de séquences de diffusion se révèle être supérieure à la TDM TAP dans la détection des lésions de carcinose notamment au niveau de l'omentum, en péri-hépatique, dans l'espace de Morisson et en sous-diaphragmatique droit¹⁰². Concernant le *staging* ganglionnaire sous-diaphragmatique, l'IRM est plus sensible que la TDM⁹⁷. Un bilan d'extension par IRM de diffusion corps entier est possible¹⁰³ avec une plus grande exactitude de l'IRM concernant le *staging* péritonéal (91% contre 75% pour la TDM et 71% pour la TEP/TDM ¹⁸F-FDG) et ganglionnaire (similaire entre l'IRM et la TEP/TDM ¹⁸F-FDG à 87%, largement supérieur à la TDM 71%). Les mêmes auteurs ont récemment publié une autre étude¹⁰⁴ montrant que l'IRM de diffusion corps entier est supérieure à la TDM TAP dans le *staging* tumoral et la prédiction d'une chirurgie de cytoréduction incomplète.

b. Traitement initial

Aussi imparfaits soient-ils, les examens d'imagerie représentent un outil précieux pour orienter la prise en charge dans la recherche de critères de non-résécabilité et dans la planification chirurgicale par la cartographie des lésions qu'ils permettent d'établir. Cependant, ils ne se substituent pas à une exploration chirurgicale pour l'évaluation de la résécabilité. Une fois le diagnostic établi et la réalisation du bilan d'extension, la prise en charge thérapeutique est définie lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), en accord avec la patiente. Les indications sont établies en fonction de plusieurs paramètres dont l'état général de la patiente, l'histologie et le stade de la maladie. Le traitement de référence du cancer épithélial de l'ovaire repose sur la chirurgie à visée diagnostique, pronostique et thérapeutique, associée dans la majorité des cas à une chimiothérapie à base de sels de platine^{105 106 107} qui doivent être réalisés dans un centre spécialisé. La prise en charge est aujourd'hui bien codifiée en France (INCa) et en Europe (recommandations de

l'European Society of Medical Oncology ESMO² et de l'European Society of Gynaecological Oncology ESGO¹⁰⁸).

i. Prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale doit être effectuée dans un centre expert après obtention d'une certitude diagnostique anatomopathologique (biopsies lors de la laparotomie ou cœlioscopie exploratrice). La chirurgie permet de confirmer le diagnostic par l'examen anatomopathologique, de réaliser le bilan d'extension, de classer la tumeur selon la classification FIGO et d'effectuer une chirurgie de cytoréduction tumorale maximale. La place de la chirurgie est majeure puisque les meilleures chances de survie prolongée correspondent aux patientes ayant pu bénéficier d'une chirurgie initiale complète, avec un résidu tumoral macroscopique nul^{59 60 61}. Ce paramètre est le facteur pronostique le plus important, supérieur au stade FIGO¹⁰⁹.

• Exploration de la cavité péritonéale

La première étape repose le plus souvent sur la réalisation d'une cœlioscopie permettant l'évaluation de la résécabilité initiale^{110 111} en précisant l'étendue de la carcinose péritonéale. Elle permet ainsi d'éviter des laparotomies blanches si les lésions ne sont pas résécables en totalité. Ce geste comporte néanmoins des limitations anatomiques (hile splénique, pancréas, estomac, arrière cavité des épiploons...). Après une cytologie péritonéale systématique, une biopsie tumorale ou une annexectomie sont pratiquées pour confirmer le diagnostic. L'exploration abdomino-pelvienne doit ensuite être complète et minutieuse (cytologie péritonéale, biopsies multiples : cul-de-sac de Douglas, gouttières pariéto-coliques, coupes diaphragmatiques, épiploon, mésentère...). Si une chirurgie de cytoréduction complète paraît possible elle est effectuée ; dans le cas contraire elle pourra être réalisée après chimiothérapie néo-adjuvante. En cas de suspicion de contamination pariétale lors de l'intervention diagnostique initiale, une résection des orifices de trocart est recommandée en fin d'intervention. Plusieurs scores, prédictifs de la possibilité d'obtenir un résidu tumoral nul, sont utilisés afin de fournir des critères objectifs à la décision de résection :

- Le score de Fagotti (validé en cœlioscopie) (figure 5) prend en compte 7 paramètres : atteinte de l'épiploon, des coupes diaphragmatiques, présence d'une carcinose péritonéale étendue non résécable ou d'une miliaire carcinomateuse, présence d'une rétraction mésentérique, d'une infiltration intestinale, de l'estomac et présence de métastases hépatiques. Chaque item est coté de 0 ou 2 et lorsque le score est supérieur ou égal à 8 la probabilité d'obtenir une résection optimale est très faible¹¹². Le score de Fagotti modifié (figure 5) prend en compte 4 critères (atteinte des coupes diaphragmatiques, présence d'une rétraction mésentérique, d'une infiltration de l'estomac et présence de métastases hépatiques)¹¹³. En cas de score inférieur à 4, 78% des patientes peuvent bénéficier d'une cytoréduction complète.

| Score | Fagotti | | Fagotti modifié | |
|---|---------|---------|-----------------|---------|
| | Absent | Présent | Absent | Présent |
| Site tumoral | | | | |
| Carcinose péritonéale Localisations péritonéales confluentes non résécables ou miliare carcinomateuse | 0 | 2 | - | - |
| Carcinose diaphragmatique Infiltration péritonéale étendue ou nodules confluentes | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Rétraction mésentérique Nodules visibles ou atteinte supposée de la racine du mésentère en cas de péristaltisme diminué | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Gâteau épiploïque Infiltration massive de l'épiploon au contact de la grande courbure gastrique | 0 | 2 | - | - |
| Infiltration intestinale Miliaire carcinomateuse digestive ou résection intestinale | 0 | 2 | - | - |
| Infiltration de l'estomac Toute localisation tumorale à la surface de l'estomac | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Métastases hépatiques Toute localisation tumorale à la surface du foie | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Les scores de Fagotti et de Fagotti modifié varient de 0 à 14 et 0 à 8 respectivement | | | | |

Figure 5. Scores de Fagotti et Fagotti modifiés

- le score PCI (Peritoneal Cancer Index) de Sugarbaker (plutôt validé en laparotomie exploratrice) (figure 6), d'abord utilisé dans les cancers digestifs, a ensuite été appliqué aux cancers de l'ovaire¹¹⁴. La cavité abdominale est divisée en neuf quadrants et l'intestin en 4 segments et chacune de ces 13 régions est notée en fonction de la taille de l'implant tumoral ayant le plus grand diamètre (0 si tumeur absente, 1 si < 0,5 cm, 2 entre 0,5 et 5, 3 si >5cm ou confluence). Il varie de 0 à 39. Dans une étude de Di Giorgio et al.¹¹⁵, si le PCI est inférieur à 15, la chirurgie est complète dans tous les cas et s'il est supérieur à 15 la chirurgie est complète uniquement chez 76% des patientes.

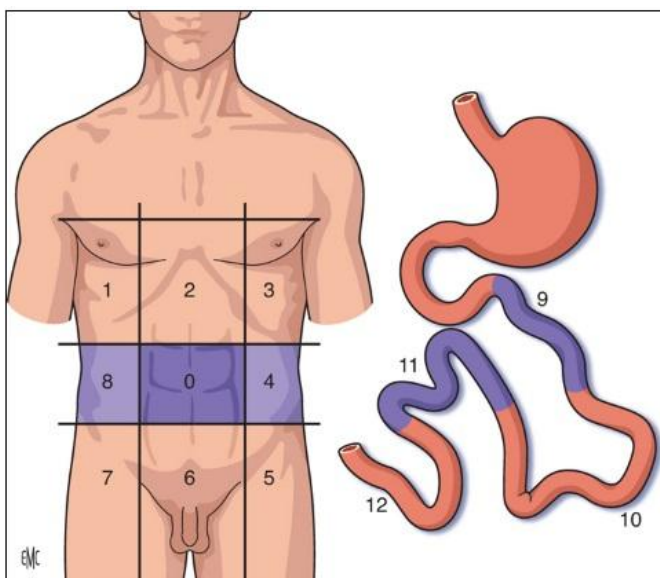


Figure 6. Score de Sugarbaker. 0 : région centrale, 1 : Hypochondre droit, 2 : Épigastre, 3 : Hypochondre gauche, 4 : Flanc gauche, 5 : Fosse iliaque gauche, 6 : Pelvis, 7 : Fosse iliaque droite, 8 : Flanc droit, 9 : Jéjunum proximal, 10 : Jéjunum distal, 11 : Iléum proximal, 12 : Iléum distal

- le score D'Eisenkop¹¹⁶ divise la cavité cinq quadrants (central, supérieur droit et gauche, pelvis et rétropéritoine) avec des valeurs allant de 0 à 3 en fonction de l'envahissement tumoral.

Chéreau et al.¹¹⁷ confirment l'intérêt de ces scores afin de prédire la résecabilité chirurgicale des lésions tumorales, notamment pour les scores de Fagotti modifié et le PCI, qui associés à la classification FIGO, permettent une évaluation plus précise de la maladie. La rédaction du compte-rendu opératoire doit comprendre un descriptif exhaustif des lésions observées et réséquées avec si possible l'utilisation d'un de ces scores.

Il existe également un score évaluant le résidu tumoral : le CC (completeness of cytoreduction)-score (figure 7). Le CC score classe le résidu tumoral en 4 stades selon la taille du résidu tumoral le plus volumineux en fin d'intervention (0 : pas de résidu ; 1 : résidu de moins de 5mm ; 2 : résidu de 5mm à 50mm ; 3 : résidu de plus de 5cm ou lésions confluentes). Ce score est un facteur pronostique indépendant¹¹⁸. Le compte-rendu opératoire doit stipuler le caractère macroscopiquement complet ou non de la résection et doit préciser la taille et la localisation du reliquat tumoral le plus volumineux.

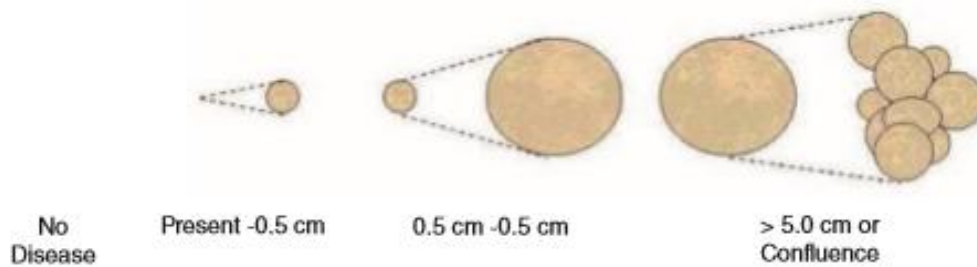


Figure 7. Score du Completeness of Cytoreductive Surgery¹¹⁹

- **Traitement chirurgical**

Il existe des critères structurels, organisationnels et d'efficience de la qualité de la prise en charge chirurgicale du cancer de l'ovaire¹²⁰. En termes de résultats, le taux de chirurgie complète doit être supérieur ou égal à 50% (optimal si supérieur ou égal à 65%). Les indicateurs structurels cibles sont associés à une amélioration des résultats de la prise en charge : équipe composée d'au moins deux chirurgiens, réalisation d'au moins 20 chirurgies d'exérèse par établissement par an et 10 par chirurgien par an. La réalisation du traitement chirurgical par un praticien expérimenté accroît les chances d'obtenir une réduction complète tout en limitant le risque de complication^{121 122}. Une coopération formalisée avec les oncologues médicaux et une participation de l'établissement aux essais cliniques est également requise. La chirurgie se déroule par laparotomie médiane avec un compte-rendu opératoire détaillé (description de la carcinose et du reliquat suivant les scores énumérés ci-dessus) et doit être complète.

- Stades limités (FIGO I-IIA)

Le but de la chirurgie est de réséquer la tumeur et d'effectuer le meilleur *staging* possible, apportant ainsi des informations pronostiques majeures et définissant le recours à une chimiothérapie adjuvante. La voie d'abord par laparotomie doit être privilégiée. La chirurgie standard comporte une annexectomie bilatérale et une hystérectomie totale. Il est recommandé d'effectuer une cytologie péritonéale, des biopsies péritonéales multifocales incluant une biopsie des deux coupes diaphragmatiques, une omentectomie infracolique, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique infra-rénale bilatérale et une appendicectomie dans les formes mucineuses. Si la stadification n'est pas réalisée dans un premier temps, il est recommandé de la réaliser dans un second temps car une stadification complète améliore significativement la survie globale et la survie sans récurrence. La chirurgie conservatrice se discute en RCP au cas par cas, notamment pour les patientes jeunes avec souhait de grossesse.

- Stades avancés (FIGO IIB-IV)

Dans les stades avancés, le but est là encore d'obtenir une cytoréduction macroscopique complète, ce paramètre étant associé à une meilleure survie globale et survie sans progression^{109 123 124}. Une cytoréduction optimale est définie comme l'absence de résidu tumoral macroscopique visible. Plusieurs études ont mis en évidence une amélioration de la survie en cas de chirurgie complète : dans la méta analyse de Elattar et al.¹²⁵, le risque de décès est multiplié par trois en cas de résidu tumoral supérieur à 1cm et par deux s'il est inférieur à 1cm. Dans une cohorte reprenant 3126 patientes de trois essais randomisés, avec trois groupes d'importance équivalente, la survie globale médiane est de 99 mois pour le groupe sans reliquat macroscopique, de 36,2 mois en cas de reliquat inférieur à 1cm et de 29,6 mois si le résidu tumoral est supérieur à 1cm¹⁰⁹. Un impact sur la survie sans progression est également retrouvé comme le montre la figure 8.

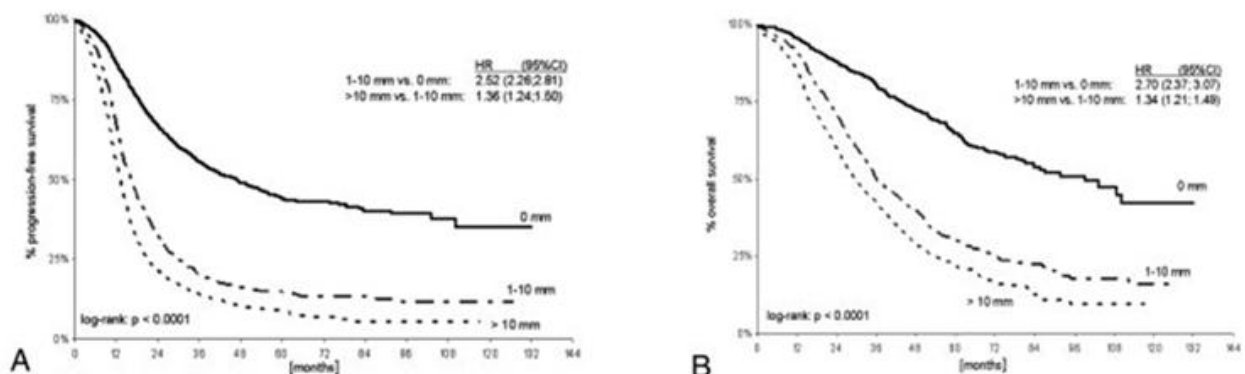


Figure 8. Survie globale et survie sans progression en fonction de la taille du reliquat tumoral (A : survie sans progression, B : survie globale)¹⁰⁹

Dans une méta-analyse⁵⁹ de 81 cohortes (6885 stades FIGO III-IV), chaque augmentation de 10% du taux de chirurgie complète améliore d'au moins 5,5% la survie. Là encore, la

première étape est la réalisation d'une coelioscopie diagnostique et d'évaluation de la résécabilité. En cas de chirurgie possible, la stadification et l'exérèse complète sont réalisées par laparotomie. La chirurgie comporte une cytologie péritonéale, une annexectomie bilatérale avec exérèse complète des pédicules lombo-ovariens, une hystérectomie totale avec fermeture vaginale, une omentectomie complète infragastrique et une appendicectomie. Des exérèses complémentaires peuvent être effectuées en vue d'obtenir un résidu tumoral nul, notamment des résections digestives, une splénectomie, une péritonectomie des coupes diaphragmatiques... Concernant le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique, les résultats préliminaires de l'étude LION¹²⁶ montrent que le curage systématique en l'absence d'adénopathie suspecte clinique ou sur l'imagerie pré-thérapeutique chez les patientes en résection chirurgicale complète n'apporte pas de bénéfice sur la survie globale ou sur la survie sans progression. Bien évidemment, l'exérèse de ganglions macroscopiquement atteints doit être faite dans un objectif de cytoréduction complète¹²⁷.

La présence de métastases à distance non résécables, une infiltration majeure de la racine du mésentère, des anses grêles, de l'estomac, du duodénum, de la tête ou du corps du pancréas, un envahissement du tronc cœliaque, des artères hépatique et gastrique rendent impossible ou déraisonnable une chirurgie optimale¹⁰⁸. Afin d'améliorer les taux de chirurgie complète et de limiter la morbi-mortalité opératoire, une chimiothérapie néo-adjuvante est réalisée avec toujours pour objectif l'obtention d'une réduction tumorale complète lors de la chirurgie d'intervalle. Le moment idéal de la prise en charge chirurgicale d'intervalle est évalué dans le cadre de RCP après au minimum trois cures et la chirurgie peut être réalisée plus tardivement en fonction de la réponse (jusqu'à six cures de chimiothérapie néo-adjuvante). En cas de progression sous chimiothérapie néo-adjuvante, la patiente ne doit pas être opérée.

Une coelioscopie après traitement initial (chirurgie et chimiothérapie) afin d'évaluer la maladie résiduelle péritonéale est obsolète et ne doit pas être effectuée puisque que son impact sur la survie n'a pas été démontré.

ii. Traitements médicaux

• Chimiothérapie adjuvante

Après chirurgie de réduction tumorale, le traitement comprend majoritairement l'administration d'une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine dont l'indication repose sur plusieurs critères incluant le stade tumoral, le grade histo-pronostique, le type histologique et le résidu macroscopique éventuel.

Pour les stades localisés (FIGO I à IIA), en dehors des tumeurs de stade IA/IB, de bas grade (séreux de bas grade et endométrioïde de grade 1) avec stadification complète, une chimiothérapie doit être proposée lorsqu'il existe des facteurs pronostiques péjoratifs :

carcinome séreux de haut grade et carcinome endométrioïde de grade 2 et 3 quelque soit le stade; stades IC et IIA ; cellules claires quel que soit le grade. La durée du traitement optimal reste débattue (3 ou 6 cycles de chimiothérapie). Dans tous les autres cas, le traitement, hors essai clinique, comporte 6 cycles de chimiothérapie par paclitaxel (175mg/m²/3h) associé à du carboplatine AUC 5 ou 6 toutes les 3 semaines^{2 128 129 130}. Le cisplatine étant plus néphrotoxique et neurotoxique est moins employé et une étude de phase III a démontré la non-infériorité du carboplatine dans le traitement adjuvant du cancer de l'ovaire avec moins d'effets secondaires, en particulier séquellaires¹³⁰. Concernant le rythme d'administration, l'étude de Katsumata et al.¹³¹ rapporte un intérêt à fractionner les doses de paclitaxel (schéma dose-dense avec une administration par semaine au lieu d'une administration toutes les 3 semaines) avec une amélioration significative de la survie sans récurrence à trois ans dans le bras dose-dense au détriment d'effets secondaires plus fréquents. Mais les études sont contradictoires, l'étude GOG-0262 ne retrouvait par exemple pas de différence significative de survie sans progression¹³² de même que l'étude MITO7¹³³. L'essai ICON 8 présenté à l'ESMO 2017 n'ayant pas permis de démontrer une supériorité du schéma paclitaxel hebdomadaire, le standard reste donc l'administration de paclitaxel toutes les 3 semaines. Pour les patientes allergiques ou ne tolérant pas le paclitaxel, les associations docetaxel-carboplatine ou doxorubicine pégylée-carboplatine peuvent être des alternatives avec une efficacité similaire^{134 135}.

- **Chimiothérapie néo-adjuvante**

Si la chirurgie initiale ne permet pas une réduction complète du volume tumoral sans risque chirurgical inacceptable ou sans séquelle excessive, une chimiothérapie néo-adjuvante peut être effectuée. Cette dernière ne se discute qu'à partir du stade FIGO IIIC, non opérable d'emblée. Une chirurgie d'intervalles après trois ou quatre cycles de chimiothérapie sera réalisée si possible afin de limiter les phénomènes de fibrose chimio-induits¹³⁶ rendant le geste chirurgical plus compliqué. La cytoréduction peut être envisagée à 6 cures si elle reste infaisable à 3-4 cures. Les molécules et doses utilisées sont similaires à la chimiothérapie adjuvante. Après la chirurgie d'intervalles, une chimiothérapie adjuvante est également administrée avec un nombre de cures variable suivant le nombre de cures reçues en néo-adjuvant (jusqu'à 6 à 9 cures au total). Deux essais ont montré une non-infériorité de la chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chirurgie d'intervalles versus la chirurgie initiale dans les cancers avancés de stade IIIC et IV, que ce soit en termes de survie globale ou de survie sans progression, avec une morbi-mortalité chirurgicale moindre^{123 137} (figure 9). Le protocole international TRUST en cours permettra d'apporter des réponses supplémentaires en proposant dans les centres experts une randomisation chirurgie première versus chimiothérapie néo-adjuvante puis chirurgie d'intervalles chez les patientes de stade IIIB-IV avec comme critère de jugement principal la survie globale.

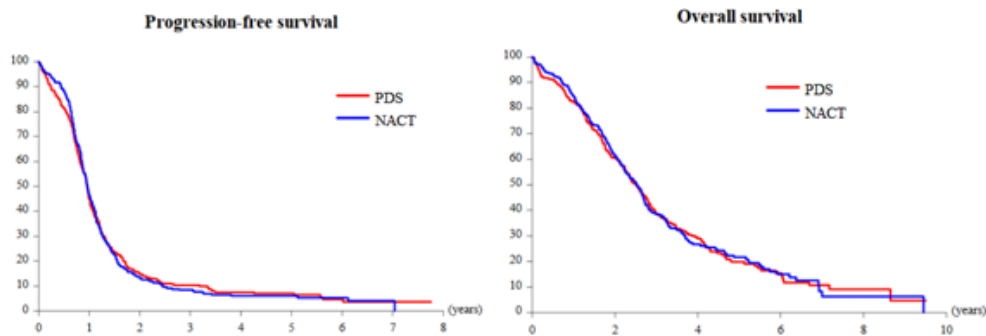


Figure 9. Survies médianes sans progression (12 mois) et globale (30 mois) similaires dans les deux groupes de patientes : chirurgie d'intervalle après 3 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante (groupe NACT) ou chirurgie initiale (groupe PDS)¹²³

- **Chimiothérapie intra-péritonéale**

La cavité péritonéale étant un lieu de diffusion et souvent de récurrence des cancers ovariens, plusieurs équipes ont proposé l'utilisation de la chimiothérapie par voie intra-péritonéale, après cytoréduction chirurgicale complète, permettant ainsi d'utiliser des drogues à fortes concentrations dans le péritoine en diminuant les toxicités systémiques¹³⁸. Cette technique n'est pour l'instant pas implantée dans la pratique clinique courante du fait de sa toxicité, des difficultés d'organisation et doit être réalisée par des équipes entraînées, dans des centres experts et dans le cadre d'essais cliniques. L'état de littérature ne permet pas d'affirmer que l'ajout de la chimiothérapie intra-péritonéale à la chirurgie améliore la survie des patientes lors de la prise en charge initiale ou lors de la récurrence^{44 119}.

- **Thérapies ciblées**

L'angiogénèse joue un rôle important dans le développement du cancer de l'ovaire. Son inhibition par blocage du VEGF, principal facteur de croissance angiogénique, est une stratégie importante. Dans deux essais de phase III randomisés^{139 140} (GOG 218 et ICON7), le bevacizumab (anticorps monoclonal) en situation adjuvante et en association avec la chimiothérapie (traitement débuté au premier ou deuxième cycle de chimiothérapie puis poursuivi en traitement d'entretien pendant plusieurs mois) a montré un gain en termes de survie sans progression (15 mois dans l'essai GOG 218 et 12 mois dans l'essai ICON 7). Il n'a pas été retrouvé de gain de survie globale et ce traitement semble surtout profiter aux patientes ayant un résidu tumoral non nul. Ce traitement a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en association avec la chimiothérapie, lorsqu'une chirurgie d'intervalle n'est pas envisagée, dans les stades IIIB à IV à la dose de 15mg/kg toutes les trois semaines pour au plus 15 mois de traitement en l'absence de progression. Il nécessite une surveillance clinique spécifique du fait des risques d'hypertension artérielle, de thrombose, d'hémorragie, de fistule anastomotique et sa prescription doit tenir compte du rapport risque/bénéfice chez ces patientes souvent fragiles. Un délai d'au moins quatre semaines est recommandé après la chirurgie. L'addition de ce médicament est à évaluer au cas par cas en RCP et est recommandée pour les patientes ayant un cancer ovarien de stade avancé de mauvais

pronostic : résidu tumoral macroscopique après chirurgie de cytoréduction initiale pour les stades FIGO IIIB à IV ; stade IIIC-IV jugé définitivement non résécable de façon complète en RCP en présence d'une équipe chirurgicale entraînée. En cas de stades IIIB ou IIIC avec exérèse macroscopiquement complète lors de la chirurgie initiale ou après chirurgie d'intervalle après 3 ou 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante, l'ajout du bevacizumab doit être discuté en RCP. De multiples études sont en cours afin de préciser les modalités d'utilisation de ce traitement.

D'autres thérapies ciblées (inhibiteurs de PARP, immunothérapie, inhibiteurs de tyrosine kinase...) font l'objet d'études protocolaires.

7. Facteurs pronostiques

a. Facteurs pronostiques liés à la patiente

L'âge apparaît comme étant un facteur pronostique indépendant dans les stades précoces et avancés^{141 142 143}. En effet, les patientes plus âgées bénéficient moins fréquemment d'une chirurgie de cytoréduction complète et présentent des effets secondaires plus importants du fait de leurs comorbidités potentielles modulant les indications thérapeutiques^{144 145}. L'état général des patientes (évaluée par des indices) est également un facteur important dans les stades avancés²⁹. Ces arguments confortent la nécessité d'une évaluation onco-gériatrique.

b. Facteurs pronostiques liés à la tumeur

Les stades FIGO et TNM sont en toute logique des facteurs pronostiques retrouvés comme indépendants dans les études^{32 146 147}. La survie à 5 ans, tous stades confondus, est estimée à environ 40-45%¹, allant de 90% pour les stades I à 25% pour les stades IV.

Le type histologique est un facteur pronostique indépendant ; les carcinomes séreux notamment de haut grade et à cellules claires étant de plus mauvais pronostic. Les tumeurs appartenant au type II sont de plus mauvais pronostic¹⁴⁸. Le grade histologique possède également un rôle pronostique^{143 149}. Il est particulièrement important pour les tumeurs de stade I en déterminant l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

c. Facteurs pronostiques liés aux traitements

Comme nous l'avons vu, la qualité de la chirurgie et le volume du reliquat tumoral après chirurgie de cytoréduction maximale sont les facteurs pronostiques les plus importants dans les cancers de l'ovaire de stade avancé, ayant été démontrés dans de multiples études^{59 60 61 109 150 151 152}. L'intervalle libre entre la fin du traitement et la rechute est également un facteur pronostique indépendant et témoigne de la chimiosensibilité de la tumeur. On parle de patiente réfractaire aux sels de platine en cas de progression sous traitement ou dans les 4 semaines après la dernière cure ; platine-résistante en cas de rechute dans les six mois,

platine partiellement sensible en cas de rechute dans les 6 à 12 mois et platine-sensible si la récurrence survient au delà de 12 mois¹⁵³.

d. Facteurs pronostiques biologiques

Le taux de CA-125 initial ainsi que son évolution sous traitement sont retrouvés comme étant des facteurs pronostiques dans plusieurs études^{154 155 156}.

II) TEP ¹⁸F-FDG

La tomographie par émission de positons (TEP) voit le jour dans les années 1950, avec la première machine construite aux Etats-Unis. Les modèles commerciaux ne sont disponibles qu'à partir de 1978. Historiquement utilisée initialement en neurologie avec une acquisition limitée au volume cérébral, l'utilisation de la TEP/TDM en oncologie s'accroît rapidement à la fin des années 90. Le premier modèle hybride TEP/TDM est utilisé en 2000 et les machines TEP/IRM se développent progressivement depuis 2010.

1. Bases physiques

La TEP utilise des isotopes radioactifs émetteurs de positons qui se caractérisent par un excès de charges positives induisant une instabilité de leur noyau. Ils cherchent donc à retourner vers un état stable en se désintégrant par émission d'un positon (β^+) et/ou par capture électronique. Après un court parcours dans le milieu traversé (0,6mm en moyenne), les positons s'annihilent avec un électron produisant ainsi deux photons d'énergie de 511keV émis en coïncidence (figure 10). La détection de ces photons en coïncidence est à l'origine du signal de l'image. Le fluor 18 (¹⁸F) est l'isotope le plus utilisé en médecine nucléaire car sa demi-vie (110 minutes) est adaptée à la pratique clinique permettant une utilisation à distance de son site de production. Il se désintègre majoritairement par émission de positons (à hauteur de 97%).

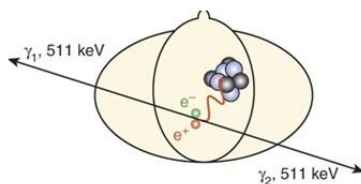


Figure 10. Désintégration du ¹⁸F

Le ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (¹⁸F-FDG) est un analogue du glucose dont un des groupements hydroxyles a été remplacé par du fluor 18. Il pénètre dans les cellules grâce aux transporteurs transmembranaires du glucose (GLUT) et y subit une phosphorylation par une hexokinase le transformant en ¹⁸F-FDG-6-phosphate. Il est alors bloqué dans la cellule et s'y

accumule car il ne peut pas subir l'étape ultérieure du métabolisme de la glycolyse (figure 11).

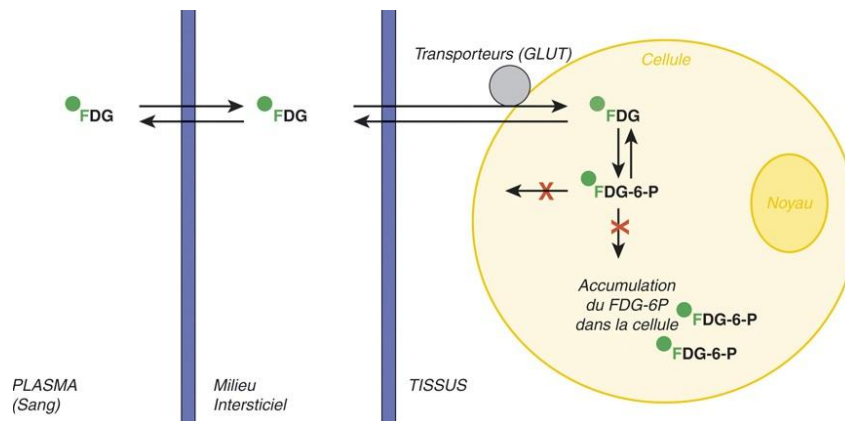


Figure 11. Métabolisme du ^{18}F -FDG. FDG-6-P : fluorodésoxyglucose-6-phosphate

Il est ainsi possible d'établir une cartographie de la répartition et de l'accumulation dans l'organisme du ^{18}F -FDG. Les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales par plusieurs aspects, notamment par leur capacité de prolifération, d'invasion et de dissémination ; par une résistance à la mort cellulaire ; par leur capacité à induire l'angiogénèse grâce aux modifications moléculaires acquises. En 1924, Otto Warburg démontre que le métabolisme glucidique des cellules tumorales diffère des cellules normales. En effet, suite à une reprogrammation de leur métabolisme énergétique, elles augmentent leur consommation de glucose via la voie de la glycolyse au détriment de la voie oxydative (effet Warburg). L'accumulation du ^{18}F -FDG dans la cellule tumorale dépend du transport membranaire du glucose (GLUT), de l'activité enzymatique de l'hexokinase et du taux de phosphorylation^{157 158}. La surexpression des GLUT-1 est observée dans la plupart des cancers¹⁵⁹, mais l'augmentation de la consommation du glucose peut également s'observer lors des pathologies inflammatoires ou infectieuses.

La TEP mesure la distribution tridimensionnelle des lieux d'annihilation des positons en photons de 511keV émis en coïncidence. Les images sont reconstruites en coupes par des algorithmes complexes. La résolution spatiale des caméras actuelles dépend de multiples facteurs et est aujourd'hui de l'ordre de 4-5mm. Les caméras TEP sont couplées avec des tomodensitomètres spiralés multibarettes. Un premier passage du patient dans l'anneau de la TEP/TDM permet d'obtenir les images scannographiques puis immédiatement après, un second passage d'une durée de 10-15 minutes permet l'acquisition des images TEP. L'acquisition TDM rend possible une meilleure localisation anatomique des foyers hyperfixants détectés en TEP, augmentant ainsi la spécificité des anomalies détectées. L'acquisition TDM permet également la réalisation d'une carte d'atténuation des tissus traversés par les photons afin d'effectuer une quantification fiable. Cet examen entraîne une faible irradiation du patient avec une dose efficace de 3-4 mSv après injection en moyenne de 3MBq/kg¹⁶⁰. Il faut y ajouter une dose efficace de 10 à 20 mSv engendrée par la TDM « faible dose » associée.

2. Paramètres semi-quantitatifs

En plus de l'analyse visuelle, l'analyse semi-quantitative est nécessaire dans l'interprétation des examens TEP/TDM notamment dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. L'utilisation de méthodes semi-quantitatives a été favorisée par leur simplicité d'utilisation, notamment en ce qui concerne le SUV (Standardized Uptake Value).

a. SUV

L'activité dans chaque voxel (correspondant à un pixel, plus petit élément constitutif d'une image numérique, en 3D) des images TEP est calculée par l'utilisation d'un index quantitatif appelé SUV (exprimé en g/mL). La formule du SUV est une estimée qui prend en compte l'activité injectée et la masse corporelle du patient :

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

Le SUV est généralement donné sans dimension, en faisant l'hypothèse que la masse volumique du patient est de 1g/mL (masse volumique de l'eau). Si le traceur se distribue de manière homogène dans l'organisme, le SUV est de 1. L'utilisation du SUV permet de « normaliser » les images et de les rendre comparables d'un examen à l'autre puisque la valeur attendue est toujours de 1 quelle que soit l'activité injectée et la corpulence du sujet.

Il existe différents SUVs (figure 12) ayant chacun leurs avantages et inconvénients, les plus utilisés sont les suivants :

- Le SUVmax correspond au SUV du voxel le plus fixant de la zone étudiée. Il est non opératoire dépendant et est peu affecté par l'effet de volume partiel (artefact se produisant lorsque le diamètre de la lésion est inférieur à la hauteur du voxel ; engendrant en TEP une sous-estimation du SUV des petites lésions). Par contre, il est fortement dépendant du protocole d'acquisition et des paramètres de reconstruction qui influent sur la résolution spatiale et le niveau de bruit dans l'image et il réduit le métabolisme de la tumeur à un voxel ;
- Le SUVmoyen ou *mean* prend en compte dans une région définie toute l'information métabolique de la tumeur mais pas son hétérogénéité. Ce SUV est dépendant de la méthode de segmentation, et donc de l'utilisateur, et peut être biaisé pour les petites tumeurs (sensible à l'effet de volume partiel) ;
- Le SUVpeak est calculé à partir d'un volume d'intérêt fixe de la lésion, soit un nombre de voxels identique quelque soit la lésion. Par exemple, pour les critères PERCIST¹⁶¹, le volume fixé est de 1mL. Il est peu dépendant de l'utilisateur et est moins sensible à l'effet de volume partiel que le SUV*mean*. L'un des obstacles à son utilisation est l'absence de consensus sur la définition du volume d'intérêt à utiliser;

Le SUV peut être normalisé à la masse maigre du patient (au lieu de son poids) et est alors appelé SUL.

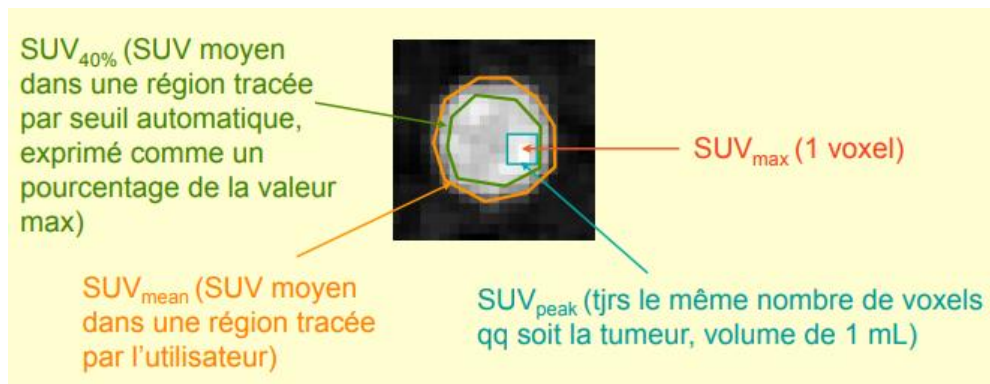


Figure 12. Définition des SUVs (source : <http://www.guillemet.org/irene/coursem/INSTN2011.pdf>)

Les mesures du SUV dépendent de multiples facteurs^{162 163}, pouvant rendre délicate la seule utilisation de celui-ci pour déterminer la malignité ou la réponse thérapeutique :

- des facteurs biologiques principalement liés au patient : taux de glycémie, répartition de la masse corporelle, délai entre l'injection du radiotraceur et l'acquisition, mouvements respiratoires, confort du patient... ;
- des facteurs techniques : erreur de calibration, activité résiduelle dans la tubulure et le matériel après injection du radiotraceur, extravasation, calcul de décroissance du radiotraceur, paramètres d'acquisition du scanner, algorithme de reconstruction, correction d'atténuation, choix de la ROI, normalisation du SUV, utilisation de produit de contraste...

b. MTV

Le MTV (Metabolic Tumor Volume) (exprimé mL) correspond au volume métabolique tumoral c'est à dire à un volume tumoral ayant une certaine activité métabolique (fixation). Il n'y a pas de consensus formel pour le définir et il dépend fortement de la méthode de segmentation utilisée. La segmentation manuelle, fastidieuse, n'est pas envisageable du fait d'une grande variabilité des mesures. La méthode par seuillage est la plus utilisée et consiste à créer un volume avec des voxels supérieurs à un seuil prédéfini du SUV tumoral: soit un seuil fixe, soit un seuil correspondant à un pourcentage du SUV_{max}, soit un seuil dépendant de l'activité maximale de la tumeur et du bruit de fond. Les seuils proposés sont le plus souvent aux alentours des 40% du SUV_{max} tumoral. Les guidelines de 2015 de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) recommandent une segmentation par isocontour automatique avec un seuillage fixe à 41% du SUV_{max}¹⁶⁴, que l'on utilisera dans notre étude. Cette méthode a été validée dans les lymphomes comme étant reproductible et corrélée à la masse tumorale¹⁶⁵.

c. TLG

Le TLG (Total Lesion Glycolysis ou index glycolytique total) est calculé par la formule suivante : $MTV \text{ (mL)} * SUV_{\text{moyen}} \text{ (g/mL)}$ et est exprimé en grammes. La réalisation et l'évaluation du TLG restent très dépendantes de la méthode de définition du volume métabolique. Son intérêt est d'apprécier de façon globale et combinée le volume tumoral métabolique et le degré d'hypermétabolisme de la tumeur.

3. Reproductibilité et répétabilité

a. Définitions

La reproductibilité peut se définir assez simplement comme la qualité d'une mesure qui donne des résultats identiques si on la répète dans des conditions différentes et à des moments différents. On peut étendre cette définition en considérant que les différentes mesures ont été faites soit par le même observateur (reproductibilité intra-observateur) ou par des observateurs différents (reproductibilité inter-observateurs). Par exemple dans notre étude, afin d'évaluer la reproductibilité intra et inter-observateurs, les mesures des paramètres TEP (SUVmax, MTV et TLG) ont été effectuées pour un même examen TEP/TDM, pour un même patient, par deux lecteurs différents à des moments différents en utilisant le même logiciel.

La répétabilité est définie pour sa part par la qualité d'une mesure qui donne le même résultat si on la répète dans des conditions identiques et dans un court intervalle de temps. La répétabilité est primordiale. Elle dépend avant tout de paramètres techniques tels que les caractéristiques intrinsèques aux machines TEP/TDM utilisées (algorithme de reconstruction, paramètres d'acquisition), mais aussi de la préparation et la bonne utilisation des radiotraceurs et de façon moindre du patient. Afin d'évaluer la répétabilité des paramètres TEP/TDM, deux examens proches sont réalisés chez un même patient dans des conditions similaires (même machine, même protocole d'acquisition...).

La reproductibilité dépend de plusieurs paramètres : de la répétabilité mais aussi d'une multitude de paramètres circonstanciels. L'interprétation de la TEP/TDM étant effectuée par un médecin nucléaire, la reproductibilité dépend d'un facteur humain. Elle est donc dépendante à la fois de la technique, des circonstances cliniques et davantage du paramètre humain (médecin nucléaire et son interprétation). Son étude est plus difficile, plus ambitieuse mais est la seule qui nous semble avoir une pertinence clinique, une fois la répétabilité considérée comme acquise.

Après avoir défini brièvement ces deux paramètres, les différentes études évaluant la reproductibilité et la répétabilité en TEP/TDM ^{18}F -FDG sont rapportées ci-dessous.

b. Reproductibilité

Quelques d'études ont été publiées concernant l'évaluation de la reproductibilité intra et inter-observateurs des paramètres semi-quantitatifs en TEP/TDM ¹⁸F-FDG.

Huang et al.¹⁶⁶ démontrent une bonne reproductibilité inter-observateurs (4 lecteurs différents) des mesures du SUVmax, du SUV $_{mean}$ et de la taille de 43 nodules pulmonaires, avec une concordance parfaite pour le SUVmax. Une étude¹⁶⁷ dans les cancers bronchiques non à petites cellules retrouve également une bonne reproductibilité intra et inter-observateurs (5 observateurs différents) des mesures du SUV (corrélation de Pearson respectivement de 0,94 et 0,95). Deux autres études^{168 169} portant respectivement sur 97 patients et 23 patients ayant une tumeur bronchique rapportent des résultats similaires. Une autre étude¹⁷⁰ réalisée sur 47 patients ayant une néoplasie ORL retrouve, là encore, une bonne reproductibilité inter-observateurs (4 lecteurs) des mesures du SUVmax et du diamètre tumoral, reproductibilité variant en fonction de l'expérience du lecteur. On note que ces études portent essentiellement sur des tumeurs pulmonaires et ORL ayant un rapport signal sur bruit élevé et se situant dans des régions anatomiques où il existe peu de fixations physiologiques.

Les travaux étudiant la reproductibilité des mesures du MTV et du TLG sont plus rares. En 2016, Kitao et al.¹⁷¹ rapportent une excellente reproductibilité intra et inter-observateurs de la mesure du SUVmax, du MTV et du TLG chez 50 patients ayant un nodule pulmonaire en utilisant un seuillage absolu fixe. Shah et al.¹⁷² ont étudié sur 121 patients la reproductibilité intra-observateur des mesures du MTV et du TLG et ont montré que cette reproductibilité est affectée par la taille tumorale et la méthode de segmentation choisie. Meignan et al.¹⁶⁵ ont évalué la reproductibilité inter-observateurs de la mesure du MTV total lors du bilan initial de lymphome avec des seuils variables en pourcentage du SUVmax. Le seuil de 41% du SUVmax offrait la meilleure reproductibilité inter-observateurs (coefficient de concordance de Lin à 0,986).

Plusieurs études se sont intéressées à la reproductibilité du *staging* tumoral en TEP/TDM ¹⁸F-FDG. Par exemple, dans le bilan initial de néoplasies ORL, une étude¹⁷³ sur 80 patients objective une bonne reproductibilité de la détection de la tumeur primitive, d'adénopathies cervicales et de métastases à distance avec une meilleure reproductibilité en intra-observateur qu'en inter-observateurs. La reproductibilité est meilleure quand la taille tumorale augmente et dépend également de l'expérience des lecteurs. Concernant le *staging* tumoral des néoplasies pulmonaires, la reproductibilité intra et inter-observateurs du N et M *staging* est satisfaisante surtout pour le M *staging*¹⁷⁴. Une bonne reproductibilité inter-observateurs dans le *staging* des lymphomes est également rapportée¹⁷⁵. Une étude¹⁷⁶ récente retrouve une bonne reproductibilité inter-observateurs de la TEP/TDM au ⁶⁸Ga-PSMA dans le *staging* ou le *restaging* des néoplasies prostatiques, notamment pour le M *staging*, et cette concordance s'accroît là encore avec l'expérience des lecteurs.

La reproductibilité de l'évaluation de la réponse tumorale par la mesure des paramètres fonctionnels TEP semble meilleure que par la mesure des variations de la taille tumorale¹⁷⁷. La reproductibilité de la réponse thérapeutique a été peu étudiée en dehors du modèle des lymphomes. L'évaluation thérapeutique des lymphomes repose essentiellement sur une analyse visuelle représentée par l'échelle de Deauville en 5 points, échelle étant globalement reproductible^{178 179}, avec cependant des discordances dans l'interprétation des fixations résiduelles¹⁸⁰. L'ajout d'une analyse quantitative par la mesure du delta SUV (différence du SUV entre l'examen initial et l'examen intermédiaire ou de fin de traitement) dans les lymphomes B diffus à grandes cellules permet d'améliorer cette reproductibilité inter-observateurs¹⁸¹. Dans une étude¹⁸² évaluant la reproductibilité de l'évaluation de la réponse tumorale des cancers bronchiques, 35 patients ont bénéficié d'un examen initial et après 2 cures de chimiothérapie. Les 8 lecteurs ont utilisé deux méthodes d'évaluation permettant de classer le patient dans 4 catégories (réponse partielle, réponse complète, stabilité ou progression): une méthode quantitative (PERCIST¹⁶¹) et une méthode qualitative. La reproductibilité inter-observateurs est meilleure en utilisant les critères PERCIST par rapport à l'analyse qualitative seule. Une autre étude¹⁸³ concernant l'évaluation thérapeutique de 33 sarcomes de haut grade traités par chimiothérapie néo-adjuvante montre une très bonne reproductibilité inter-observateurs de la mesure des SUVs et de ses variations après traitement, notamment pour les SUVmax et SUVpeak. Dans une étude¹⁸⁴ multicentrique, 22 lecteurs ont interprété les examens avant et après traitement de 30 patients oncologiques en mesurant le SUVmax de la lésion la plus fixante. Cette étude a montré une très bonne reproductibilité inter-observateurs de la mesure du SUVmax et de ses variations post-thérapeutiques.

c. Répétabilité

Plusieurs études ont évalué la répétabilité du SUV. La répétabilité évalue la différence observée des mesures du SUV entre deux acquisitions sur une même machine, chez un même sujet, pour une même lésion en utilisant des logiciels et des paramètres identiques. En effet, il est important de déterminer quelles sont les variations « normales » du SUVmax avant de déterminer des cut-off pour identifier la réponse thérapeutique avec des risques de conclure à tort à une progression ou à une réponse tumorale.

Une méta-analyse de de Langen et al.¹⁸⁵ reprenant 7 études évaluant la répétabilité du SUVmax et du SUVmean dans des tumeurs solides différentes a été publiée, en ne prenant en compte que les études ayant des protocoles d'acquisition et de reconstruction uniformes, utilisant la même TEP pour les deux examens de chaque patient. Concernant le SUVmax sur 163 lésions, le coefficient de corrélation intra-classe est élevé (0,90). Une variation de plus de 30% semble associée à un effet thérapeutique dans 95% des cas. Les variations sont moins importantes pour des valeurs élevées du SUVmax (ratio tumeur/bruit plus favorable). Concernant le SUVmean sur 213 lésions, le coefficient intra-classe est également excellent (0,91). Une variation de plus de 20% à 30% correspond à un effet du traitement. Les auteurs

l'évoquent également l'intérêt d'exclure les lésions faiblement fixantes et les lésions abdominales (délimitation plus difficile) du fait d'une répétabilité plus faible. Dans cette étude, le SUVmean est plus répétable que le SUVmax. Un autre travail¹⁸⁶ portant sur 7 patients ayant une néoplasie pulmonaire étudie la répétabilité des mesures des SUVs (SUVmax, mean et peak) mais également du MTV, du TLG et de la normalisation au bruit de fond hépatique et vasculaire. Les auteurs retrouvent une très bonne répétabilité de l'ensemble de ces paramètres. Cette étude suggère que des variations de 15% du SUVmean ou peak reflètent une réponse métabolique chez ces patients en sélectionnant des lésions cibles selon PERCIST¹⁶¹. La normalisation aux bruits de fond hépatique et vasculaire n'améliore pas la répétabilité. Le MTV et TLG sont moins répétables que les mesures des SUVs. Une étude¹⁸⁷ a évalué la répétabilité du SUV max, du SUVmean, de la taille tumorale (mesurée sur un scanner injecté) et du volume métabolique (isocontour à 25% du SUVmax) dans les cancers de l'ovaire en rechute sur 20 patientes. Les coefficients de concordance du SUVmean, SUVmax, de la taille tumorale et du volume métabolique sont respectivement de 0,95 ; 0,94 ; 0,99 et 0,99. Cette étude montre que des variations au-delà de 15-20% dans le métabolisme du glucose et une diminution de taille de 10-15% correspondent à une réponse. Nakamoto et al.¹⁸⁸ rapportent chez 10 patients ayant une néoplasie pulmonaire des variations moyennes de +/- 10% du SULmax, SULmean et du TLG. Enfin, une revue de la littérature¹⁸⁹ a été très récemment publiée sur ce sujet et reprend 16 études. La plupart des études incluses ont étudiés les SUVs (max, mean, peak). Pour les 3 SUVs combinés, le coefficient de variation est de 10,27%, ce qui correspond à des valeurs de -25/+33% en accord avec les valeurs seuils utilisées par les critères PERCIST¹⁶¹.

4. Fixations physiologiques du ¹⁸F-FDG

Le ¹⁸F-FDG s'accumule de façon physiologique au niveau du cerveau, des reins et est éliminé par excrétion tubulaire au niveau du tractus urinaire. A un moindre degré sont également visibles le foie, la rate et la moelle osseuse. La visualisation du tractus digestif est très variable, parfois intense, tout comme la fixation cardiaque. De façon plus inconstante, il est possible de visualiser les glandes mammaires et les glandes salivaires. La graisse brune activée au niveau cervical, des creux sus-claviculaire, en para-rachidien, supra-rénal et plus rarement au niveau péritonéal, est parfois visible chez les sujets minces en période hivernale¹⁹⁰.

En ce qui concerne la sphère gynécologique, il a été rapporté une accumulation physiologique du ¹⁸F-FDG au niveau des ovaires chez environ 20-25% des femmes en âge de procréer^{191 192}, notamment en phase ovulatoire ou en début de phase lutéale. Cet hypermétabolisme peut également s'observer en cas de kyste folliculaire ou d'une hémorragie de corps jaune¹⁹³. Avant la ménopause, un hypermétabolisme ovarien peut donc être d'origine fonctionnelle ou maligne. A l'opposé, un hypermétabolisme ovarien est suspect de malignité chez les femmes ménopausées et doit être signalé. Afin de s'affranchir de ces fixations physiologiques chez les femmes non ménopausées, il est intéressant

d'interpréter l'examen en prenant en compte la période du cycle menstruel et de s'aider des images TDM ou d'une confrontation échographique. De manière identique, un hypermétabolisme endométrial physiologique a été décrit notamment durant les menstruations, en milieu de cycle ou en cas d'inflammation secondaire à la pose récente d'un stérilet. Le métabolisme utérin est plus faible chez les femmes ménopausées¹⁹². Les léiomyomes peuvent également présenter un hypermétabolisme significatif, notamment ceux en nécrobiose aseptique.

5. Conditions de bonne réalisation d'un examen TEP/TDM

¹⁸F-FDG¹⁹⁴

Les patients doivent être à jeun d'au moins six heures afin d'éviter un phénomène de compétition entre le glucose exogène et le ¹⁸F-FDG. La veille de l'examen, l'exercice physique est contre-indiqué afin de diminuer une éventuelle fixation musculaire au niveau des muscles striés squelettiques. Après l'injection du ¹⁸F-FDG, les patients doivent respecter un repos strict afin de faciliter la détente musculaire pendant la phase de captation du traceur, en condition de confort thermique afin de limiter une activation de la graisse brune. L'acquisition TDM est d'abord effectuée avec ou sans injection de produit de contraste, suivie de l'acquisition TEP (une heure après l'injection) pour une durée de 10 à 15 minutes. En cas de diabète, il faut s'assurer que celui-ci soit bien équilibré. Chez les patients traités ou en cours de traitement, il faut prendre en compte un certain nombre de paramètres notamment la date de la dernière cure de chimiothérapie (délai de trois semaines pour limiter le risque de faux négatifs), l'injection de facteurs de croissance (délai de 3-4 jours en raison de la stimulation de la captation médullaire du ¹⁸F-FDG) et la date de fin de traitement par radiothérapie (délai de 3 à 4 mois pour limiter les faux positifs en lien avec des remaniements inflammatoires locaux dans le champ d'irradiation).

6. Particularités de l'acquisition dans les tumeurs gynécologiques

L'examen peut être artéfacté par des fixations physiologiques notamment au niveau des voies urinaires. Différentes techniques permettent d'améliorer la qualité des images, par exemple l'injection de diurétique de type Lasilix^{®195 196 197}. Dans certains cas, des reprises tardives peuvent également être utiles car la fixation du ¹⁸F-FDG au niveau des foyers tumoraux augmente avec le temps¹⁹⁸, contrairement aux lésions bénignes comme cela a été démontré par Lee et al.¹⁹⁹ dans les cancers de l'ovaire (figure 13).

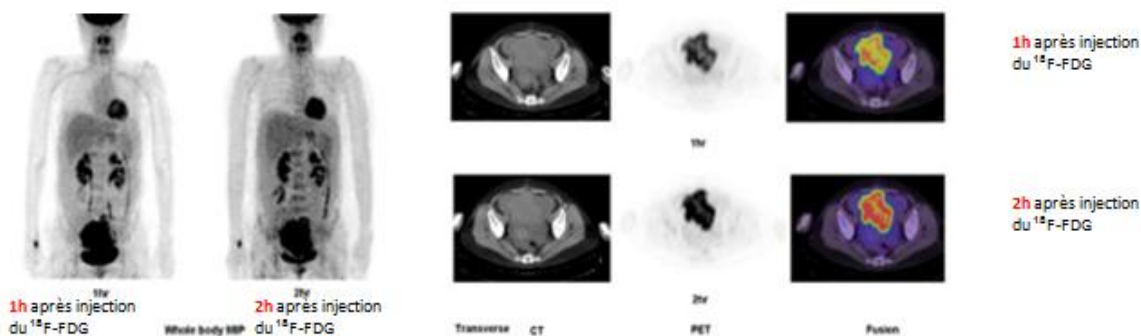


Figure 13 : Hypermétabolisme plus intense des tumeurs ovariennes malignes 2h après l’injection du ^{18}F -FDG versus 1h après l’injection¹⁹⁹

7. Limites et artefacts dans le cadre des cancers gynécologiques

a. Faux négatifs

La détection des lésions infra-centimétriques, notamment de lésions de carcinose péritonéale microscopique²⁰⁰, est limitée par la résolution des machines TEP-TDM, de l’ordre de 4-5mm. L’élimination urinaire du traceur peut rendre difficile la détection des petites lésions à proximité des voies urinaires. La fixation du ^{18}F -FDG dépend du type histologique de la tumeur, les tumeurs de bas grade et certains types histologiques (adénocarcinomes mucineux, carcinomes à cellules claires, tumeurs de la granulosa ou à cellules de Sertoli) ont une faible consommation en glucose et fixent donc plus faiblement le traceur^{201 202 203}.

b. Faux positifs

Le ^{18}F -FDG n’est pas un traceur spécifique et des fixations de la filière gynécologique peuvent s’observer dans le cadre de maladies infectieuses (salpingite, abcès), de tumeurs bénignes²⁰⁴ (léiomyome, fibromes, endométriose...), en cas de torsion d’un kyste ovarien²⁰⁵ ainsi que dans le cadre de modifications inflammatoires post-thérapeutiques (chirurgie, radiothérapie). Comme rappelé ci-dessus, la fixation de la cavité utérine lors des menstruations et la fixation ovarienne en fonction du cycle peuvent engendrer des faux positifs. Enfin, les transpositions ovariennes sont également une source possible d’erreur d’interprétation²⁰⁶.

8. Indications de la TEP/TDM ^{18}F -FDG dans le carcinome ovarien

a. Caractérisation d’une masse annexielle

La caractérisation des masses annexielles en TEP/TDM ^{18}F -FDG n’est pas optimale en comparaison à l’IRM qui reste la modalité d’imagerie la plus performante dans cette indication^{70 202 207 208}. Plusieurs auteurs ont évalué la capacité de la TEP/TDM ^{18}F -FDG à

différencier les tumeurs annexielles bénignes des tumeurs malignes. Kitajima et al.²⁰⁹ ont montré que la valeur du SUVmax était significativement différente entre les tumeurs bénignes et malignes ; un seuil de 2,55 pour séparer ces deux catégories avait une sensibilité de 83% et une spécificité de 77%. Dans une autre étude²¹⁰, ce seuil était à 2,9 avec une sensibilité de 81% et une spécificité de 95%. Fenchel et al.²⁰² ont évalué 99 masses annexielles asymptomatiques pour lesquelles les performances diagnostiques de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG (sensibilité 58%, spécificité 76%) étaient nettement inférieures à celles de l'IRM (sensibilité 83%, spécificité 84%). L'intensité de fixation du ¹⁸F-FDG est variable suivant les tumeurs ; la fixation des adénocarcinomes séreux et endométrioïdes est plus importante que celle des adénocarcinomes mucineux ou à cellules claires, sources potentielles de faux négatifs^{201 211}. De plus, il s'agit de tumeurs fréquemment kystiques avec une faible composante tissulaire tumorale solide d'où une sensibilité diminuée²¹².

b. Bilan d'extension initial

La réalisation systématique d'une TEP/TDM¹⁸F-FDG dans le bilan initial d'un carcinome ovarien ne fait pas partie des recommandations nationales ou internationales quel que soit le stade de la maladie. Les recommandations du NCCN²¹³ (National Comprehensive Cancer Network) mentionnent uniquement son utilité éventuelle dans la caractérisation de lésions indéterminées pouvant potentiellement modifier la prise en charge thérapeutique. Dans les stades avancés, l'un des avantages de cet examen est de réaliser en un seul temps le bilan d'extension loco-régional et à distance.

L'évaluation de l'extension locale de la tumeur en TEP/TDM ¹⁸F-FDG est nettement moins performante qu'en l'IRM. En effet, on retrouve d'une part les limites de la TDM avec notamment une faible résolution en contraste et d'autre part il existe de nombreuses fixations physiologiques du ¹⁸F-FDG au niveau du pelvis rendant cette tâche compliquée.

Concernant l'atteinte péritonéale, la carcinose est parfois difficile à diagnostiquer aux stades précoces par l'imagerie conventionnelle mais aussi par la TEP/TDM ¹⁸F-FDG, les fixations physiologiques digestives et urinaires gênant son identification. De plus, les lésions de carcinose microscopiques ne sont pas détectées en TEP du fait de sa résolution de 4 à 5mm^{200 214}. Certaines études mettent en avant de meilleures performances diagnostiques de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG par rapport à la TDM dans la détection des foyers de carcinose de différentes néoplasies^{214 215}. Kim et al.²¹⁶ ont montré chez 46 patientes ayant un carcinome ovarien de meilleures performances diagnostiques de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG par rapport au scanner avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 96,2% et 90% pour la TEP/TDM ¹⁸F-FDG et de 88,5% et 65% pour la TDM. Hynninen et al.²¹⁷ ont mis en évidence une supériorité de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG par rapport au TDM dans la détection de lésions de carcinose niveau de la coupole diaphragmatique droite (sensibilité de 65% versus 55%) et des anses grêles (sensibilité de 64% versus 27%). Une étude récente²¹⁸ a rapporté, à l'inverse, une supériorité de la TDM par rapport à la TEP/TDM ¹⁸F-FDG pour la détection d'une atteinte péritonéale chez 59 patientes, comparativement aux résultats de la chirurgie.

Dans cette étude, le PCI chirurgical était supérieur au PCI calculé à partir du scanner ou de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG. Le scanner semblait plus sensible (35% vs 24%) et spécifique (98% vs 93%) et avait de meilleures VVP (90% vs 66%) et VPN (72% vs 68%). La supériorité ou non de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG par rapport au scanner est controversée avec des résultats variables suivant les études et leur méthodologie. Une étude²¹⁹ chez 15 patientes comparant la TEP/TDM ¹⁸F-FDG, l'IRM et la TDM TAP ne mettait pas en évidence de différence significative dans la détection de la carcinose entre ces trois modalités d'imagerie. De Iaco et al.²²⁰ ont comparé les résultats de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG dans les cancers avancés de l'ovaire avant chimiothérapie néo-adjuvante aux résultats de la coelioscopie exploratrice chez 40 patientes. La TEP/TDM ¹⁸F-FDG avait une sensibilité de 78,9% et une spécificité de 68,4% avec des faux négatifs pour les lésions inférieures à 5mm.

L'étude ganglionnaire sous-diaphragmatique pré-thérapeutique que ce soit en TDM ou en TEP/TDM ¹⁸F-FDG est indispensable en conditionnant la prise en charge chirurgicale compte tenu des résultats préliminaires de l'étude LION¹²⁶ portant sur plus de 600 patientes. Cet essai montre que le curage ganglionnaire systématique lors de la chirurgie initiale complète en l'absence d'adénopathie suspecte sur le bilan initial n'apporte pas de bénéfice en termes de survie globale ou de survie sans progression. La TEP/TDM ¹⁸F-FDG a de bonnes performances diagnostiques selon une étude de Signorelli et al.²²¹ (sensibilité de 83,3%, spécificité de 98,2%, valeur prédictive positive de 90,9% et valeur prédictive négative de 96,5%). Ce taux de détection semble plus important qu'avec la TDM ou l'IRM selon une méta-analyse de 2012²²² (sensibilité et spécificité respectives de 73,2% et 96,7% pour la TEP/TDM ¹⁸F-FDG ; 42,6% et 95% pour la TDM et 54,7% et 88,3% pour l'IRM).

La TEP/TDM ¹⁸F-FDG est également utile dans la détection des métastases extra-pelviennes notamment sus-diaphragmatique avec une meilleure sensibilité que la TDM TAP^{223 224 225}.

Cet examen peut être utilisé pour le *staging* tumoral comme l'a démontré par exemple l'étude de Nam et al.²²⁶ avec un taux de concordance de 78% entre le *staging* TEP et le *staging* chirurgical. Cette stadification semble être meilleure en TEP/TDM ¹⁸F-FDG qu'avec la TDM^{224 227}.

Enfin, Risum et al.²²⁸ ont recherché de manière prospective chez 179 patientes des facteurs prédictifs d'une chirurgie de cytoréduction incomplète. En analyse multivariée, seuls des implants péritonéaux grêliques étendus sont prédictifs d'une cytoréduction chirurgicale incomplète. Dans une autre étude¹⁵⁰, les mêmes auteurs suggèrent l'utilité d'une chimiothérapie néo-adjuvante en cas de stade IV, d'épanchement pleural ou d'importants implants péritonéaux grêliques.

La TEP/TDM ¹⁸F-FDG semble supérieure à la TDM TAP dans le bilan d'extension des cancers de l'ovaire, notamment dans la détection de la carcinose péritonéale, d'adénopathies et de métastases à distance et par conséquent dans le *staging* tumoral, mais ne peut pas se

substituer à la stadification chirurgicale. Elle est également utile dans la caractérisation d'image équivoque en imagerie conventionnelle.

c. Détection de la récurrence

Dans les stades localisés, le taux de récurrence est relativement faible de l'ordre de 20 à 30% et ces récurrences sont souvent pelviennes²²⁹. A l'inverse, dans les stades avancés, 75% des patientes vont rechuter après un délai de 15mois²²⁹, la récurrence étant dans la majorité des cas péritonéale et diffuse. Le suivi des patientes repose actuellement sur le dosage des marqueurs tumoraux, notamment le CA-125, et sur l'imagerie morphologique par la TDM TAP. Le CA-125 a une haute valeur prédictive positive mais possède également certaines limites : il ne permet pas de préciser le caractère localisé ou diffus de la récurrence et est peu spécifique. De nombreuses études ont évalué les performances de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG en cas de suspicion de récurrence tumorale.

i. TEP/TDM ¹⁸F-FDG et suivi systématique après traitement

La TEP/TDM ¹⁸F-FDG n'est pas indiquée dans le suivi systématique des cancers de l'ovaire sans suspicion clinique en raison d'une sensibilité trop faible (54%)²³⁰.

ii. TEP/TDM ¹⁸F-FDG et élévation isolée du CA-125

En cas d'élévation isolée du CA-125, différentes études publiées mettent en avant des bonnes performances diagnostiques de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG dans la détection de la récurrence, avec une sensibilité aux alentours de 80-95%^{227 230 231 232 233}. La TEP/TDM ¹⁸F-FDG est plus sensible pour la détection de la récurrence que l'imagerie conventionnelle : 80% versus 55% dans l'étude de Torizuka et al.²³⁴ et précède de plusieurs mois la visualisation de celle-ci en imagerie conventionnelle^{230,235}. Compte tenu du coût d'une TEP/TDM ¹⁸F-FDG, un seuil de 30UI/mL du CA-125 a été proposé par Menzel et al.²³¹ pour réaliser cet examen dans cette indication (dans leur étude, sur les 71 patientes incluses, seule une patiente avait une TEP négative). Soussan et al.²³⁶ a rapporté un impact thérapeutique chez 34 % des patientes avec dans la majorité des cas l'instauration d'un traitement par chimiothérapie au lieu d'une surveillance. La modification de traitement atteignait jusqu'à 60% des patientes dans d'autres études publiées^{237 238}. Cependant, dans la grande majorité des cas, la TEP/TDM ¹⁸F-FDG détecte des lésions supra-centimétriques avec une chute de la sensibilité dans la détection des lésions infra-centimétriques^{239 240}, notamment les lésions de carcinose péritonéales. La TEP/TDM ¹⁸F-FDG peut également guider la prise en charge devant une élévation du CA-125 avec une imagerie scannographique douteuse.

iii. TEP/TDM ¹⁸F-FDG et suspicion clinique de récurrence

D'après une revue de la littérature réalisée par Havrilesky et al.²³⁰, les études portant sur les cas de suspicion clinique de récurrence ont montré que la TEP/TDM ¹⁸F-FDG est plus performante que l'imagerie conventionnelle avec une sensibilité de 90% versus 68% pour le

TDM et une spécificité de 86% versus 58%. Une supériorité de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG comparativement à la TDM TAP a également été retrouvée par Mangili et al.²⁴¹ (sensibilité de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG de 91% vs 63% pour la TDM) avec un impact thérapeutique majeur (changement d'attitude dans 44% des cas) et plus récemment par Tawakol et al.²⁴². Dans l'étude prospective de Risum et al.²⁴³ portant sur 60 patientes, la TEP/TDM ¹⁸F-FDG a objectivé une récurrence dans 50% des cas des TDM négatives et son caractère multifocal dans 42% des cas alors que la récurrence paraissait isolée en TDM.

La TEP/TDM ¹⁸F-FDG est un examen plus performant que la TDM TAP en cas d'élévation isolée du CA-125 ou en cas de suspicion clinique de récurrence afin de mettre en évidence la rechute. Cet examen peut par ailleurs engendrer une modification majeure de la prise en charge thérapeutique chez ces patientes.

iv. Bilan d'extension de la récurrence

Le traitement des récurrences des cancers de l'ovaire dépend du caractère unifocal ou multifocal de cette récurrence et du délai entre la rechute et la fin de la chimiothérapie. La prise en charge chirurgicale de la rechute n'est pour l'instant pas un standard et peut être discutée dans le cadre d'essai ou dans des situations précises définies en RCP. Le caractère localisé de la récurrence est un élément essentiel pour discuter une reprise chirurgicale éventuelle. La TEP/TDM ¹⁸F-FDG a donc un intérêt dans le cadre du bilan d'extension de la récurrence, permettant ainsi de guider au mieux l'indication chirurgicale, qui sera refusée en cas d'extension à distance (adénopathies sus-diaphragmatiques, localisations secondaires diffuses, osseuses, pulmonaires...). La TEP/TDM ¹⁸F-FDG permet notamment de détecter un plus grand nombre de métastases ganglionnaires médiastinales, méconnues de l'imagerie conventionnelle, dans près de 40% des cas^{223 243}. Plusieurs équipes mettent en avant un impact non négligeable de cet examen dans la prise en charge des patientes, allant de 25% à 58%, afin de délivrer le traitement adéquat en fonction du restaging optimal^{236 241 244 245 246}. Des études ont montré l'intérêt médico-économique de la réalisation d'une TEP/TDM ¹⁸F-FDG en cas de récurrence tumorale notamment par la réduction de procédures invasives non nécessaires^{247 248}.

d. La TEP/TDM ¹⁸F-FDG: un rôle pronostique et prédictif ?

Dans le cadre du bilan initial, la TEP/TDM ¹⁸F-FDG pré-thérapeutique pourrait avoir un rôle pronostique. En effet, le stade déterminé par la TEP/TDM ¹⁸F-FDG semble corrélé à la survie des patientes²⁴⁹. Une surexpression de GLUT-1, corrélée à la fixation du ¹⁸F-FDG, est un facteur pronostique de réponse à la chimiothérapie, les patientes ayant des tumeurs ovariennes surexprimant GLUT-1 ont une survie sans récurrence significativement plus courte²⁵⁰. Une corrélation entre l'expression de GLUT-1 et la captation du ¹⁸F-FDG ayant été démontrée dans les cancers ovariens²⁰³, on peut émettre l'hypothèse que le SUVmax pourrait être un marqueur d'agressivité tumorale. La valeur pronostique du SUVmax est controversée. Seule l'étude de Nakamura et al.²⁵¹ portant sur 51 patientes retrouve une

valeur pronostique du SUVmax. D'autres études prospectives²⁵² ou rétrospectives^{253 254 255 256} démontrent à l'inverse que le SUVmax n'est pas pronostique de la survie sans progression après deux ans de suivi. D'autres paramètres métaboliques ont été étudiés tels que le MTV et le TGL, avec des résultats là encore hétérogènes. Un lien significatif entre le TLG et la survie sans progression a été retrouvé dans plusieurs rétrospectives^{256 257 258}. Lee et al.²⁵⁹ ont récemment montré qu'une hétérogénéité tumorale importante est significativement associée à un risque plus élevée de récurrence contrairement aux autres paramètres fonctionnels (SUVmax, MTV, TLG).

Après traitement initial, Gallicchio et al.²⁶⁰ ont mis en évidence une valeur pronostique du MTV des lésions péritonéales résiduelles chez 31 patientes. Dans le cadre de la récurrence, une étude²⁵⁵ portant sur 56 patientes a rapporté que le MTV et le TLG sont prédictifs de la survie sans progression. De la même manière, Vargas et al.²⁶¹ ont montré sur 55 patientes que le MTV et le TLG lors de la rechute sont corrélés au taux de chirurgie complète et à la survie sans progression. Une étude récente de Caobelli et al.²⁶² met en avant la valeur pronostique de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG dans les récurrences chez 168 patientes. La survie sans progression et la survie globale sont à 4 ans significativement plus longues chez les patientes ayant une TEP/TDM ¹⁸F-FDG négative (respectivement 53% versus 12% et 67% vs 25%). La TEP/TDM ¹⁸F-FDG a une valeur pronostique supplémentaire par rapport au FIGO car pour un même stade FIGO, les patientes avec une TEP/TDM ¹⁸F-FDG négative ont une survie globale plus importante. Dans cette étude, les valeurs du SUVmax et du SUVmean n'étaient pas prédictives.

Ce rôle pronostique potentiel des paramètres d'imagerie fonctionnelle de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG reste encore à démontrer dans des études prospectives de grande ampleur mais restera difficile à prouver du fait de nombreux facteurs de confusion potentiels inhérents à la prise en charge ayant un impact prouvé sur la survie (chirurgie, chimiothérapie...).

9. Evaluation de la réponse thérapeutique en TEP/TDM ¹⁸F-FDG

L'évaluation précoce en oncologie représente un enjeu médico-économique majeur et repose pour les tumeurs solides essentiellement sur les critères RECIST 1.1¹⁰⁰ utilisés en scanner. Ces critères prennent en compte des lésions cibles (lésion \geq 10mm ou ganglion \geq 15 mm, 5 lésions cibles maximum dont deux maximum par organe) et des lésions non cibles. La somme des diamètres de ces lésions cibles est suivie au cours du traitement afin d'évaluer la réponse ou la progression (tableau 4). Les lésions non cibles ne sont pas mesurées mais sont également suivies tout au long du traitement. L'évaluation au traitement en situation néo-adjuvante ou adjuvante des carcinomes ovariens est réalisée suivant ces critères. Cependant, ils présentent certaines limites : la diminution tumorale sous traitement peut prendre un certain temps ; dans certains cas, la réponse thérapeutique ne se traduit pas par

une réduction de taille ; la réponse mesurée selon RECIST n'est pas toujours corrélée à la survie globale ou à la survie sans progression²⁶³.

L'évaluation de la réponse thérapeutique en situation néo-adjuvante ou adjuvante dans les cancers de l'ovaire par IRM n'est pas absolument pas un standard en pratique clinique courante. Deux études ont été publiées à ce sujet en utilisant les paramètres d'imagerie fonctionnelle^{264 265}. L'ADC est abaissé dans le tissu tumoral très cellulaire par rapport au tissu normal et augmente après traitement cytotoxique entraînant la mort cellulaire et donc une majoration de la diffusion des molécules d'eau. Ces deux études mettent en évidence une augmentation significative de l'ADC dès la première cure, se confirmant à la 3^{ème} cure pour les patientes répondeuses avec une bonne reproductibilité intra et inter-observateurs. Néanmoins, il existe un chevauchement des valeurs entre les patientes répondeuses et non répondeuses et il n'existe à ce jour aucun consensus sur les valeurs de variation de l'ADC permettant de les différencier. L'ajout des données des séquences de perfusion ne permet pas de différencier les patientes répondeuses des non répondeuses après la totalité du traitement. D'autres études prospectives à plus grande échelle sont nécessaires pour valider ces résultats préliminaires.

Une diminution de la fixation tumorale du ¹⁸F-FDG est associée à une efficacité de la chimiothérapie et peut donc être utilisée comme un marqueur sensible de la réponse^{266 267}, de manière plus précoce que l'imagerie morphologique par la TDM TAP selon les critères RECIST 1.1^{161 268}. Cependant, l'évaluation de la réponse par la TEP/TDM ¹⁸F-FDG reste un véritable challenge compte tenu de l'hétérogénéité des critères de réponse utilisés dans les publications et leurs seuils. Effectivement, l'analyse peut se faire de manière visuelle et/ou de manière semi-quantitative par les mesures des variations des paramètres semi-quantitatifs entre l'examen pré thérapeutique, après un certain nombre de cures de chimiothérapie, et l'examen post-thérapeutique (delta SUV max, delta MTV, delta TLG...). De plus, certains phénomènes inflammatoires post-thérapeutiques (radiothérapie) peuvent gêner l'évaluation de la réponse en engendrant des faux-positifs métaboliques^{269 270}.

a. Critères de réponse métabolique

Afin de standardiser l'évaluation de la réponse tumorale des tumeurs solides en TEP/TDM¹⁸F-FDG, des critères ont été proposés en 1999 (EORTC²⁶⁶) et en 2009 (PERCIST¹⁶¹) (tableau 4). Des études^{271 272 273} ont retrouvé une bonne concordance entre ces deux classifications et ont montré une corrélation entre la réponse métabolique et la survie globale ou la réponse histologique complète. La valeur pronostique de ces critères RECIST et PERCIST a été peu évaluée, mais globalement les études mettent en avant un rôle pronostique potentiel de PERCIST, semblant supérieur à celui du RECIST²⁷⁴.

Selon les critères EORTC (tableau 4), se basant sur le *SUVmean*, la progression est définie par une augmentation de 25% du SUV ou une majoration de 20% du diamètre lésionnel ou une nouvelle lésion fixante. La réponse partielle correspond à une diminution de 15 à 25% du

SUV après une cure et supérieure à 25% après plusieurs cures. La réponse complète se traduit par l'absence fixation significative (indiscernable du bruit de fond). Le cut-off de 25% a été choisi à partir des études de répétabilité ayant été publiées à cette date.

Les critères PERCIST (tableau 4) reposent eux sur le SUL correspondant au SUV_{peak} mesuré dans une ROI de 1cm³ normalisé à la masse maigre. Une lésion cible mesurable correspond à une lésion dont le SUL est 1,5 fois supérieur +2SD (standard deviation) au SUL du foie. L'évaluation thérapeutique repose sur l'évolution du SUV de la lésion cible la plus fixante de chaque examen, n'étant pas forcément identique. La progression tumorale est définie par une majoration du SUL d'au moins 30% et une augmentation de 0,8 points de SUL ou l'apparition d'au moins une nouvelle lésion ou une augmentation de taille de 30% ou une progression non équivoque des lésions non cibles. La réponse partielle correspond à l'association des critères suivants : diminution d'au moins 30% et de 0,8 unités du SUL, absence de nouvelle lésion, absence d'augmentation de plus de 30% de la taille de la lésion, absence d'augmentation du SUV des lésions non cibles. La réponse métabolique complète correspond à une fixation inférieure au bruit de fond hépatique et à fortiori au bruit de fond vasculaire. Le seuil de 30% a été choisi suite à la méta-analyse citée ci-dessus de de Langen et al.¹⁸⁵ portant sur la répétabilité des mesures. Pour le TLG, les auteurs proposent une réduction de 45% pour une réponse et une croissance de 75% pour une progression mais des données supplémentaires restent nécessaires pour valider ces seuils. Aucune valeur seuil n'a été proposée concernant le MTV.

| | RECIST 1.1 | EORTC | PERCIST |
|--------------------------|--|--|--|
| Réponse complète (RC) | Disparition complète des lésions cibles (ganglions <10mm de petit axe) et non cibles | Disparition de la fixation des lésions, indiscernables du bruit de fond des tissus normaux | Disparition de toutes les lésions, fixation inférieure au bruit de fond hépatique et indiscernable du bruit de fond vasculaire |
| Réponse partielle (RP) | Diminution ≥30% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme prétraitement | Diminution ≥15% du SUV _{mean} après une cure de chimiothérapie ou >25% après plusieurs cures | Diminution ≥30% et ≥0,8 unité du SUL dans les lésions cibles |
| Maladie stable (MS) | Ni RP, MP ou RC | Ni RP, MP ou RC | Ni RP, MP ou RC |
| Maladie progressive (MP) | Augmentation ≥20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale ou augmentation non équivoque des lésions non cibles ou nouvelle lésion | Diminution ≥25% du SUV _{mean} ou augmentation de l'extension de la fixation (20% du plus grand axe) ou nouvelles lésions fixantes | Augmentation ≥30% et ≥0,8 unité du SUL des lésions cibles ou augmentation franche de l'extension de la fixation ou nouvelles lésions ou progression non équivoque des lésions non cibles |

Tableau 4. Critères de réponse définis selon les critères RECIST 1.1¹⁰⁰, EORTC²⁶⁶ et PERCIST¹⁶¹

b. TEP/TDM ¹⁸F-FDG et évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante du cancer de l'ovaire

En situation néo-adjuvante, de nombreuses études ont été publiées afin d'évaluer la réponse métabolique, principalement dans les cancers du sein^{275 276}, du rectum^{277 269}, de l'œsophage^{278 279}, du poumon²⁸⁰ ou dans les néoplasies ORL²⁸¹. Les critères étudiés sont variables dans les études comprenant une analyse qualitative visuelle et/ou une analyse semi-quantitative en calculant les variations de différents paramètres, principalement le delta SUVmax.

Dans les cancers de l'ovaire, les patientes qui ne peuvent pas bénéficier d'emblée d'une exérèse chirurgicale complète sont éligibles à une chimiothérapie néo-adjuvante¹²³. La TDM TAP, en association au CA-125, est systématique pour évaluer la réponse au traitement avant une éventuelle chirurgie d'intervalle. L'analyse de la régression tumorale sur la TDM repose sur les critères RECIST 1.1¹⁰⁰ mais dans la majorité des cas, les lésions de carcinose diffuse peuvent difficilement être prises pour cibles (formes micronodulaires, infiltration hétérogène) et il peut persister des anomalies TDM sans lésions histologiquement actives. Comme pour d'autres types de tumeurs^{282 283}, la TEP/TDM ¹⁸F-FDG pourrait être utilisée dans l'évaluation de la réponse thérapeutique en situation néo-adjuvante afin d'identifier précocement une réponse ou une progression avec des implications thérapeutiques non négligeables. En effet, le but est d'identifier le moment le plus opportun pour la réalisation de la chirurgie d'intervalle sans la retarder ou la réaliser trop précocement tout en économisant des cycles de chimiothérapie qui seraient alors administrés en situation adjuvante.

Selon une étude prospective publiée dans le JCO (Journal of Clinical Oncology) en 2005 d'Avril et al.²⁸⁴ portant sur 33 patientes, une diminution du SUVmax d'au moins 20% après le premier cycle de chimiothérapie néo-adjuvante et d'au moins 55% après le 3ème cycle est mieux corrélée à la survie globale que la réponse histologique (correspondant à l'absence de tumeur résiduelle ou à un reliquat tumoral de moins de 1cm et signes marqués de réponse à la chimiothérapie ou à un reliquat tumoral microscopique). La réponse métabolique est un facteur pronostique avec des survies globales médianes différentes à deux ans chez les patientes répondeurs métaboliques après une cure (38,3 mois versus 23,1 mois pour les non répondeurs) et après 3 cures de chimiothérapie (38,9 mois versus 19,7 mois) (figure 14). Dans cette étude, les réponses clinique et anatomopathologique ne sont pas corrélées à la survie globale. Une chirurgie avec un résidu tumoral inférieur à 1cm a pu être réalisée chez 83,3% des répondeurs métaboliques et uniquement chez 46,6% des non répondeurs métaboliques et une chirurgie complète chez 33,3% versus 13,3% respectivement dans les deux groupes. Des différences de survie globale médiane sont décrites en fonction du reliquat tumoral : 37,9 mois en cas de résidu inférieur à 1cm versus 15,2mois en cas de résidu tumoral supérieur à 1cm.

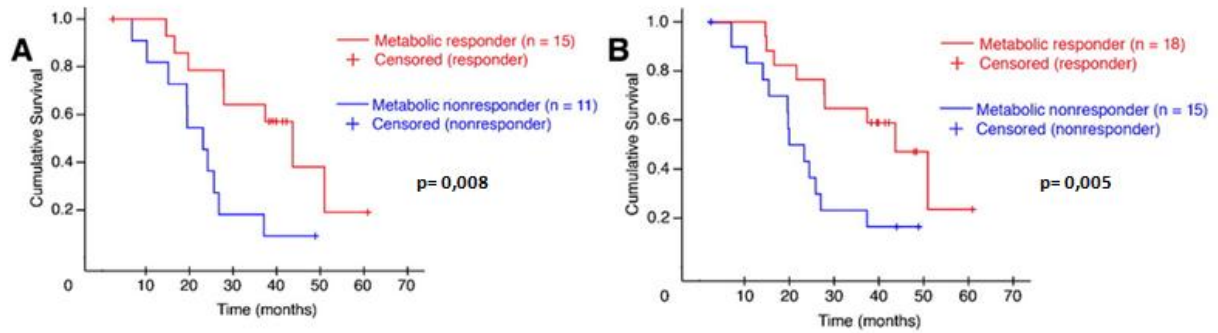


Figure 14. Survie globale des patientes en fonction de la diminution du SUVmax après une cure (<20% ou ≥20%) (A) et après trois cures (<55% ou ≥55%) (B).

L'étude de Martoni et al.²⁸⁵ a montré chez 42 patientes que la normalisation du SUVmax après trois cures de chimiothérapie néo-adjuvante était prédictive d'une réponse histologique complète ou de maladie résiduelle minime en cas de rajout de trois cures supplémentaires de chimiothérapie avant la chirurgie d'intervalle. Nishiyama et al.²⁸⁶ ont rapporté que la TEP/TDM ¹⁸F-FDG séparait efficacement les patientes « répondeuses » des « non-répondeuses » dans les cancers ovariens et utérins (21 patientes) en traitement néo-adjuvant : après traitement, une valeur du SUVmax inférieure à 3,8 identifiait les patientes répondeuses avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 64%. Une variation du SUVmax supérieure à 65% avait une sensibilité de 90% et une spécificité de 82%. Vallius et al.²⁵⁴ ont montré que la TEP/TDM ¹⁸F-FDG était capable d'identifier les patientes ne répondant pas à la chimiothérapie néo-adjuvante ; une diminution du SUVmax de moins de 57% correspondait à l'absence de réponse anatomopathologique lors de la chirurgie d'intervalle après 3 ou 4 cures.

D'autres paramètres de quantification que le SUVmax pourraient être utilisés dans l'évaluation de la réponse tumorale (MTV, TLG) mais non pas encore fait l'objet d'études publiées en situation néo-adjuvante dans les carcinomes ovariens contrairement à d'autres tumeurs (néoplasies mammaires^{255 287} et pancréatiques²⁸⁸ notamment).

L'ensemble de ces données a donné lieu au protocole de recherche prospectif IMOVA (**I**magerie du cancer de l'**O**vaire **A**vancé) mené à l'Institut Bergonié CLCC Aquitaine, afin d'étudier les données d'imagerie fonctionnelle dans la prise en charge du cancer de l'ovaire en première ligne traité par chimiothérapie néo-adjuvante. Ce protocole a pu être réalisé grâce au financement du laboratoire ROCHE et à la Fondation de l'Avenir.

Partie 2. Etude de cas

I) INTRODUCTION

Nous avons vu tout au long de cette première partie, que le cancer épithélial de l'ovaire est une maladie hétérogène dont le pronostic est lié à son diagnostic souvent tardif au stade de dissémination péritonéale et/ou ganglionnaire. Malgré une chimiosensibilité élevée aux sels de platine, la survie à 5 ans reste drastiquement faible de l'ordre de 40-45% tous stades confondus. Le facteur pronostique majeur est l'obtention d'un résidu tumoral macroscopique nul après chirurgie de cytoréduction. Pourtant, cette chirurgie souvent extensive n'est pas réalisable en première intention chez toutes les patientes et une chimiothérapie néo-adjuvante se révèle alors nécessaire, suivie d'une chirurgie d'intervalles. Dans ces stades avancés, l'enjeu serait de déterminer au plus tôt la réponse thérapeutique. Cette évaluation de la réponse est actuellement basée sur le suivi clinique associé au suivi du taux de CA-125 en association avec les variations de taille des lésions sur la TDM TAP injectée selon les critères RECIST 1.1. Ces deux méthodes d'évaluation possèdent leurs limites. La réponse mesurée par les critères RECIST est retardée par rapport aux données de l'imagerie fonctionnelle reflétant une diminution de la vascularisation, des phénomènes d'apoptose ou de nécrose. La TEP/TDM ¹⁸F-FDG et l'IRM fonctionnelle pourraient avoir un rôle à jouer dans l'évaluation précoce de la réponse aux traitements que ce soit en situation néo-adjuvante ou adjuvante. Néanmoins, ce rôle reste encore à préciser avec la nécessité d'utiliser des paramètres d'évaluation fiables et surtout reproductibles.

L'objectif principal de notre étude d'imagerie fonctionnelle, axée uniquement sur les données TEP, était d'évaluer de façon préliminaire la reproductibilité intra et inter-observateurs des paramètres de quantification (SUVmax, MTV, TLG) en TEP/TDM ¹⁸F-FDG dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante du cancer de l'ovaire de stade avancé. Une analyse descriptive de la reproductibilité de la réponse thérapeutique a été effectuée. Les objectifs secondaires, exploratoires, étudiaient la corrélation entre l'atteinte péritonéale en TEP/TDM ¹⁸F-FDG et l'atteinte péritonéale retrouvée lors de la chirurgie, la corrélation entre la survie sans progression (SSP) et les paramètres d'imagerie fonctionnelle. Enfin, la réponse thérapeutique obtenue en TEP/TDM ¹⁸F-FDG a été comparée à la réponse morphologique obtenue par l'évaluation scannographique et à la réponse biologique évaluée par le CA-125.

II) MATERIELS ET METHODES

1. Population et schéma de l'étude

Les patientes ont été incluses de façon prospective dans le cadre du protocole IMOVA (Imagerie Ovaire Avancé) à l'institut Bergonié, CLCC Sud-Ouest NCT02792959 entre septembre 2014 et mai 2016. Ce travail concerne uniquement les données TEP/TDM ¹⁸F-FDG de l'étude IMOVA ; l'analyse des données IRM protocolaires, ainsi que les données de la fusion TEP/TDM ¹⁸F-FDG et IRM feront l'objet de travaux ultérieurs.

a. Critères d'inclusion

- Femmes âgées de plus de 18 ans présentant un carcinome épithélial ovarien de haut grade, carcinome des trompes de Fallope ou carcinome péritonéal primitif de stade FIGO IIIc ou IV histologiquement confirmé par une biopsie ;
- Patientes jugées en RCP non éligibles d'emblée à une chirurgie de cytoréduction tumorale ;
- Nécessitant une chimiothérapie néo-adjuvante ;
- Espérance de vie supérieure à 3 mois ;
- Patientes éligibles à une chimiothérapie à base de paclitaxel et de carboplatine selon les pratiques du centre ;
- Affiliation à un régime de sécurité sociale ;
- Signature du consentement éclairé après information claire et loyale.

b. Critères de non-inclusion

- Participation à une autre étude portant sur un traitement antinéoplasique en cours d'investigation (traitement reçu depuis moins de 30 jours) ;
- Patiente préalablement traitée par chimiothérapie, radiothérapie ou chirurgie pour un cancer de l'ovaire ;
- Contre-indication à la chimiothérapie proposée ;
- Affection co-existante grave mettant le pronostic vital en jeu ;
- Autre affection médicale non contrôlée telle qu'une pathologie thyroïdienne, une maladie neuropsychiatrique, une infection, une insuffisance coronarienne ou une maladie cardiaque de grade 3-4, sérologie VIH positive connue ;
- Patiente privée de liberté et majeure faisant l'objet d'une mesure de protection légale ou hors d'état d'exprimer son consentement ;
- Diabète déséquilibré (glycémie > 2,5g/L à jeun) ;
- Grossesse ou allaitement ;
- Contre-indication à la réalisation d'IRM avec injection de produit de contraste (le protocole IMOVA comprenant la réalisation de 3 IRM).

c. Sélection des patientes et traitement

Le recrutement des patientes a été effectué lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) du centre afin de poser l'indication du traitement néo-adjuvant par chimiothérapie après analyse du bilan pré-thérapeutique. S'agissant d'une étude exploratoire de faisabilité des examens, le recrutement a été évalué à 5 patientes par an, soit dix patientes sur deux ans. Les patientes incluses ont bénéficié d'un traitement par 4 cycles de chimiothérapie en vue d'une chirurgie d'intervalle. Sept patientes ont été traitées par carboplatine AUC 5 à 6-paclitaxel 175mg/m² toutes les trois semaines et 3 patientes ont

reçu un schéma de type « dose dense » par carboplatine AUC 5 à 6 toutes les trois semaines et paclitaxel 80mg/m² J1-J8-J15 avec reprise à J21.

d. Schéma de l'étude

Chacune des patientes incluses a réalisé trois examens TEP/TDM ¹⁸F-FDG (figure 15):

- Pré-thérapeutique (dans les 4 semaines précédant le début du traitement) : TEP0 ;
- Après une cure de chimiothérapie, dans les 4 jours précédant la 2^{ème} cure : TEP1 ;
- Après 4 cycles de chimiothérapie, à 3 semaines de la dernière cure jusqu'à la veille de la chirurgie d'intervalle : TEP4.

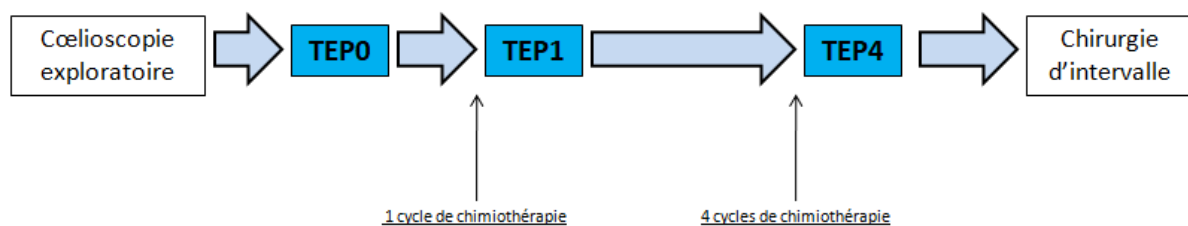


Figure 15. Schéma de l'étude

Les patientes ont également bénéficié d'une évaluation scannographique initiale par TDM TAP avant traitement et après les 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante permettant ainsi d'évaluer la réponse morphologique des lésions à la chimiothérapie avant chirurgie d'intervalle selon les critères RECIST 1.1 et de classer les patientes en différents groupes : réponse complète, réponse partielle, maladie stable ou progression. Le dosage du marqueur tumoral CA-125 était informatif chez toutes les patientes et son taux a été recueilli avant traitement et après les premier et quatrième cycles de chimiothérapie néo-adjuvante. Ces données ont été extraites des dossiers informatiques des patientes.

2. TEP/TDM ¹⁸F-FDG

a. Réalisation de l'examen

L'ensemble des examens TEP/TDM ¹⁸F-FDG a été réalisé dans le service de médecine nucléaire de l'institut Bergonié sur le tomographe à émission de positon couplé à un tomodensitomètre Philips Gemini TOF 16. Les 3 examens TEP/TDM ¹⁸F-FDG pour chaque patiente ont été effectués de manière similaire :

- patiente à jeun d'au moins 6h, contrôle de la glycémie ;
- hydratation IV par 500mL de sérum salé ;
- injection de 3MBq/kg de ¹⁸F-FDG ;
- injection de Furosémide 20mg, 20 minutes après l'injection du ¹⁸F-FDG ;
- repos musculaire de 60 minutes ;

- miction avant passage sous caméra ;
- acquisition TDM sans injection de produit de contraste (16 barrettes, épaisseur de coupes: 3mm, pitch : 0,81);
- acquisition TEP/TDM de la base du crâne à la racine des cuisses soit 8 à 9 pas jointifs d'une durée de 1min 30 chacun, bras levés ;
- reconstruction faisant appel à un algorithme itératif RAMLA 3D et équipé du système Astonish.

b. Analyse des données de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG

i. Mesure des paramètres semi-quantitatifs

L'analyse des différents examens a été réalisée par deux médecins nucléaires (lecteur 1 et lecteur 2). Lors de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG pré-thérapeutique (TEP0), des lésions cibles ont été déterminées pour chaque patiente par le lecteur 1. Ces lésions cibles correspondaient à la lésion la plus intense (soit celle ayant le SUVmax le plus élevé) dans chacune de cinq aires anatomiques prédéfinies (soit au maximum cinq lésions cibles par patiente):

- sus-diaphragmatique ;
- sus-mésocolique ;
- sous-mésocolique ;
- aires ganglionnaires ;
- viscères

Les paramètres suivants ont été mesurés pour chacune des lésions cibles en utilisant la console de traitement Philips EBW et le logiciel TumorTrack®:

- SUVmax selon une région d'intérêt (Region Of Interest, ROI) volumique, de manière semi-automatique,
- MTV et TLG selon un contourage semi-automatique sur le logiciel TumorTrack® Philips avec un seuillage à 41% du SUVmax (recommandations européennes) et un ajustement manuel pour les lésions peu fixantes ou pour exclure les fixations physiologiques (digestives, urinaires) dans les trois plans de l'espace.

L'ensemble des mesures a été effectué sur les images corrigées de l'atténuation.

Après une cure (TEP1) et après 4 cycles de chimiothérapie (TEP4), les mêmes paramètres (SUVmax, MTV, TLG) de ces mêmes lésions cibles ont été évalués selon une méthode identique. Les variations sous traitement comparativement à l'examen pré-thérapeutique (delta SUVmax 0-1 et 0-4; delta MTV0-1 et 0-4 et delta TLG 0-1 et 0-4) ont également été calculées en utilisant la formule suivante $(xTEP0 - xTEP1 \text{ ou } TEP4) / xTEP0$ où x représente le paramètre étudié.

Les données ont été collectées à partir de 3 fiches pour chaque patiente, une fiche propre à chaque examen et à chaque lecteur, en aveugle l'un de l'autre. Les TEP1 et TEP4 ont été interprétées en connaissance des examens antérieurs, notamment de l'examen pré-thérapeutique mais sans connaissance de l'évolution clinico-biologique, les dossiers ayant été anonymisés.

Tous les examens ont été lus indépendamment par les deux médecins nucléaires (lecteurs 1 et 2), en aveugle l'un de l'autre, afin d'apprécier la reproductibilité inter-observateurs des mesures. Un médecin nucléaire (lecteur 1) a effectué une seconde lecture à au moins un mois d'intervalle afin d'évaluer la reproductibilité intra-observateur. Les lésions cibles ont été déterminées par le lecteur 1 lors de sa première lecture. Les fiches à compléter pour la deuxième lecture du lecteur 1 et les fiches du lecteur 2 mentionnaient uniquement la localisation anatomique des lésions cibles choisies parmi les cinq aires anatomiques décrites ci-dessus.

ii. Evaluation de l'atteinte péritonéale

Nous avons étudié l'atteinte péritonéale sur la TEP/TDM ^{18}F -FDG en déterminant les scores de Fagotti et du PCI, en aveugle des comptes-rendus opératoires. Les scores de la TEPO ont été comparés aux scores obtenus lors de la cœlioscopie exploratoire initiale. Les scores calculés à la TEP4 ont été comparés à ceux obtenus lors de la laparotomie réalisée au moment de la chirurgie d'intervalle. Les scores étaient mentionnés dans les comptes-rendus opératoires. La recherche de critères limitant la résécabilité (atteinte diffuse du grêle, de la racine du mésentère, du tronc coélique et du hile hépatique) sur la ^{18}F -FDG initiale (TEPO) a également été effectuée et comparée aux données chirurgicales disponibles.

3. Données de survie

La survie sans progression et la survie globale ont été évaluées en prenant comme référence initiale la date de la première cure de chimiothérapie. Toutes les patientes incluses ont eu un suivi minimum de 12 mois.

4. Analyse statistique

a. Objectif principal : Reproductibilité intra et inter-observateurs

L'objectif principal de notre étude était l'évaluation de la reproductibilité intra et inter-observateurs des mesures du SUVmax, du MTV et du TLG des lésions cibles définies ainsi que l'analyse descriptive de la reproductibilité de la variation sous traitement de ces paramètres.

Nous avons représenté dans un tableau, les valeurs du SUVmax de la lésion la plus intense ainsi que les valeurs de la somme du MTV (mL) et du TLG (g) des lésions cibles pour les trois

examens de chaque patiente et pour chacun des lecteurs. La reproductibilité des mesures a été représentée selon des graphiques de Bland et Altman réalisés grâce au logiciel XLSTAT®. Les différences entre les deux mesures d'une même lésion sont représentées en fonction de leur moyenne. Par convention, la valeur exprimée en abscisse représente la moyenne des mesures et la valeur exprimée en ordonnée correspond à la différence des moyennes entre les deux mesures. En cas de concordance parfaite, la moyenne des différences (ou biais) est nulle et tous les points doivent se situer sur la droite d'ordonnée 0. Le biais moyen correspond à la moyenne des valeurs absolues des différences. Chaque graphique comprend également des limites d'agrément supérieure et inférieure (on fait l'hypothèse que les différences suivent une loi normale avec 95% des valeurs comprises entre +/- 2 déviations standards). Pour le MTV et le TLG trois représentations ont été effectuées : une avec l'ensemble des mesures et deux autres représentations en fonction de valeurs seuils : MTV moyen < ou > à 100mL et TLG moyen > ou < à 500g (annexes 2, 3, 4 et 5).

Afin d'évaluer la reproductibilité intra et inter-observateurs des différents paramètres, nous avons utilisé les deux tests statistiques principalement retrouvés dans la littérature :

- Le coefficient de corrélation intra-classe, calculé grâce au le logiciel IBM SPSS®, et variant de 0 à 1. Plus sa valeur se rapproche de 1, plus la corrélation entre les deux mesures est importante. C'est le test statistique le plus adapté à notre situation ;
- Nous avons également calculé le coefficient de Pearson. Plus ce coefficient est proche des valeurs extrêmes (-1 et 1), plus la corrélation linéaire entre les deux variables est forte. Une corrélation égale à 0 signifie que les deux variables sont indépendantes. Ce test est davantage adapté pour mesurer la force d'un lien entre deux variables quantitatives et a été calculé car utilisé dans certaines études de reproductibilité.

L'ensemble des mesures pour chacun de ces trois paramètres et pour chaque lecture a été par ailleurs représentée par des box-plot ou boîtes à moustaches, un exemple étant représenté par la figure 16. La barre horizontale centrale correspond à la médiane, les limites supérieures et inférieures des boîtes sont respectivement les premier et troisième quartiles. 50% des données centrales se trouvent entre ces deux limites, 25% se trouvent au-dessus et 25% en-dessous. Le trait rouge correspond à la moyenne.

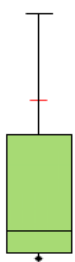


Figure 16. Exemple de boîte à moustaches

Des lésions considérées comme non cibles selon PERCIST à l'examen initial et inférieures aux bruits de fond vasculaire et hépatique après chimiothérapie (définissant la réponse métabolique complète selon PERCIST) ont pu être mesurées et prises en compte dans l'analyse. Si l'un des deux lecteurs a effectué des mesures de ces lésions non cibles, nous avons par convention attribué une valeur nulle aux autres lectures en l'absence de mesures.

Enfin, une analyse descriptive de la réponse thérapeutique a été effectuée pour chacune des 10 patientes incluses. Nous avons calculé les deltas SUVmax0-1 et 0-4 en prenant en compte le SUVmax de la lésion la plus intense sur chaque examen permettant ainsi de classer les patientes en 4 groupes : réponse métabolique complète, réponse métabolique partielle, maladie stable ou maladie progressive selon les critères PERCIST. Les deltas MTV 0-1 et 0-4 et les deltas TLG 0-1 et 0-4 de chaque patiente ont également été calculés pour chaque lecteur.

b. Objectifs secondaires

i. Comparaison de l'atteinte péritonéale en TEP/TDM ¹⁸F-FDG aux données chirurgicales

Une analyse descriptive de l'atteinte péritonéale a été effectuée en déterminant les scores médians de Fagotti et moyens de PCI lors de l'analyse des TEPO et TEP4, en aveugle des comptes-rendus opératoires. Ces mêmes scores ont été recueillis sur les comptes-rendus opératoires de la coelioscopie exploratoire initiale et de la chirurgie d'intervalle. Une comparaison descriptive des atteintes péritonéales limitant la résécabilité (atteinte du hile hépatique, du tronc coélique, atteinte diffuse des anses grêles et de la racine du mésentère) a été effectuée entre la TEPO et la coelioscopie exploratoire initiale.

ii. Corrélation des paramètres semi-quantitatifs à la survie sans progression

Nous avons recherché une différence statistiquement significative du SUVmax de la lésion la plus intense, du MTV total et du TLG total (englobant l'ensemble des lésions et non uniquement les lésions cibles) de la TEPO entre deux groupes de patientes : celles ayant rechuté et celles n'ayant pas rechuté au terme du suivi. Pour cela nous avons utilisé le test-t de Student avec un seuil de significativité de 0,05. Ce test est un test statistique permettant de rechercher une différence significative entre les moyennes des données de deux groupes grâce au logiciel JMP®.

De la même façon, nous avons recherché une différence statistiquement significative des variations sous traitement (delta SUVmax 0-4, delta MTV 0-4 et delta TLG 0-4 en prenant comme référence la 1^{ère} lecture du lecteur 1) entre ces deux groupes de patientes.

Des courbes de survie de type Kaplan Meier en fonction de la diminution du SUVmax ont été réalisées grâce au logiciel XLSTAT®. Nous avons déterminé les valeurs seuils à partir de l'étude d'Avril et al.²⁸⁴ dans laquelle une diminution de 20% après une cure et de 55% après trois cures était corrélée à la survie globale. Nous avons gardé le seuil de 20% après une cure et avons estimé qu'après 4 cures une diminution d'au moins 60% pouvait être attendue.

iii. Comparaison de la réponse thérapeutique en TEP/TDM ¹⁸F-FDG par rapport à la réponse biologique et à la réponse TDM

Nous avons comparé la réponse métabolique obtenue à la TEP4 selon les critères PERCIST à la réponse scannographique obtenue selon les critères RECIST 1.1 grâce au scanner réalisé après les 4 cycles de chimiothérapie néo-adjuvante. Nous avons également étudié les variations sous traitement du CA-125 et comparé ses variations aux examens morphologiques.

III) RESULTATS

1. Caractéristiques des patientes

De septembre 2014 à mai 2016, 11 patientes consécutives éligibles ont été incluses de manière prospective. Dix patientes ont été analysées, une patiente étant décédée après la première cure de chimiothérapie (décès spécifique).

L'âge moyen et médian des 10 patientes analysées était respectivement de 64,1 ans et de 67,1 ans [41,7-77,4]. 9 patientes présentaient un carcinome séreux de haut grade selon le MD Anderson et une patiente (patiente 8) présentait un carcinome séreux de bas grade selon le MD Anderson mais de haut grade selon le *grading* cellulaire de Berg.

Le tableau 5 ci-dessous présente les caractéristiques des patientes de l'étude.

| | |
|--|----------------------|
| N | 10 |
| Age médian | 67.1 ans [41,7-77,4] |
| Séreux de haut grade selon le MD Anderson | 9 |
| Séreux de haut grade selon le <i>grading</i> de Berg | 1 |
| Localisation du primitif | |
| Ovaire | 8 |
| Trompes | 1 |
| Péritonéal primitif | 1 |
| FIGO | |
| IIIc | 4 |
| IV | 6 |
| Statut BRCA | |
| BRCA1muté | 1 |
| BRCA2muté | 1 |
| Non muté | 3 |
| Non disponible | 5 |
| Délai entre coelioscopie exploratoire et 1^{ère} cure de chimiothérapie (jours) | 27,4 26 [21-50] |
| Délai entre C4 et chirurgie d'intervalle (jours) | 32,5/30,5 [25-50] |
| CA-125 (UI/mL) à l'inclusion | |
| Moyenne | 2190,2 |
| Médiane | 800 [317-8978] |

Tableau 5: Caractéristiques des patientes

2. Caractéristiques des examens TEP/TDM ¹⁸F-FDG

Trente examens TEP/TDM ¹⁸F-FDG ont été étudiés (3 pour chaque patiente). L'activité moyenne de ¹⁸F-FDG injectée était de 180MBq [153-241] pour un poids moyen de 60kg [51-78] soit la donnée théorique attendue de 3MBq/kg. Le délai moyen entre l'injection du ¹⁸F-FDG et l'acquisition était de 64minutes [60-86]. La glycémie moyenne à jeun des patientes avant réalisation de la TEP était de 0,88g/L [0,67-1,1g/L]. Le délai entre la coelioscopie exploratoire et la TEP0 était de 20,3 jours avec une médiane de 22 jours [5-37] et le délai entre la chirurgie d'intervalle et la TEP4 moyen était de 11,2 jours avec une médiane de 9, jours [4-28]. Chez les patientes recevant le schéma classique de chimiothérapie, le délai entre la 1^{ère} cure de chimiothérapie et la TEP1 était en moyenne de 17,6 jours avec une médiane de 18 jours [12-22] et le délai entre la 4^{ème} cure et la TEP4 était de 16,3 jours avec une médiane de 22 jours [14-29]. Pour les patientes traitées selon un protocole dose-dense, le délai entre le J15 du premier cycle et la TEP1 était de 8 jours en moyenne avec une médiane de 4 jours [3-17] et entre le délai entre le J15 de la 4^{ème} cure et la TEP4 était en moyenne de 16,3 jours avec une médiane de 17 jours [16-27].

3. Objectif principal : Reproductibilité intra et inter-observateurs

Au total, les SUVmax, MTV et TLG de 107 lésions cibles ont été mesurés et utilisés pour l'analyse statistique. Le tableau 6 ci-dessous représente les données chiffrées des paramètres TEP étudiés (SUVmax de la lésion la plus intense sur chaque examen, somme des MTV en mL et des TLG en g des lésions cibles). Chacune des 10 colonnes correspond à une des 10 patientes incluses.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|-------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|
| SUVmax 0-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 12,4 | 16,7 | 18,1 | 13 | 17,3 | 7,5 | 14,8 | 5,6 | 14 | 13,2 |
| SUVmax 0-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 12,4 | 16,6 | 18,2 | 13 | 17,2 | 8,7 | 14,8 | 5,6 | 14 | 13,2 |
| SUVmax 0-lecteur 2 | 12,4 | 16,6 | 18,1 | 13 | 17,2 | 8,7 | 14,8 | 5,6 | 14 | 13,2 |
| SUVmax 1-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 4,4 | 7,3 | 13,3 | 11 | 11,1 | 5,2 | 20,4 | 6 | 15,6 | 10 |
| SUVmax 1-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 5,4 | 7,8 | 13,3 | 11,1 | 11,1 | 5,3 | 20,4 | 6 | 15,6 | 10 |
| SUVmax 1-lecteur 2 | 5,4 | 7,3 | 13,3 | 11,1 | 11,1 | 5,3 | 20,4 | 6 | 15,6 | 10 |
| SUVmax 4-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 6,1 | 0 | 2,5 | 7,5 | 0 | 5 | 5,3 | 4,7 | 15,5 | 3,9 |
| SUVmax 4-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 6,1 | 0 | 1,8 | 7,5 | 0 | 5,9 | 5,3 | 4,7 | 15,5 | 3,9 |
| SUVmax 4-lecteur 2 | 2 | 0 | 0 | 7,5 | 0 | 4,7 | 5,3 | 4,7 | 15,5 | 3,9 |
| MTV 0 lésions cibles-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 104,2 | 1818,4 | 53,5 | 206,7 | 278,3 | 210,2 | 78,4 | 56,3 | 267,8 | 107,8 |
| MTV 0 lésions cibles-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 188,3 | 429,9 | 50,2 | 317,8 | 246,6 | 124,5 | 68,8 | 45,6 | 255,3 | 134,2 |
| MTV 0 lésions cibles-lecteur 2 | 113,6 | 398,1 | 52,5 | 349,9 | 681,4 | 916,2 | 62,9 | 68,7 | 213,8 | 84,7 |
| MTV1 lésions cibles-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 61 | 163,1 | 37,6 | 290 | 130,8 | 209,1 | 30,6 | 68 | 232,8 | 52 |
| MTV1 lésions cibles-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 100,3 | 118,7 | 32,2 | 280,9 | 96,9 | 286,4 | 33,2 | 48,2 | 144,4 | 38,3 |
| MTV1 lésions cibles-lecteur 2 | 89,9 | 156,2 | 35,4 | 275,6 | 105,1 | 1000,8 | 32,2 | 47,5 | 188,8 | 38,9 |
| MTV4 lésions cibles-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 2,2 | 0 | 2,5 | 50 | 0 | 306,4 | 8,8 | 14,8 | 150,9 | 3,2 |
| MTV1 lésions cibles-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 3,9 | 0 | 1,8 | 41,4 | 0 | 405,4 | 10,2 | 12,8 | 144,4 | 2,8 |
| MTV1 lésions cibles-lecteur 2 | 36,7 | 0 | 0 | 47,4 | 0 | 518,3 | 12,6 | 25 | 149 | 2,8 |
| TLG0 lésions cibles-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 580,8 | 6215,6 | 432,5 | 1622,6 | 2667 | 911,3 | 626,5 | 147,4 | 1522,1 | 666,1 |
| TLG0 lésions cibles-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 727,7 | 3747 | 753,5 | 2318,6 | 1842 | 542,3 | 554,2 | 133,9 | 1501,2 | 868,8 |
| TLG0 lésions cibles-lecteur 2 | 670,1 | 3567 | 434,5 | 2533,4 | 6169,6 | 3724,5 | 516,2 | 172,3 | 1480,9 | 574 |
| TLG1 lésions cibles-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 168,1 | 520,5 | 228,6 | 1899,2 | 522,5 | 686,7 | 274,8 | 203,5 | 1420,6 | 213,3 |
| TLG1 lésions cibles-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 255,1 | 399,5 | 203,9 | 1833,3 | 465,8 | 931 | 282,1 | 151,9 | 446,5 | 181,3 |
| TLG1 lésions cibles-lecteur 2 | 228,3 | 501,7 | 223,7 | 1873,7 | 494,6 | 2969,5 | 278,1 | 158 | 1329,4 | 174,8 |
| TLG4 lésions cibles-lecteur 1-1 ^{ère} lecture | 7,3 | 0 | 0,4 | 200 | 0 | 942,3 | 28,3 | 38,1 | 1124,4 | 7,6 |
| TLG4 lésions cibles-lecteur 1-2 ^{ème} lecture | 18,4 | 0 | 2,2 | 162,4 | 0 | 1154 | 31,6 | 33,4 | 1222,1 | 7,6 |
| TLG4 lésions cibles-lecteur 2 | 39,3 | 0 | 0 | 197,2 | 0 | 1388,5 | 33,7 | 120 | 1107,3 | 8,3 |

Tableau 6: Données chiffrées des paramètres TEP des différentes lectures pour les 10 patientes : SUVmax, MTV (mL) et TLG (g)

a. SUVmax

i. Reproductibilité intra-observateur

Les valeurs moyennes du SUVmax des lectures 1 et 2 du lecteur 1 étaient respectivement de 7,18 [0-20,4] avec un écart type de 4,67 et de 7,29 [0-20,4] avec un écart type de 4,59. Le biais moyen était de 0,10 [-0,02 ; 0,23]. Les limites d'agrément supérieure et inférieure étaient respectivement de -1,17 et 1,37 (figure 17). Ces limites excluaient 5 valeurs (4,7%) dont trois d'entre elles sont inférieures à la définition d'une lésion cible selon PERCIST (calculé en moyenne à 4,87 [3,87- 6,12] dans notre étude). Les coefficients de corrélation intra-classe et de Pearson étaient respectivement de 0,99 [0,985 ; 0,993] et de 0,99.

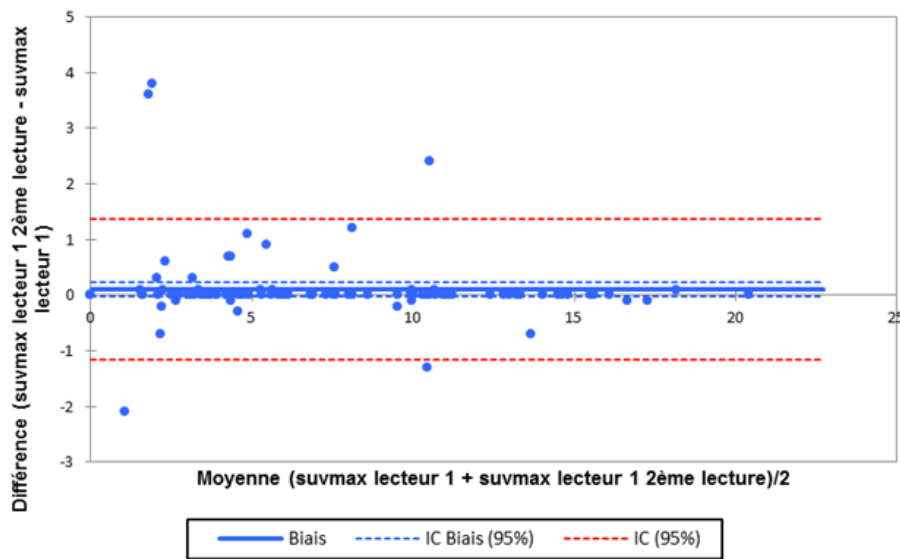


Figure 17. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateur du SUVmax

ii. Reproductibilité inter-observateurs

Les valeurs moyennes du SUVmax des lecteurs 1 et 2 étaient respectivement de 7,18 [0-20,4] et de 7,2 [0-20,4] avec un écart type respectivement de 4,67 et 4,73. Le biais moyen était de 0,01 [-0,21 ; 0,23]. Les limites d'agrément supérieure et inférieure étaient respectivement de -2,24 et 2,27 (figure 18). Ces limites excluaient 9 valeurs (8,4%) dont six d'entre elles étaient inférieures à la définition d'une lésion cible selon PERCIST (4,87 [3,87- 6,12] dans notre étude). Le coefficient de corrélation intra-classe était de 0,97 [0,957 ; 0,980] et le coefficient de corrélation de Pearson de 0,97.

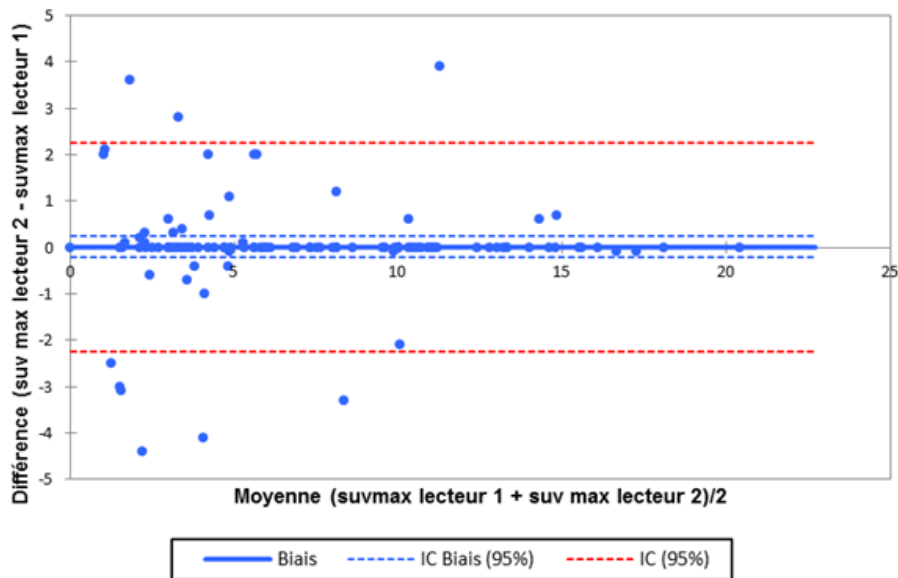


Figure18. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs du SUVmax

iii. Comparatif intra et inter-observateurs SUVmax

La figure 19 représente par un box-plot les mesures du SUVmax pour chacune des trois lectures.

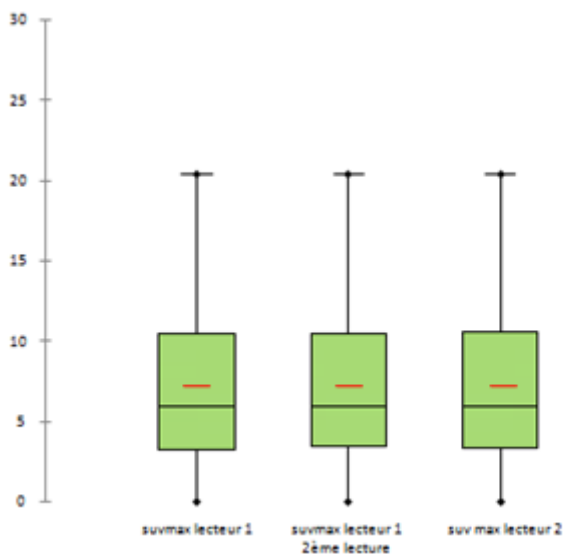


Figure 19. Représentation des valeurs du SUVmax pour chaque lecture (box-plot ou boîte à moustaches)

b. MTV

i. Reproductibilité intra-observateur

Les valeurs moyennes de MTV de la lecture 1 et 2 étaient respectivement de 46,68mL [0-840] avec un écart type de 121,15 et de 33,27mL [0-382] avec un écart type de 63,47. Le

biais moyen était de -13,401 [-32,30 ; 5,48]. Les limites d'agrément supérieure et inférieure étaient respectivement de -206,61 et de 179,80 (figure 20). Le coefficient de corrélation intra-classe était de 0,477 [0,317 ; 0,611] et le coefficient de corrélation de Pearson de 0,58. La reproductibilité semblait meilleure pour les faibles volumes (<100mL) comme illustré par les Bland et Altman en annexe 2.

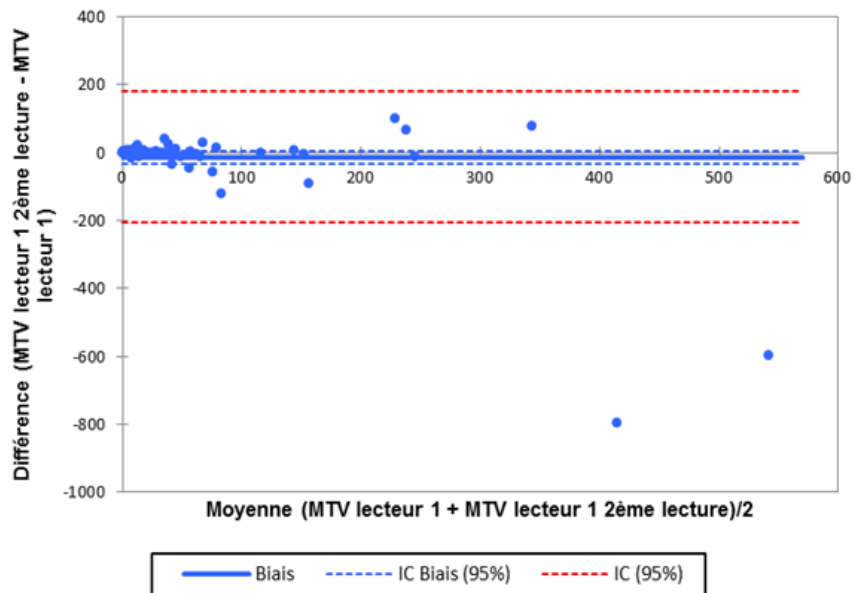


Figure 20. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateur du MTV

ii. Reproductibilité inter-observateurs

Les valeurs moyennes de MTV des lecteurs 1 et 2 étaient respectivement de 46,68mL [0-840] avec un écart type de 121,15 et de 52,99mL [0-503,5] avec un écart type de 106,78. Le biais moyen était de 6,314 [-18,88 ; 31,51]. Les limites d'agrément supérieure et inférieure étaient respectivement de -251,36 et de 236,99 (figure 21). Le coefficient de corrélation intra-classe était de 0,339 [0,159 ; 0,497] et le coefficient de Pearson de 0,34. Là encore, la reproductibilité semblait meilleure pour les lésions <100mL (annexe 3).

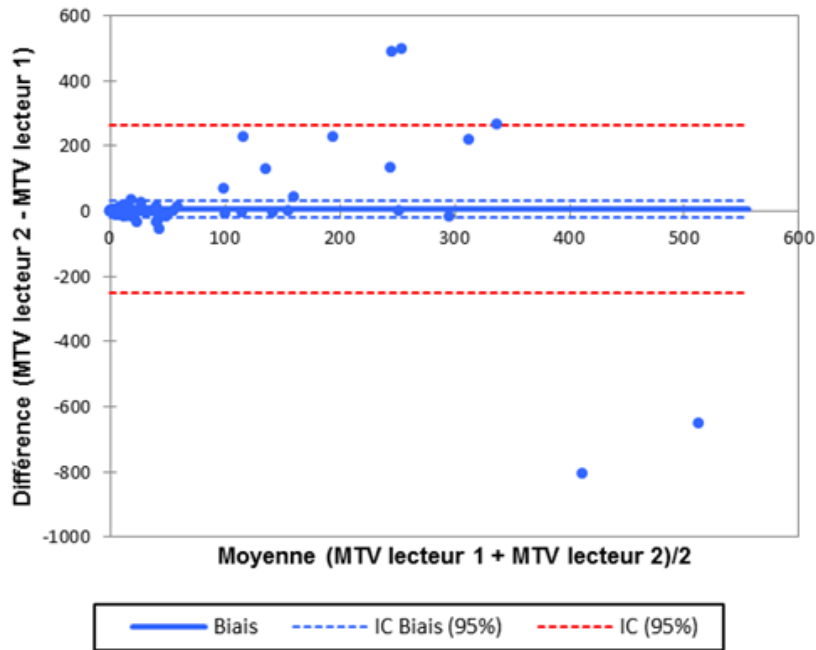


Figure 21. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs du MTV

iii. Comparatif intra et inter-observateurs MTV

La figure 22 représente par un box-plot les mesures du MTV pour chacune des trois lectures.

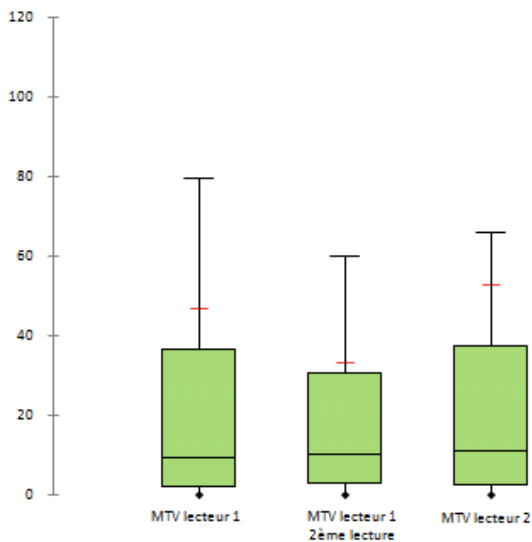


Figure 22. Représentation des valeurs du MTV pour chaque lecture

c. TLG

i. Reproductibilité intra-observateur

La moyenne des mesures du TLG lors des deux lectures était respectivement de 223,24g [0-4617] et 193,03g [0-2092] avec un écart type de 551,21 et 396, 20. Le biais moyen était de -

30,21 [-84,49 ; 24,07] avec des limites d'agrément supérieure et inférieure de -585,33 et 524,90 (figure 23). Le coefficient de corrélation intra-classe était de 0,826 [0,754 ; 0,878] et le coefficient de corrélation de Pearson de 0,87. La reproductibilité semblait améliorée pour les lésions ayant un TLG <500g (annexe 4).

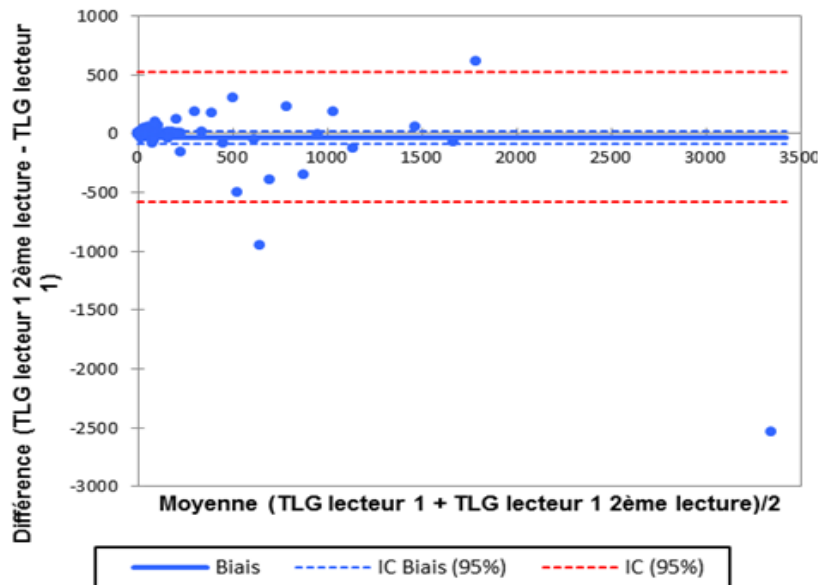


Figure 23. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateur du TLG

ii. Reproductibilité inter-observateurs

Les valeurs moyennes de TLG étaient pour le lecteur 1 de 223,241g [0-4617] avec un écart type de 551,21 vs 289,24g [0-2864] pour le lecteur 2 avec un écart type de 578,18. Le biais moyen était de 66 [-22,01 ; 154,01] avec des limites d'agrément de -833,99 et 965,99, excluant 4 valeurs (figure 24). Le coefficient de corrélation intra-classe était de 0,667 [0,548 ; 0,760] et le coefficient de corrélation de Pearson de 0,67. La reproductibilité semblait meilleure pour les lésions ayant un TLG <500g (annexe 5).

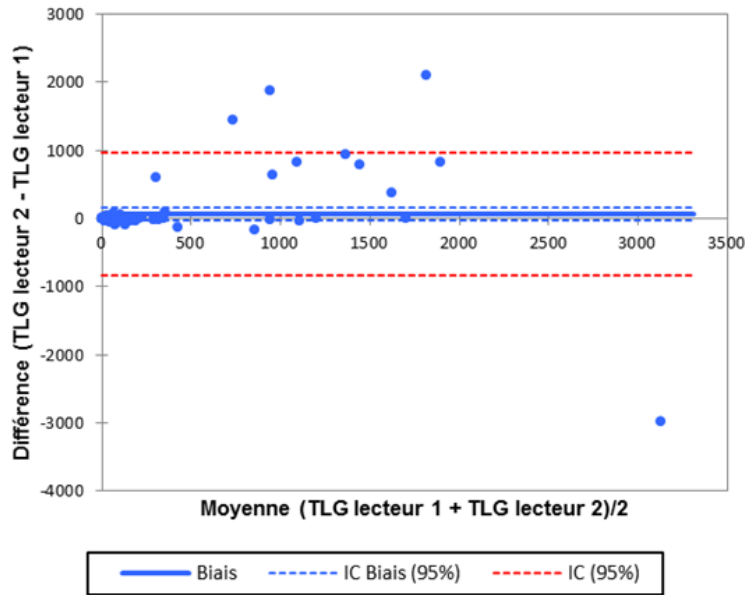


Figure 24. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs du TLG

iii. Comparatif intra et inter-observateurs TLG

La figure 25 représente par un box-plot les mesures du TLG pour chacune des trois lectures.

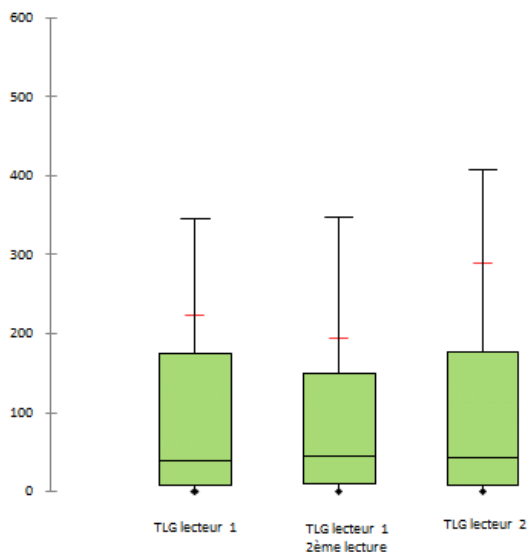


Figure 25. Représentation des valeurs du TLG pour chaque lecture

d. Reproductibilité de l'évaluation de la réponse thérapeutique

L'évaluation de la réponse thérapeutique en se basant sur les critères PERCIST (c'est-à-dire en prenant en compte uniquement le SUVmax de la lésion la plus intense sur chaque examen) est représentée par le tableau 7 ci-dessous. Le delta SUVmax 0-1 permettait de classer les patientes en maladie stable, maladie progressive ou en réponse partielle de

manière identique que ce soit en intra ou en inter-observateurs (4 patientes en réponse partielle, 5 en maladie stable et 1 en maladie progressive). Le delta SUVmax 0-4 permettait de classer 9 patientes de façon identique en intra et en inter-observateurs (5 en réponse partielle, 2 en réponse complète et 1 en maladie stable), une patiente étant classée en réponse partielle par le lecteur 1 lors de la 1^{ère} lecture et en réponse complète par le lecteur 1 lors de la 2^{ème} lecture et par le lecteur 2 (patiente 3). Les variations sous chimiothérapie du MTV et du TLG étaient plus hétérogènes, notamment pour les patientes 4,6 et 9 en intra-observateur et pour les patientes 4, 6 et 8 en inter-observateurs (tableau 7).

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| ΔSUVmax0-1 (%) | | | | | | | | | | |
| lecteur1-1ère lecture | -64,5 (RP) | -56,2 (RP) | -26,5 (MS) | -15,3 (MS) | -35,8 (RP) | -30,7 (RP) | +37,8 (MP) | +7,1(MS) | +11,4 (MS) | -24,2 (MS) |
| lecteur1-2ème lecture | -56,5 (RP) | -53,0 (RP) | -26,9 (MS) | -15,3 (MS) | -35,5 (RP) | -39,1 (RP) | +37,8 (MP) | +7,1(MS) | +11,4 (MS) | -24,2 (MS) |
| lecteur2 | -56,5 (RP) | -56,0 (RP) | -26,9 (MS) | -15,3 (MS) | -35,5 (RP) | -39,1 (RP) | +37,8 (MP) | +7,1(MS) | +11,4 (MS) | -24,2 (MS) |
| ΔSUVmax0-4 | | | | | | | | | | |
| lecteur1-1ère lecture | -50,8 (RP) | -100 (RC) | -86,1 (RP) | -42,3 (RP) | -100 (RC) | -33,3 (RP) | -64,2 (RP) | -16(MS) | +10,7 (MS) | -70,5 (RP) |
| lecteur1-2ème lecture | -50,8 (RP) | -100 (RC) | -90,1 (RC) | -42,3 (RP) | -100 (RC) | -32,2 (RP) | -64,2 (RP) | -16,1 (MS) | +10,7 (MS) | -70,5 (RP) |
| lecteur 2 | -83,9 (RP) | -100 (RC) | -100 (RC) | -42,3 (RP) | -100 (RC) | -45,9 (RP) | -64,2 (RP) | -16 (MS) | +10,7 (MS) | -70,5 (RP) |
| ΔMTV0-1 | | | | | | | | | | |
| lecteur1-1ère lecture | -41,4 | -91 | -29,7 | +40,3 | -53,0 | -0,5 | -60,9 | +20,7 | -13,1 | -51,7 |
| lecteur1-2ème lecture | -46,8 | -72,3 | -35,9 | -11,6 | -60,7 | +130 | -51,7 | +5,7 | -57,5 | -71,4 |
| lecteur2 | -20,9 | -60,8 | -32,6 | -21,2 | -84,6 | +9,2 | -48,9 | -30,1 | -11,7 | -52,4 |
| ΔMTV0-4 | | | | | | | | | | |
| lecteur1-1ère lecture | -98,1 | -100 | -95,3 | -75,8 | -100 | +45,8 | -88,8 | -73,7 | -43,6 | -97,0 |
| lecteur1-2ème lecture | -96,9 | -100 | -96,4 | -86,9 | -100 | +225,6 | -85,2 | -71,9 | -43,4 | -97,9 |
| lecteur 2 | -67,7 | -100 | -100 | -86,4 | -100 | -43,4 | -80,0 | -63,6 | -30,3 | -96,7 |
| ΔTLG0-1 | | | | | | | | | | |
| lecteur1-1ère lecture | -66,9 | -91,6 | -47,1 | +17,1 | -80,4 | -24,6 | -56,3 | +38,1 | -6,7 | -67,9 |
| lecteur1-2ème lecture | -64,9 | -89,3 | -72,9 | -20,9 | -74,7 | +71,5 | -49,1 | +13,4 | -70,3 | -79,1 |
| lecteur2 | -65,9 | -85,9 | -48,5 | -26,0 | -91,9 | -20,3 | -46,1 | -8,3 | -10,2 | -69,5 |
| ΔTLG0-4 | | | | | | | | | | |
| lecteur1-1ère lecture | -98,6 | -100 | -99,9 | -87,7 | -100 | +3,4 | -95,5 | -74,2 | -26,1 | -98,9 |
| lecteur1-2ème lecture | -97,5 | -100 | -99,7 | -92,9 | -100 | +112,6 | -94,3 | -75,1 | -18,6 | -99,1 |
| lecteur 2 | -94,1 | -100 | -100 | -92,2 | -100 | -62,7 | -93,5 | -30,4 | -25,2 | -98,6 |

Tableau 7 : Tableau représentant la reproductibilité intra et inter observateurs des variations sous traitement des paramètres TEP (SUVmax, MTV et TLG) des 10 patientes. RP : réponse partielle ; RC : réponse complète ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive

4. Objectifs secondaires

a. Comparaison de l'atteinte péritonéale en TEP/TDM ¹⁸F-FDG aux données chirurgicales

i. TEP pré-thérapeutique versus coelioscopie exploratoire

Le score de Fagotti médian à la TEPO était de 8 [4-10] et de 8 également lors de la coelioscopie exploratoire initiale [4-12]. Le score était identique chez 5 patientes. Le score de Fagotti différait chez 4 patientes, la TEP surestimant l'atteinte péritonéale dans 2 cas et la sous-estimant dans 2 autres cas. Le score n'était pas disponible pour une patiente.

Le score PCI n'était pas disponible pour trois patientes. Pour les 7 autres patientes, il était différent entre la TEPO et des données chirurgicales. Le PCI évalué à la TEPO sous-estimait l'atteinte péritonéale chez 5 patientes et le surestimait chez 2 patientes : le PCI moyen à la TEPO était de 15,3 versus 20 lors de l'évaluation coelioscopique.

L'ensemble des données est représenté par le tableau 8 ci-dessous.

ii. TEP de fin de chimiothérapie versus chirurgie d'intervalle

Le score de Fagotti était différent chez toutes les patientes analysables après la chimiothérapie néo-adjuvante. Il était globalement sous-estimé en TEP avec un score médian de 2 à la TEP4 (0-6) avec 3 patientes ayant un score nul, 4 patientes un score de 2, une patiente un score de 4 et deux patientes un score de 6. Lors de la chirurgie, le score de Fagotti médian est de 6 (0-10) : 1 patiente ayant un score nul, 2 patientes ayant des scores de 4 et 6, 3 patientes un score de 8 et une patiente un score de 10. Le score de Fagotti n'est pas disponible pour une patiente.

Le score PCI moyen lors de la chirurgie d'intervalle était de 10,5 et n'était pas disponible pour deux patientes. Là encore, la TEP4 sous-estimait globalement l'atteinte péritonéale avec un score moyen de 6 pour les 8 patientes comparables (tableau 8).

La comparaison descriptive des atteintes péritonéales limitant la résécabilité entre la TEP/TDM ¹⁸F-FDG et les données de la coelioscopie exploratoire initiale pour les dix patientes sont rapportées ci-dessous et dans le tableau 8:

- L'atteinte du hile hépatique était discordante pour la seule patiente pour laquelle les données étaient disponibles ;

- La présence ou non d'une atteinte du tronc cœliaque n'était pas disponible dans les comptes-rendus opératoires de nos dix patientes et il n'y avait donc pas de comparaison possible;
- La présence d'une atteinte grêlique diffuse était décrite à la fois par la TEP/TDM ¹⁸F-FDG et lors de la chirurgie initiale pour 6 patientes. Elle était absente pour une patiente pour les deux méthodes d'évaluation. Les données étaient discordantes pour une patiente et les données chirurgicales n'étaient pas disponibles pour 2 patientes ;
- L'évaluation de l'atteinte de la racine du mésentère était concordante chez quatre patientes et non évaluables pour les six autres patientes ;
- A noter que chez une patiente (patiente 3), la TEP/TDM ¹⁸F-FDG a mis en évidence des métastases hépatiques non résécables.

| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------------------------------|-------|----------|-------------------------|-----|----------|---------|-------------|----------|-------------------------|------|-----|
| Fagotti cœlioscopie exploratoire | | 8 | 10 | 4 | 8 | 12 | ND | 4 | 8 | 8 | 8 |
| Fagotti TEPO | | 8 | 10 | 6 | 6 | 10 | 4 | 4 | 8 | 10 | 8 |
| PCI cœlioscopie exploratoire | | 22 | ND | ND | 22 | 31 | 18 | 4 | ND | 15 | 28 |
| PCI TEPO | | 15 | 18 | 14 | 17 | 21 | 8 | 8 | 8 | 17 | 21 |
| Fagotti chirurgie d'intervalle | | 4 | 6 | 4 | 10 | 6 | ND | 0 | 8 | 8 | 8 |
| Fagotti TEP4 | | 2 | 0 | 2 | 6 | 0 | 4 | 0 | 2 | 6 | 2 |
| PCI chirurgie d'intervalle | | 5 | ND | ND | 14 | 12 | 5 | 0 | 18 | 19 | 11 |
| PCI TEP4 | | 2 | 0 | 2 | 7 | 0 | 6 | 0 | 8 | 18 | 7 |
| Atteinte hile hépatique | TEPO | oui | non | Non | oui | Oui | non | oui | oui | non | oui |
| | cœlio | ND | oui | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Atteinte cœliaque | TEPO | oui | oui | Non | non | No n | oui | oui | non | oui | non |
| | cœlio | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Atteinte diffuse grêlique | TEPO | oui | oui | Oui | oui | oui | non | non | oui | non | oui |
| | cœlio | oui | oui | Oui | oui | oui | oui | ND | ND | non | oui |
| Atteinte racine mésentère | TEPO | oui | oui | Non | oui | oui | oui | non | non | oui | oui |
| | cœlio | oui | ND | ND | ND | oui | oui | non | ND | ND | ND |
| CCC | | Oui | | | | | | | | | |
| Réponse histologique | | >90 % | localisations multiples | | >90 % | <5 % | Maje ure | <20 % | localisations multiples | | |
| SSP (mois) | | 20, 8 | 13,3 | NA | NA | NA | NA | 18,7 | 8,4 | 12,6 | 8,2 |

Tableau 8. Comparaison de l'atteinte péritonéale à la TEPO et à la TEP4 versus la cœlioscopie exploratoire initiale et la chirurgie d'intervalle. CCC : chirurgie de cytoréduction complète ; SSP : survie sans progression ; NA : patientes en rémission complète au terme des 12 mois minimum de suivi; ND : non disponible ; coelio : cœlioscopie.

b. Corrélation des paramètres semi-quantitatifs à la survie sans progression

La durée moyenne de suivi était de 23,2 mois et la durée médiane de 24,6 mois [9,6-31,2]. Le suivi s'est arrêté le 29/09/2017, 3 patientes étaient décédées au terme de la période du suivi, 6 patientes ont présenté une récurrence et 4 patientes sont en rémission (tableau 9). Six patientes ont présenté une récurrence (5 patientes de stade IV et 1 patiente de stade IIIc), récurrence étant au minimum péritonéale chez 4 patientes et ganglionnaire sous-diaphragmatique chez deux patientes.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|-------------------|--|--------------------------------|------|-----|-----|------|--|-------------------|-------------------|-------------------------------|
| Récurrence (lieu) | Oui (ganglionnaire sous-diaphragmatique) | Oui (péritonéale et hépatique) | Non | Non | Non | Non | Oui (ganglionnaire sous-diaphragmatique) | Oui (péritonéale) | Oui (péritonéale) | Oui (péritonéale et pleurale) |
| SSP | 20,8 | 13,3 | NA | NA | NA | NA | 18,7 | 8,4 | 12,6 | 8,2 |
| SG | 31,2 | 27 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 9,6 |
| Durée du suivi | 31,2 | 27 | 30,5 | 27 | 19 | 24,7 | 24,4 | 20 | 18,7 | 9,6 |

Tableau 9. Récurrence et son site, survie sans progression, survie globale et durée de suivi pour chaque patiente

Aucune différence significative concernant les différents paramètres d'imagerie fonctionnelle (SUVmax TEPO, MTV TEPO et TLG TEPO) n'a été retrouvée entre les patientes ayant rechuté et les patientes n'ayant pas rechuté comme le montrent le tableau 10 et la figure 26. En effet, certaines patientes n'ont pas rechuté malgré un SUVmax initial élevé (par exemple la patiente 3 : SUVmax initial à 18,1 ou la patiente 5 : SUVmax initial à 17,3) alors que certaines patientes ont rechuté malgré un SUVmax initial plus faible, notamment la patiente 8 (SUVmax 5,6). On observe des cas similaires concernant le MTV ou le TLG total initiaux (MTV et/ou TLG importants sans rechute ou bas avec rechute).

| | | 0 | 1 | p |
|----------------|--------|----------------------|----------------------|------|
| SUVmax | Médian | 15,2 [7,5-18,1] | 13,6 [5,6-16,7] | 0,67 |
| | Moyen | 14 | 12,8 | |
| MTV total (mL) | Médian | 517,3 [158,4-1183,8] | 376 [120,4-1363,6] | 0,83 |
| | Moyen | 594 | 543 | |
| TLG total (g) | Médian | 2016 [1138,2-9459,9] | 1680,4[331,5-8479,4] | 0,94 |
| | Moyen | 3702,5 | 1680,4 | |

Tableau 10 : Valeurs médianes et moyennes des SUVmax, MTV et TLG totaux chez deux groupes de patientes : 0 : patientes n'ayant pas rechuté, 1 : patientes ayant rechuté

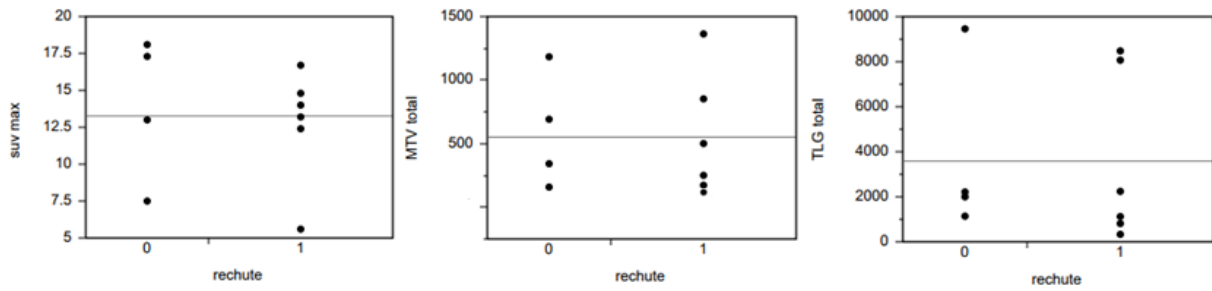


Figure 26. Répartition des valeurs des paramètres TEP initiaux (SUVmax, MTV total et TLG total) en fonction de deux groupes de patientes (0 : patientes n’ayant pas rechuté ; 1 : patientes ayant rechuté)

Aucune différence significative entre la variation des paramètres fonctionnels sous traitement (TLG TEP0) n’a été retrouvée entre les patientes ayant rechuté et les patientes n’ayant pas rechuté (tableau 11 et figure 27).

| | | 0 | 1 | p |
|----------------------------|--------|--------------------|--------------------|------|
| Δ SUVmax 0-4 (%) | Médian | -64,2 [-100/-33,3] | -57,5 [-100/+10,7] | 0,50 |
| | Moyen | -65,4 | -48,5 | |
| Δ MTV0-4 (%) | Médian | -85,5 [-100/+45,8] | -92,9 [-100/-43,6] | 0,38 |
| | Moyen | -56,3 | -83,5 | |
| Δ TLG 0-4 (%) | Médian | -93,8 [-100/+3,4] | -97,1 [-100/-26,1] | 0,66 |
| | Moyen | -71,1 | -82,2 | |

Tableau 11 : Valeurs médianes et moyennes des Δ SUVmax 0-4, Δ MTV 0-4 et Δ TLG 0-4 chez deux groupes de patientes : 0 : patientes n’ayant pas rechuté, 1 : patientes ayant rechuté

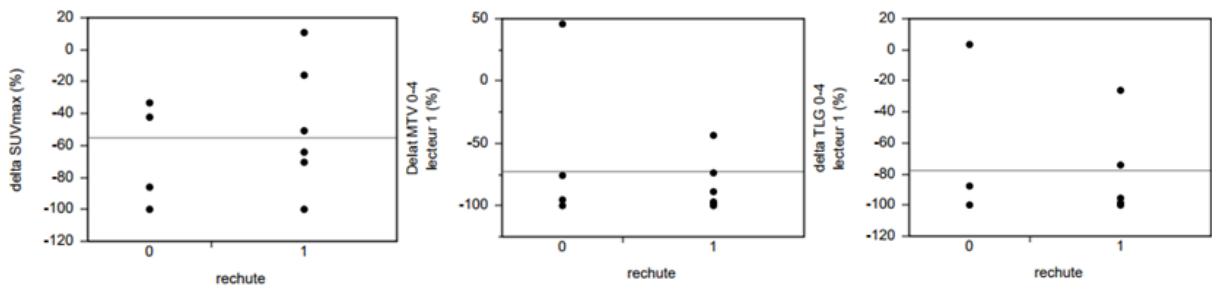


Figure 27. Répartition de la variation des paramètres sous traitement (Δ SUVmax 0-4, Δ MTV 0-4 et Δ TLG 0-4) en fonction de deux groupes de patientes (0 : patientes n’ayant pas rechuté ; 1 : patientes ayant rechuté). *A noter que certaines valeurs identiques ou proches apparaissent comme un seul et même point.*

Dans notre étude, une baisse de 20% du SUVmax après une cure de chimiothérapie et de 60% après 4 cures n’était pas corrélée à la survie sans progression comme les courbes de Kaplan-Meier ci-dessous (figure 28).

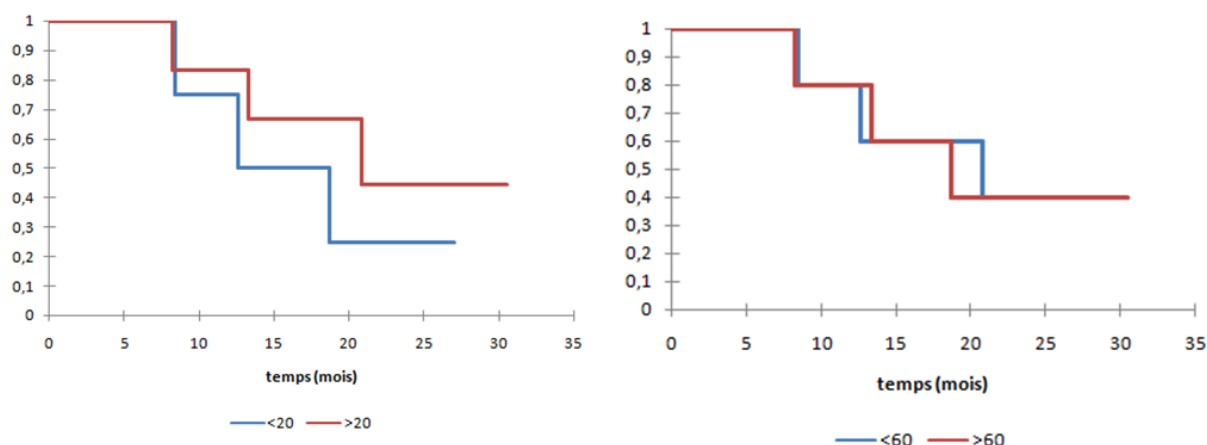


Figure 28. Survie sans progression en fonction de la variation du SUVmax entre l'examen pré-thérapeutique et après 1 et 4 cures de chimiothérapie selon deux groupes de patientes : baisse du SUVmax supérieur ou inférieur à 20% (p=0,43) après une cure et baisse du SUVmax supérieur ou inférieur à 60% après 4 cures (p=0,85)

c. Comparaison de la réponse thérapeutique en TEP/TDM ¹⁸F-FDG par rapport à la réponse biologique et à la réponse TDM

Le CA-125, initialement informatif chez toutes les patientes a régressé sous chimiothérapie néo-adjuvante chez l'intégralité des patientes, y compris chez la patiente 9 classée comme étant stable sur le scanner et la TEP mais la diminution du CA-125 était moindre que chez les autres patientes. Une concordance de statut de la réponse intermodalité était observée pour 6 patientes : 1 en maladie stable et 5 en réponse partielle. Le scanner classait deux patientes en réponse partielle alors que la TEP/TDM ¹⁸F-FDG était en faveur d'une réponse métabolique complète. Une patiente était stable au scanner et classée en réponse métabolique partielle par la TEP/TDM ¹⁸F-FDG. La patiente 8, était classée en réponse partielle au scanner, en maladie stable sur le plan métabolique. Ces éléments sont représentés dans le tableau 12.

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| Δ SUVmax0-4 lecteur1-1ère lecture (%) | -50,8 (RP) | -100 (RC) | -86,1 (RP) | -42,3 (RP) | -100 (RC) | -33,3 (RP) | -64,2 (RP) | -16 (MS) | +10,7 (MS) | -70,5 (RP) |
| Réponse TDM0-4 (%) | -59 (RP) | -84 (RP) | -40 (RP) | -65 (RP) | -56 (RP) | -9 (MS) | -82 (RP) | -70 (RP) | +1 (MS) | RP |
| Δ CA-125 0-4 (%) | -98,3 | -84,4 | -93,3 | -74,5 | -99,6 | -46,4 | -95,5 | -60,6 | -31,3 | -96,9 |

Tableau 12. Comparaison de la réponse métabolique en TEP/TDM ¹⁸F-FDG selon les critères PERCIST à la réponse morphologique en TDM TAP selon les critères RECIST 1.1 et à l'évolution du CA-125 sous traitement

IV) DISCUSSION

Notre étude prospective s'intéresse à une pathologie tumorale ovarienne diffuse de stade avancé, difficile à quantifier et à mesurer, aussi bien avec les imageries conventionnelles qu'en TEP/TDM ¹⁸F-FDG. La question de la reproductibilité de ces mesures est importante et est un préalable indispensable avant toute évaluation d'impact décisionnel. Ainsi, notre objectif principal choisi était l'évaluation de la reproductibilité intra et inter-observateurs des différents paramètres TEP car ils constituent la condition nécessaire bien que non suffisante dans l'évaluation de la réponse (devant faire l'objet d'autres études). Nous avons de façon secondaire recherché des corrélations de ces paramètres et leur évolution sous traitement avec la survie sans progression et effectué des comparaisons entre l'atteinte péritonéale visible en TEP et les données chirurgicales. L'évaluation de la réponse thérapeutique en TEP/TDM a été comparée à l'évaluation morphologique par TDM TAP et à l'évolution du CA-125. Ces résultats, exploratoires, sont essentiellement descriptifs et non significatifs du fait d'un manque de puissance évident de notre étude qui n'a pas été conçue à cette fin.

1. Comparaison avec les données de la littérature et limites de l'étude

Comme nous l'avons vu en première partie, peu d'études ont été publiées concernant la reproductibilité intra et inter-observateurs des mesures des paramètres fonctionnels TEP, notamment du MTV et du TLG. Les principales études ont étudié la reproductibilité du SUVmax et ont été réalisées sur des néoplasies ou nodules pulmonaires, tumeurs ayant un rapport signal sur bruit important (peu de fixation physiologique environnante).

Le SUVmax est le paramètre d'imagerie fonctionnelle qui est le plus reproductible, avec un biais moyen qui tend vers 0 que ce soit en intra ou en inter-observateurs et de très bonnes corrélations intra-classes (0,99 [0,985 ; 0,993] en intra-observateur et 0,97 [0,957 ; 0,980] en inter-observateurs) et de Pearson (0,99 en intra-observateur et 0,97 en inter-observateurs). Ces résultats sont concordants avec les études publiées portant essentiellement sur l'évaluation de la reproductibilité des mesures des SUVs dans les néoplasies pulmonaires. Par exemple, Huang et al.¹⁶⁶ rapportent un coefficient de corrélation intra-classe du SUVmax de 1,0 sur 43 nodules pulmonaires. Dans les études de Marom et al.¹⁶⁷ et de Büyükdere et al.¹⁶⁸ portant également sur des néoplasies pulmonaires, les coefficients de corrélation de Pearson étaient respectivement de 0,95 et 0,98 en intra-observateur et de 0,95 et 0,96 en inter-observateurs. Leijenar et al.¹⁶⁹ ont retrouvé un coefficient de corrélation intra-classe de 0,91 en inter-observateurs du SUVmax chez 33 patients atteints d'une néoplasie pulmonaire. Le manque de répétabilité du SUVmax pour les lésions peu fixantes a été rapporté¹⁸⁵ et on peut penser qu'il en est de même pour la reproductibilité. Dans notre étude, d'après les graphiques de Bland et Altman, la reproductibilité semble moins importante pour les lésions peu intenses. Une des explications est liée à la méthodologie de mesure des lésions cibles,

notamment des cibles peu fixantes. En effet, lors de la 1^{ère} lecture du lecteur 1 n'a pas utilisée ne méthodologie particulière concernant ces lésions peu fixantes, en-dessous du seuil des critères PERCIST par exemple. Par contre, lors des lectures suivantes (lecteur 1 2^{ème} lecture et lecteur 2), lorsque la fixation était en-dessous de ce seuil, les paramètres de la lésion cible n'ont pas été mesurés et ont été cotés nuls par convention. Les critères de lésions peu fixantes ont été déterminés à postériori lors des relectures et cela a donc créé artificiellement des discordances. Pour notre analyse statistique, nous avons utilisé l'intégralité des lésions pré-définies par le lecteur 1 lors de la première lecture, y compris celles ne correspondant pas à la définition d'une lésion cible selon les critères PERCIST (seuil à 4,87 dans notre cohorte). Par ailleurs, nous avons également utilisé pour l'analyse des lésions ayant après chimiothérapie un SUVmax inférieur aux bruits de fond hépatique et vasculaire (définissant la rémission complète selon PERCIST). La grande majorité des lésions cibles ont régressé sous chimiothérapie. Certaines lésions ont été décrites comme présentes et peu fixantes après 4 cures lors de la lecture initiale et n'ont pas été décrites lors de la lecture à 1 mois ou vice-versa. Des discordances similaires sont retrouvées en inter-observateurs. La prise en compte uniquement de lésions cibles selon PERCIST à l'examen initial ou de lésions supérieures aux bruits de fond hépatique et vasculaire pour les examens post-thérapeutiques pourrait permettre d'améliorer la reproductibilité du SUVmax. Cette méthodologie sera à mieux définir lors de l'exploitation des résultats définitifs de l'étude. Les études ont également rapporté une répétabilité moins bonne de la mesure du SUVmax des lésions abdominales¹⁸⁵, mesure étant plus facilement parasitée par le bruit de fond environnant et les fixations physiologiques, notamment urinaires ou digestives. L'analyse à postériori des lésions discordantes bien fixantes (SUVmax>5) montre que les lésions mesurées n'étaient anatomiquement pas identiques. En effet, du fait d'une carcinose péritonéale diffuse, certaines lésions étaient très étendues et confluentes, difficilement délimitables avec un possible chevauchement des valeurs. Afin de ne pas lever l'aveugle, le 2^{ème} lecteur disposait uniquement de la zone anatomique où se situait la lésion cible, mais la plupart des patientes présentait une atteinte péritonéale multifocale par quadrant, pouvant gêner l'identification de cette lésion cible. Un exemple de trois patientes ayant une atteinte péritonéale diffuse est illustré par la figure 29.

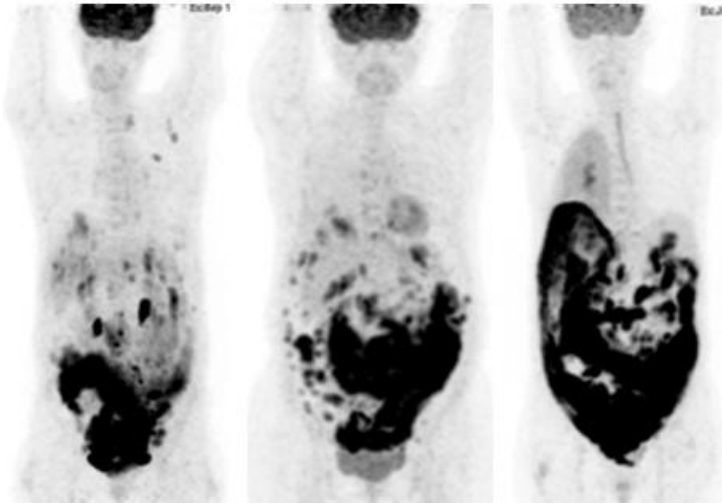


Figure 29. Exemple de trois patientes ayant une importante carcinose péritonéale diffuse, rendant difficile la délimitation tumorale

Enfin, pour la reproductibilité intra-observateur, on ne peut éliminer un biais de mémorisation dans le choix des lésions mesurées compte-tenu du faible nombre de patientes incluses.

La reproductibilité des mesures du MTV est moins satisfaisante, moyenne en intra-observateur (coefficient de corrélation intra-classe de 0,477 [0,317 ; 0,611] ; corrélation de Pearson de 0,53) et faible en inter-observateurs (coefficient de corrélation intra-classe de 0,339 [0,159 ; 0,497] et corrélation de Pearson 0,34). L'étude de Kitao et al.¹⁷¹ a rapporté une très bonne reproductibilité intra et inter-observateurs du MTV et du TLG (coefficient de corrélation >0,99) chez 50 patients ayant un nodule pulmonaire, plus facilement délimitable que les lésions de notre étude. En effet, les lésions de carcinose étendues et confluentes rendaient la tâche de délimitation tumorale difficile et la reproductibilité semblait meilleure pour les lésions ayant un MTV<100mL. Les écarts entre 2 mesures de certaines lésions illustrent clairement ces difficultés. Les corrections manuelles des ROI, nécessitant des compromis afin de s'affranchir des fixations physiologiques, ont également pu induire des biais de mesure en excluant à tort des zones d'intérêt ou en conservant à tort des fixations physiologiques sur certaines coupes. La reproductibilité des mesures du TLG est bonne en intra-observateurs (coefficient de corrélation intra-classe de 0,826 [0,754 ; 0,878], corrélation de Pearson à 0,87) et en inter-observateurs (coefficient de corrélation intra-classe de 0,826 [0,754 ; 0,878], corrélation de Pearson à 0,67). L'approximation du volume est probablement compensée par la fixation moyenne dans la ROI. Afin de s'en assurer, il faudrait étudier la reproductibilité du SUVmoyen que l'on pourrait effectuer lors de l'exploitation des données complètes de l'étude IMOVA puisque ce paramètre a été relevé. Le TLG dépendant grandement du MTV, il semble également plus reproductible pour les TLG plus faibles, <500g.

En se basant sur les critères PERCIST, notre étude met en évidence une bonne corrélation intra et inter-observateurs de l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante,

permettant de classer après 4 cures 9 patientes/10 de manière identique en intra et en inter-observateurs. Une étude¹⁸³ menée sur 33 patients ayant un sarcome de haut grade traité par chimiothérapie néo-adjuvante a rapporté un excellent coefficient de concordance en inter-observateurs (>0,98) des variations des SUVmax et SUVpeak. Une autre étude¹⁸⁴ sur 30 patients a montré un coefficient de corrélation intra-classe des variations du SUVmax en inter-observateurs (22 lecteurs) de 0,894 [0,813 ; 0,941]. La reproductibilité des variations du MTV et du TLG était moindre dans notre étude et n'a pas été étudiée dans la littérature. Il n'existe pour l'instant pas de seuil validé des variations de MTV ou de TLG permettant de classer les patientes en maladie stable, progressive, en réponse partielle ou complète. Une diminution de 45% du TLG est proposé dans les critères PERCIST¹⁶¹ mais n'a pas été validée.

Comparaison de l'atteinte péritonéale en TEP/TDM ¹⁸F-FDG aux données chirurgicales

Lors du bilan initial, les scores de Fagotti différaient pour 4 patientes sur 10 dans notre étude alors que le PCI évalué en TEP sous-estimait globalement l'atteinte péritonéale retrouvée lors de la coelioscopie exploratoire initiale. Après 4 cures de chimiothérapie, la TEP/TDM ¹⁸F-FDG avait également tendance dans notre étude à sous-estimer l'atteinte péritonéale comparativement à la chirurgie, quel que soit le score utilisé (Fagotti ou PCI). Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres études^{218 223 220}. Or dans cette pathologie où l'exérèse macroscopique complète est un standard chirurgical, la résolution de la TEP/TDM de l'ordre de 4-5mm et les difficultés de détection de la carcinose liées aux fixations physiologiques expliquent aisément pourquoi cet examen ne pourra jamais remplacer un *staging* chirurgical, même en cas d'examen négatif. En effet, cette modalité d'imagerie ne permet pas de mettre en évidence des implants péritonéaux de petite taille ou une infiltration micronodulaire diffuse. Cependant, lors du bilan initial ou après plusieurs cures de chimiothérapie néo-adjuvante, il est primordial de bien détailler les atteintes péritonéales pouvant potentiellement contre-indiquer une chirurgie initiale ou d'intervalle. Cela pourrait permettre, sans se soustraire au *staging* chirurgical, d'apporter des arguments supplémentaires en faveur d'une chimiothérapie néo-adjuvante ou de sa poursuite en repoussant la chirurgie curative ou au contraire de réaliser la chirurgie intervalle plus tôt en fonction de la réponse obtenue.

Corrélation des paramètres semi-quantitatifs à la survie sans progression

Compte-tenu du suivi médian qui est encore limité, nous avons recherché une corrélation entre les paramètres d'imagerie fonctionnelle et la survie sans progression plutôt qu'avec la survie globale.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les paramètres TEP initiaux (SUVmax, MTV total et TLG total) chez les patientes ayant rechuté par rapport aux patientes n'ayant pas rechuté à la fin du suivi. Nous avons vu dans la première partie de ce travail que la valeur pronostique du SUVmax, du MTV et du TLG lors de la TEP pré-thérapeutique est

hétérogène et discordante suivant les études. Plusieurs d'entre elles ont mis en évidence une corrélation entre le MTV et le TLG pré-thérapeutiques et la survie sans progression^{256 257 258}. Il s'agit néanmoins dans leur grande majorité d'études rétrospectives avec des seuils restant à valider par des études prospectives de grande ampleur. Par ailleurs, dans notre étude, la diminution de 20% du SUVmax après une cure et de 60% du SUVmax après 4 cures n'était pas corrélée à la survie contrairement à l'étude d'Avril et al.²⁸⁴. L'absence de corrélation significative entre les différents paramètres d'imagerie fonctionnelle et la survie sans progression de nos patientes est certainement due au manque de puissance de notre étude, avec uniquement 10 patientes incluses. L'étude n'a pas été construite dans le but d'étudier la valeur pronostique de ces paramètres et ne permet donc pas de conclure sur ce point.

Comparaison de la réponse thérapeutique en TEP/TDM ¹⁸F-FDG par rapport à la réponse biologique et à la réponse TDM

Dans notre étude, le CA-125 était informatif chez les 10 patientes et diminuait sous chimiothérapie néo-adjuvante y compris chez la patiente ayant une maladie stable selon l'imagerie morphologique par TDM TAP et selon l'imagerie métabolique TEP. Le CA-125 est dans la majorité des cas informatif chez les patientes prises en charge pour un carcinome sévère de haut grade de stade avancé. Son évolution sous traitement à une valeur pronostique^{154 155 156} et son suivi est conseillé et réalisé en pratique clinique courante. Il représente un indicateur de la réponse tumorale sous traitement^{154 289 290} sans nécessité de recourir à des examens morphologiques entre chaque cure avec des avantages médico-économiques certains. Cependant, il s'agit d'un marqueur global reflétant le contingent sécrétant de la tumeur mais il ne permet pas de préciser, contrairement aux examens d'imagerie, l'existence d'une réponse dissociée ou de préciser la localisation des lésions de carcinose résiduelles dans un contexte néo-adjuvant pouvant limiter l'opérabilité. Le CA-125 est moins fiable en cas de geste pleural ou péritonéal récent. Il s'agit donc d'un marqueur utile mais qui doit être utilisé en complément de l'imagerie dans une optique d'évaluation de la réponse. Nous ne parlerons pas ici de son intérêt dans le suivi qui est majeur. Dans notre étude, la TDM TAP et la TEP/TDM ¹⁸F-FDG ont classé de manière similaire 6 patientes : 1 en maladie stable et 5 en réponse partielle. Le scanner classait deux patientes en réponse partielle alors que la TEP/TDM ¹⁸F-FDG était en faveur d'une réponse métabolique complète. Une patiente était stable au scanner et classée en réponse métabolique partielle par la TEP/TDM ¹⁸F-FDG. Enfin une patiente, était stable sur le plan métabolique et en réponse partielle sur le scanner. Il a été rapporté dans la littérature qu'une diminution de la fixation tumorale du¹⁸F-FDG est associée à une efficacité de la chimiothérapie et peut donc être utilisé comme un marqueur sensible de la réponse^{266 267}, de manière plus précoce que l'imagerie morphologique par la TDM TAP selon les critères RECIST 1.1¹⁶¹. Ces données pourraient expliquer cette évaluation de la réponse différente chez 3 patientes entre les deux modalités d'imagerie, la réponse métabolique étant plus rapide que la réponse morphologique. Cette force de l'imagerie TEP est particulièrement importante dans

l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante afin d'identifier précocement les patientes répondeuses des non-répondeuses avec une valeur pronostique potentielle comme cela a été démontré dans l'étude d'Avril et al.²⁸⁴. Cependant, la place de la TEP/TDM ¹⁸F-FDG dans l'évaluation thérapeutique des cancers de l'ovaire au stade avancé, notamment en situation néo-adjuvante n'est pas encore définie et ne permet pas aujourd'hui d'envisager une adaptation thérapeutique en fonction des résultats de cet examen.

2. Perspectives

Les paramètres semi-quantitatifs représentent des outils prometteurs en TEP/TDM ¹⁸F-FDG dans l'évaluation de la réponse thérapeutique. Notre étude exploratoire a montré une excellente reproductibilité des mesures du SUVmax chez les patientes suivies pour un carcinome ovarien de stade avancé en cours de traitement par chimiothérapie néo-adjuvante. Le SUVmax, paramètre ayant une répétabilité connue et bonne reproductibilité en intra et en inter-observateurs, dans la littérature pour d'autres tumeurs et dans notre étude pour les carcinomes ovariens, est le paramètre le plus fiable, justifiant son utilisation dans l'évaluation de la réponse thérapeutique selon les critères PERCIST. Les autres paramètres que sont le MTV et le TLG peuvent apporter des informations complémentaires dans l'évaluation de la réponse mais apparaissent moins reproductibles dans notre étude, notamment le MTV et en inter-observateurs. Afin d'optimiser ces derniers, des améliorations technologiques sont nécessaires, par exemple par le développement de logiciels d'aide au contourage plus fins que celui que nous avons utilisé. Dans l'imagerie des carcinomes ovariens de stade avancé, la TEP¹⁸F-FDG reste limitée par sa résolution spatiale, par les nombreuses fixations physiologiques environnantes perturbant les mesures notamment dans la délimitation des lésions de carcinose étendues. Le couplage des imageries TEP et IRM par la réalisation d'images de fusion pourrait atténuer ses limites et se révéler décisif dans la prise en charge. C'est à cet effet que l'étude institutionnelle IMOVA a été pensée. Les données de l'IRM et surtout de la fusion TEP ¹⁸F-FDG et IRM feront l'objet de travaux ultérieurs.

La TEP/TDM ¹⁸F-FDG et l'IRM fonctionnelle par l'utilisation des séquences de diffusion et de perfusion sont complémentaires dans la caractérisation tumorale et probablement dans l'évaluation de la réponse précoce. La TEP/TDM ¹⁸F-FDG peut améliorer l'évaluation des régions difficilement analysables en IRM de diffusion et de manière réciproque, les séquences de diffusion peuvent avoir une valeur additionnelle pour étudier les régions où il existe une captation physiologique du ¹⁸F-FDG²⁹¹. Ainsi, plusieurs études ont montré un apport de la fusion des deux modalités d'imagerie à posteriori^{292 293}. Cependant, cette fusion à posteriori n'est pas toujours optimale du fait du positionnement du patient, des mouvements physiologiques digestifs et de la réplétion de la vessie, variables d'un examen à l'autre.

Depuis 2010, la technologie TEP/IRM est en essor. Concernant l'oncologie, une récente conférence de consensus européenne²⁹⁴ fait l'état des lieux des utilisations actuelles. De manière générale, la TEP/IRM ¹⁸F-FDG peut devenir un outil majeur en oncologie compte tenu de l'excellente résolution en contraste permettant une meilleure délimitation tumorale, des mesures plus précises et une évaluation de l'envahissement des organes de voisinage. Cette supériorité concernant le T *staging*, couplée à l'excellente sensibilité de la TEP pour la détection des métastases à distance, en fait un outil de choix²⁹⁵. Le principal challenge consiste à définir les indications pertinentes pour laquelle la TEP/IRM ¹⁸F-FDG apporterait des informations supplémentaires tout en optimisant les protocoles d'acquisition afin de réduire la durée d'examen. La plupart des études publiées, sur des petits effectifs, concerne le T *staging* et la faisabilité de cette imagerie dans le bilan de différents cancers : tumeurs gynécologiques^{296 297}, sein^{298 299}, ORL³⁰⁰.

En ce qui concerne la sphère gynécologique, plusieurs études ont été publiées. Beiderwellen et al.²⁹⁶ ont comparé les performances diagnostiques de la TEP/IRM ¹⁸F-FDG versus la TEP/TDM¹⁸F-FDG dans le *staging* de la récurrence de cancers gynécologiques chez 19 patientes. Ils retrouvaient des performances identiques dans la détection des lésions malignes mais la différenciation entre lésions bénignes et malignes était meilleure en TEP/IRM ¹⁸F-FDG. Grueneisen et al.³⁰¹ ont montré que la séquence de diffusion corps entier dans le bilan d'extension des cancers gynécologiques lors d'un examen TEP/IRM ¹⁸F-FDG n'apporterait pas de bénéfice dans le taux de détection des lésions malignes ce qui pourrait permettre de réduire le temps de l'examen. Queiroz et al.²⁹⁵ ont mis en avant la supériorité de la TEP/IRM ¹⁸F-FDG comparativement à la TEP/TDM¹⁸F-FDG dans le T *staging* des tumeurs gynécologiques, sans différence significative concernant le N et le M *staging* chez 26 patientes. Dans les cancers du col de l'utérus, la TEP/IRM ¹⁸F-FDG a des bonnes performances dans le T et N *staging*. Les paramètres fonctionnels (SUV max et valeur de l'ADC) sont corrélés au grade tumoral et à la taille de la tumeur et apportent donc des informations pronostiques³⁰².

Peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de la réponse thérapeutique en TEP/IRM ¹⁸F-FDG de manière générale. Dong et al.³⁰³ ont évalué la TEP/IRM ¹⁸F-FDG en prédiction de la réponse à la chimiothérapie des cancers gastriques de stade avancé. Seules les valeurs de l'ADC étaient significativement différentes entre le groupe répondeurs et le groupe non-répondeurs. L'IRM fonctionnelle permettrait de déduire des paramètres semi-quantitatifs potentiellement utilisables comme biomarqueurs de la réponse. Plusieurs études ont montré une corrélation inverse de l'ADC et du SUV dans certains types de tumeurs par exemple dans les cancers du col^{304 305} ou dans les cancers de l'endomètre³⁰⁶. Ces deux paramètres semblent utiles à la caractérisation tumorale, pour le suivi de la réponse thérapeutique mais leur utilisation conjointe reste non définie.

D'autres études sont donc nécessaires afin d'asseoir l'utilité de la TEP/IRM ¹⁸F-FDG, notamment dans les cancers gynécologiques, et de développer une imagerie paramétrique multimodale prenant en compte les données morphologiques, fonctionnelle et moléculaires.

V) CONCLUSION

La reproductibilité intra et inter-observateurs des paramètres fonctionnels en TEP/TDM ¹⁸F-FDG (SUVmax, MTV et TLG) chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire de stade III-IV non opérable d'emblée et bénéficiant d'une chimiothérapie néo-adjuvante est variable suivant le paramètre étudié. Le SUVmax et ses variations sous chimiothérapie apparaissent comme étant reproductibles et sont donc des outils fiables pour l'évaluation de la réponse thérapeutique selon les critères PERCIST. La reproductibilité du TLG est bonne en intra-observateur et moyenne en inter-observateurs. La mesure du MTV demeure un véritable challenge, ce dernier apparaissant peu reproductible notamment en inter-observateurs du fait de la difficulté de délimitation de certaines lésions tumorales péritonéales étendues. Des logiciels avec des solutions plus avancées sont donc nécessaires afin de réaliser des mesures de volume de lésions anatomiques complexes à proximité des fixations physiologiques digestives et urinaires. Des études prospectives de plus grande ampleur restent nécessaires pour confirmer ces résultats exploratoires et pour mettre en évidence une valeur prédictive de ces paramètres fonctionnels ou identifier des biomarqueurs précoces de la réponse. Dans un second temps, des études d'impact décisionnel pourraient être effectuées afin de déterminer le meilleur timing chirurgical avec un impact potentiel sur la survie.

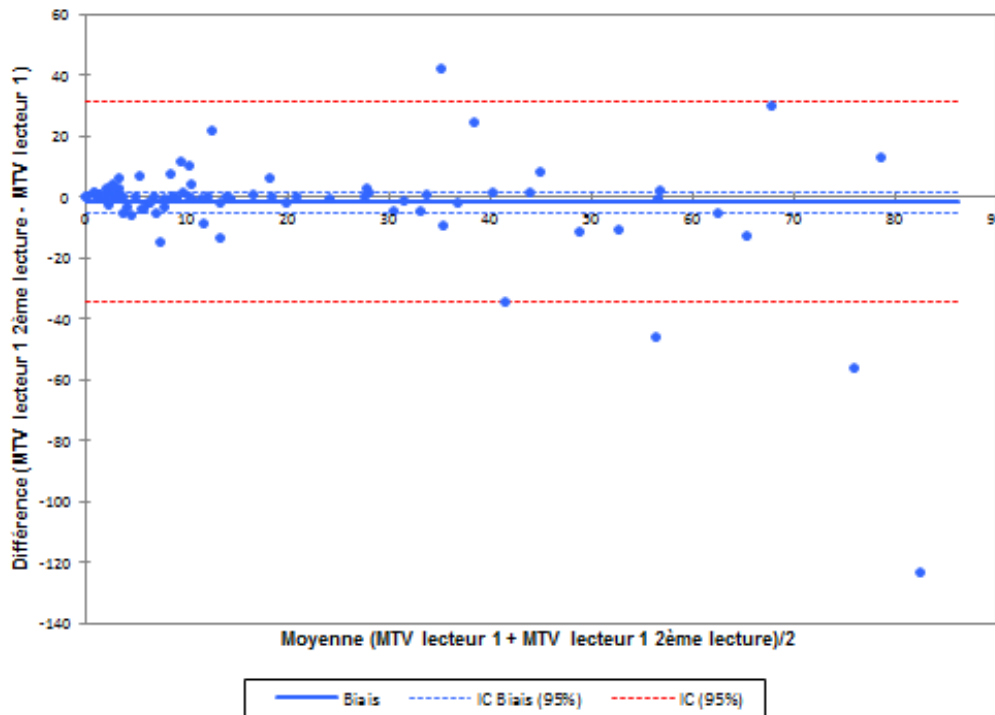
Annexes

Annexe 1. Compte-rendu type anatomopathologique³⁷

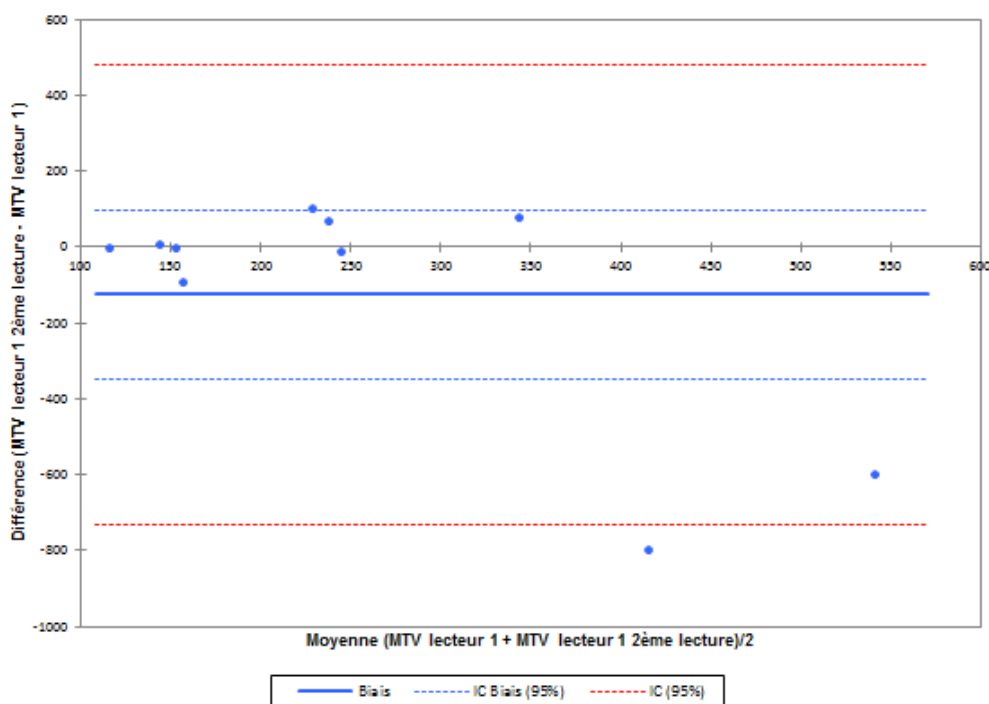
| COMPTE RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE DONNÉES MINIMALES À RENSEIGNER POUR UNE TUMEUR PRIMITIVE OVAIRES (C56.9) - PIÈCES OPÉRATOIRES | |
|--|---|
| Compte rendu de la pièce opératoire | |
| Type de prélèvement | Kystectomie/ovariectomie/annexectomie/hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale/hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie/hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie et lymphadénectomie/autre |
| Organe/région anatomique | Ovaires |
| Côté* | Droit/Gauche/bilatéral |
| | Localisation de la/des tumeur(s) dans l'organe |
| Description histopathologique¹ | |
| Type histologique | Tumeur épithéliale |
| | Type : séreuse/mucineuse/endométriode/à cellules claires/à cellules transitionnelles (tumeur de Brenner, carcinome à cellules transitionnelles)/carcinome indifférencié/autre |
| | Préciser : |
| | • borderline : typique/micropapillaire/avec micro-invasion/avec carcinome intraépithélial/autre |
| | • invasive : adénocarcinome |
| | Tumeur du stroma et des cordons sexuels : tumeur de la granulosa adulte/tumeur de la granulosa juvénile/fibrosarcome/tumeur de Sertoli Leydig/autre |
| | Tumeur germinale : préciser |
| | Autre |
| Grade histopronostique | Tumeur épithéliale : grade de la FIGO selon % de contingent solide non malpighien et non morulaire/atypies cytonucléaires |
| | Tumeurs séreuses : haut grade ou bas grade (selon le MD Anderson) |
| | Carcinome mucineux, préciser : expansif/infiltrant – Type : digestif/endocervical |
| | Tératome immature : quantité de tissu immature (grade 1,2,3) |
| | Tumeur de Sertoli Leydig : bien différenciée/moyennement différenciée/peu différenciée |
| Extension tumorale | Voir critères relatifs à la tumeur |
| Autres facteurs pronostiques et prédictifs | Emboles vasculaires : non/oui |
| Critères permettant de déterminer le pT/pN et le stade FIGO | |
| Critères relatifs à la tumeur : | |
| | Atteinte ovarienne uni ou bilatérale |
| | Taille |
| | Capsule : intacte/rompue |
| | Tumeur à la surface de l'ovaire : présente/absente |
| | Cellules tumorales dans l'ascite et/ou le lavage péritonéal |
| | Envahissement par continuité et/ou localisation à l'utérus et/ou aux trompes |
| | Envahissement par continuité et/ou localisation(s) à d'autres organes pelviens : rectum, vessie, autre |
| | Métastases péritonéales en dehors du pelvis : microscopiques/macrosopiques (< 2cm, > 2cm) |
| Critères relatifs aux ganglions : | |
| | Ganglions régionaux |
| | • localisation ² |
| | Nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation |
| pT/pN² et FIGO | |
| Notes | |
| <ul style="list-style-type: none"> • * Le pathologiste ne peut renseigner ces données que si elles lui ont été transmises. • Un +/- dans le texte équivaut à + ou -. • ¹ Selon la classification OMS en vigueur. En son absence, la classification utilisée est à préciser. • ² L'année de la classification UICC utilisée est mentionnée dans le texte. | |

Annexe 2. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateur en cas de MTV moyen <100mL ou >100mL

En cas de MTV moyen <100mL (97 lésions), le biais moyen était de -1,85 [-5,23 ; 1,52] et les limites d'agrément de -34,72 et 31,01 (figure 7).

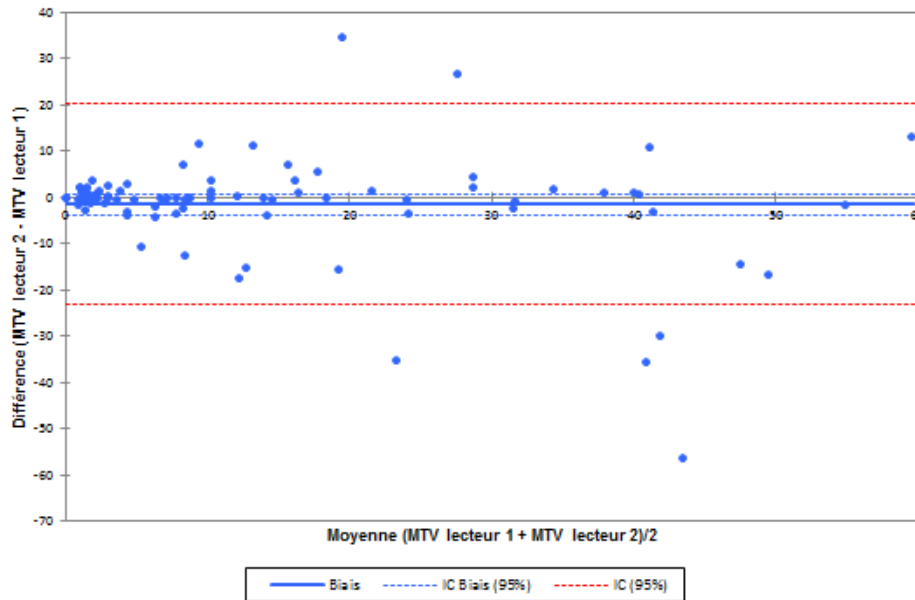


En cas de MTV moyen >100mL (10 lésions), le biais moyen était de -125,47 [-247,19 ; 96,25] et les limites d'agrément supérieure et inférieure de -347,19 et 95,25.

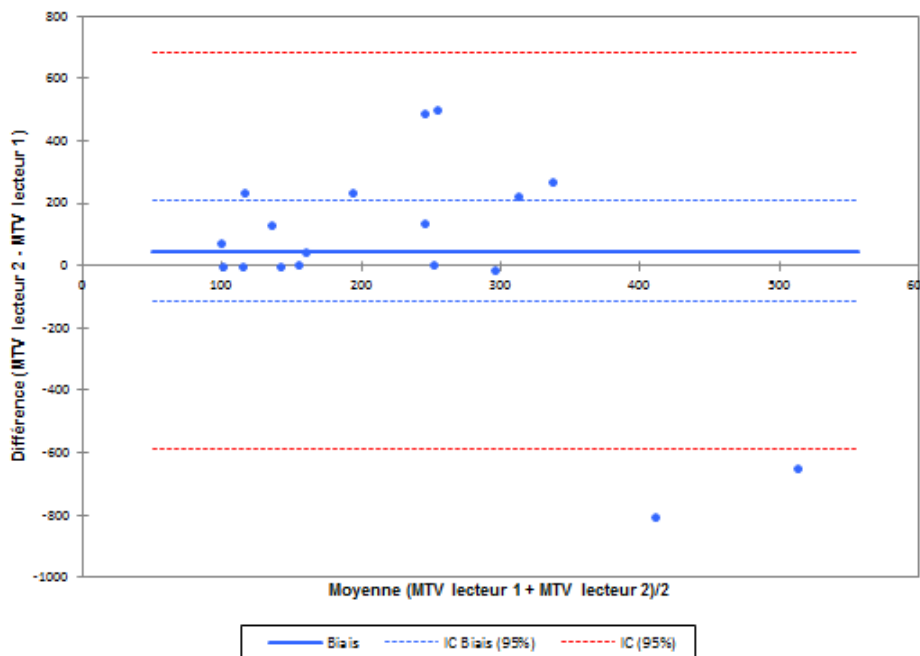


Annexe 3. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs en cas de MTV moyen <100mL ou >100mL

Si le MTV moyen était inférieur à 100mL (89 lésions), le biais moyen est de -1,51[-3,83 ; 0,82] et les limites d'agrément de -23,15 et 20,14 .

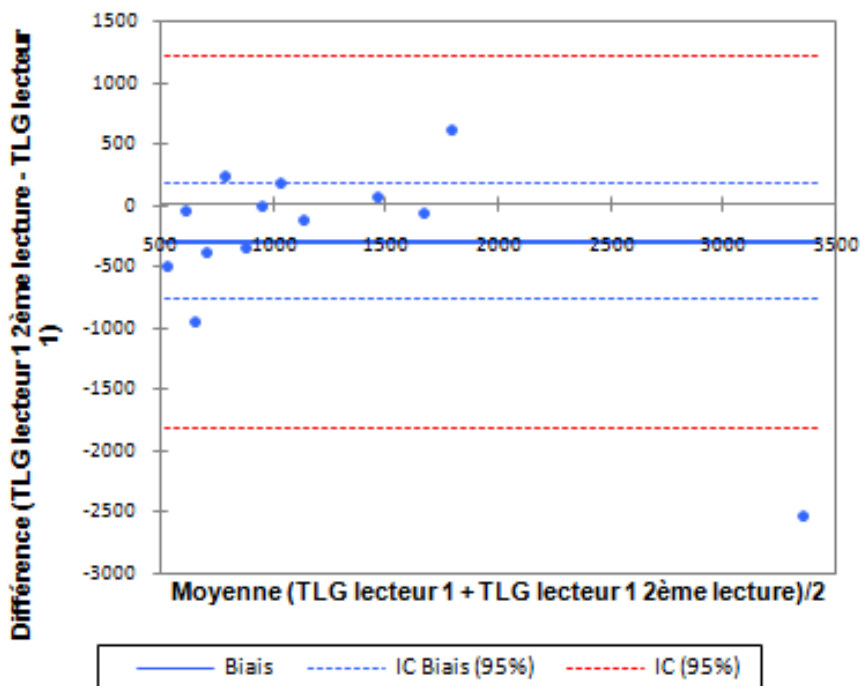
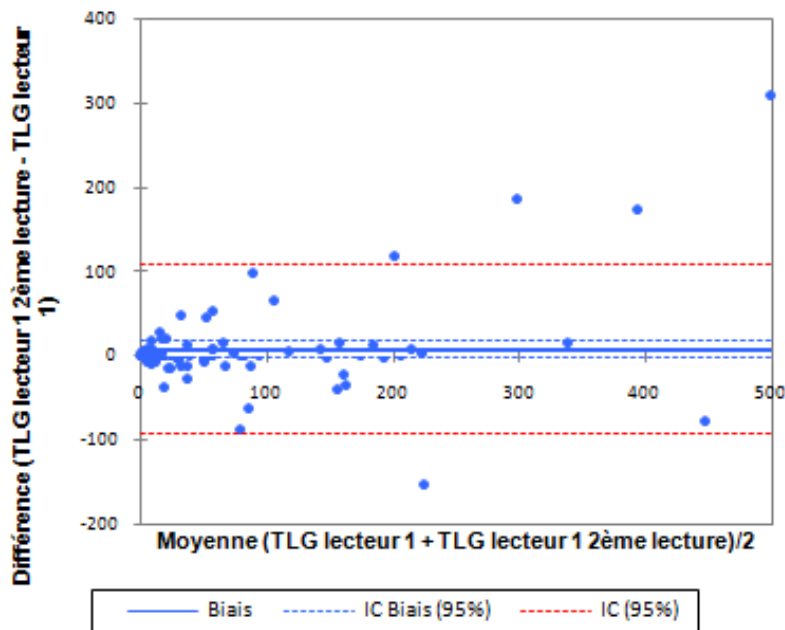


Si le MTV moyen était supérieur à 100mL (18 lésions), le biais moyen est de 44,98 [-116,33 ; 206,3] et les limites d'agrément supérieure et inférieure de -116,33-206,3.



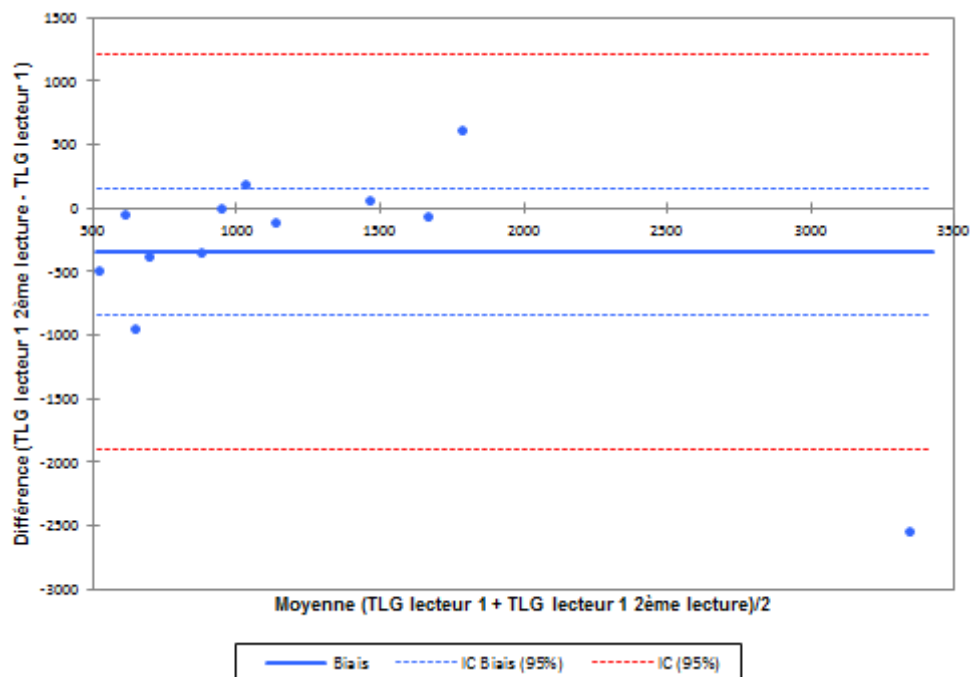
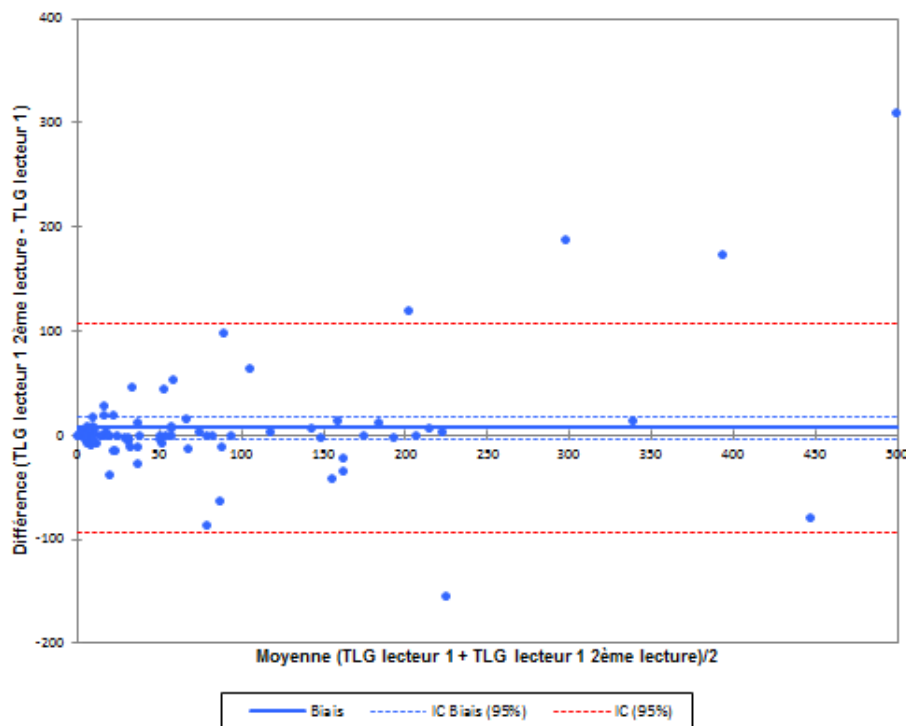
Annexe 4. Bland et Altman représentant la reproductibilité intra-observateurs en cas de TLG moyen <500g ou >500g

Pour les valeurs moyennes de TLG inférieures à 500g (94 lésions) et supérieures à 500g (13 lésions), les biais moyens étaient respectivement de 6,96 [-3,51 ; 17,43] et de -299 [-766,79 ; 168,79] avec des limites d'agrément respectivement de -93,24 et de 107,16 et -1816,23-1218,23.



Annexe 5. Bland et Altman représentant la reproductibilité inter-observateurs en cas de TLG moyen <500g ou >500g

En cas de valeurs moyennes de TLG < 500g (92 lésions) et >500g (15 lésions), les biais moyens étaient respectivement de 4,52 [-10,05 ; 19,09] et de 443,07 [-209,15 ; 1095,29] avec des limites d'agrément supérieure et inférieure respectivement de -133,39 et 142,43 et de -1865,29 et 2751,45.



BIBLIOGRAPHIE

1. HAS 2010. *Guide- Affection longue durée-Cancer de L'ovaire.*
2. Ledermann, J. A. *et al.* Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 24 Suppl 6, vi24-32 (2013).
3. Florence Binder- Foucard *et al.* *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.*
4. INCa. *Les cancers en France/Edition 2014.* (Institut National du Cancer).
5. Malvezzi, M., Carioli, G., Rodriguez, T., Negri, E. & La Vecchia, C. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 27, 2017–2025 (2016).
6. Ferlay, J. *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* 136, E359-386 (2015).
7. Hélène Sancho-Garnier. Epidémiologie des cancers gynécologiques: utérus, ovaire, vulve et vagin. in
8. Brekelmans, C. T. M. Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 15, 63–68 (2003).
9. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Ovarian Cancer 2014 Report: Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Ovarian Cancer.*
10. Scoccianti, C. *et al.* European Code against Cancer 4th Edition: Breastfeeding and cancer. *Cancer Epidemiol.* 39 Suppl 1, S101-106 (2015).
11. Gay, G. M. W. *et al.* Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian cohort. *Cancer Causes Control CCC* 26, 1561–1573 (2015).
12. Jordan, S. J., Cushing-Haugen, K. L., Wicklund, K. G., Doherty, J. A. & Rossing, M. A. Breast-feeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control CCC* 23, 919–927 (2012).
13. Hormonal contraceptives, progestogens only. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. World Health Organ. Int. Agency Res. Cancer* 72, 339–397 (1999).
14. Havrilesky, L. J. *et al.* Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 122, 139–147 (2013).
15. Narod, S. A. *et al.* Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N. Engl. J. Med.* 339, 424–428 (1998).
16. Rodriguez, C., Patel, A. V., Calle, E. E., Jacob, E. J. & Thun, M. J. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA* 285, 1460–1465 (2001).
17. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer *et al.* Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet Lond. Engl.* 385, 1835–1842 (2015).
18. Fortner, R. T. *et al.* Reproductive and hormone-related risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic pathways, invasiveness and histologic subtypes: Results from the EPIC cohort. *Int. J. Cancer* 137, 1196–1208 (2015).
19. Rice, M. S., Murphy, M. A. & Tworoger, S. S. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J. Ovarian Res.* 5, 13 (2012).
20. Hannan, L. M. *et al.* Physical activity and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study in the United States. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 13, 765–770 (2004).
21. Lahmann, P. H. *et al.* Physical activity and ovarian cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 18, 351–354 (2009).
22. Secretan, B. *et al.* A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 10, 1033–1034 (2009).

23. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer *et al.* Ovarian cancer and smoking: individual participant meta-analysis including 28,114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 13, 946–956 (2012).
24. Gram, I. T. *et al.* Cigarette smoking and risk of histological subtypes of epithelial ovarian cancer in the EPIC cohort study. *Int. J. Cancer* 130, 2204–2210 (2012).
25. Straif, K. *et al.* A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.* 10, 453–454 (2009).
26. Camargo, M. C. *et al.* Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ. Health Perspect.* 119, 1211–1217 (2011).
27. Heller, D. S., Gordon, R. E., Westhoff, C. & Gerber, S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am. J. Ind. Med.* 29, 435–439 (1996).
28. Schulz, M. *et al.* Fruit and vegetable consumption and risk of epithelial ovarian cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* 14, 2531–2535 (2005).
29. Holschneider, C. H. & Berek, J. S. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin. Surg. Oncol.* 19, 3–10 (2000).
30. Claire Sénéchal, Bruno Buecher, Antoine de Pauw, Claude Houdayer, Etienne Rouleau, Catherine Noguès, Dominique Stoppa-Lyonnet. Genetics of Ovarian Carcinoma.
31. INCa. Femmes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2/ Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, collection recommandations et référentiels. (2017).
32. Prat, J. & FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet.* 124, 1–5 (2014).
33. Wiley: TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition - James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. Available at: <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-1119263573.html>. (Accessed: 30th September 2017)
34. Edge, S. B. & Compton, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. Surg. Oncol.* 17, 1471–1474 (2010).
35. Kurman R, Carcangiu M, Herrington H. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Lyon: WHO Press.
36. Köbel, M. *et al.* Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int. J. Gynecol. Pathol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Pathol.* 29, 203–211 (2010).
37. INCa. *Mise à jour 2011 des comptes rendus d'anatomopathologie: données minimales à renseigner pour une tumeur primitive.*
38. Vang, R., Shih, I.-M. & Kurman, R. J. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv. Anat. Pathol.* 16, 267–282 (2009).
39. Bonome, T. *et al.* Expression profiling of serous low malignant potential, low-grade, and high-grade tumors of the ovary. *Cancer Res.* 65, 10602–10612 (2005).
40. Köbel, M. *et al.* Ovarian carcinoma histotype determination is highly reproducible, and is improved through the use of immunohistochemistry. *Histopathology* 64, 1004–1013 (2014).
41. Shih, I.-M. & Kurman, R. J. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am. J. Pathol.* 164, 1511–1518 (2004).
42. Kurman, R. J. & Shih, I.-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am. J. Surg. Pathol.* 34, 433–443 (2010).
43. Schmid, B. C. & Oehler, M. K. New perspectives in ovarian cancer treatment. *Maturitas* 77, 128–136 (2014).
44. Jean-Marc Classe, Mojgan Devouassoux, C. F. & Frédéric Guyon, Frédéric Selle. Cancers de l'ovaire: Prise en charge multidisciplinaire de 1ère ligne (situation générale hors étude clinique). (2016).

45. Prat, J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* 460, 237–249 (2012).
46. Cramer, D. W. & Welch, W. R. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 71, 717–721 (1983).
47. Vang, R., Shih, I.-M. & Kurman, R. J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 62, 44–58 (2013).
48. Carlson, J. W. *et al.* Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 4160–4165 (2008).
49. Vaughan, S. *et al.* Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat. Rev. Cancer* 11, 719–725 (2011).
50. Woodward, P. J., Hosseinzadeh, K. & Saenger, J. S. From the archives of the AFIP: radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 24, 225–246 (2004).
51. Meyers, M. A., Oliphant, M., Berne, A. S. & Feldberg, M. A. The peritoneal ligaments and mesenteries: pathways of intraabdominal spread of disease. *Radiology* 163, 593–604 (1987).
52. DeMeo, J. H., Fulcher, A. S. & Austin, R. F. Anatomic CT demonstration of the peritoneal spaces, ligaments, and mesenteries: normal and pathologic processes. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 15, 755–770 (1995).
53. Tan, D. S. P., Agarwal, R. & Kaye, S. B. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol.* 7, 925–934 (2006).
54. Kleppe, M. *et al.* Understanding Lymphatic Drainage Pathways of the Ovaries to Predict Sites for Sentinel Nodes in Ovarian Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 25, 1405–1414 (2015).
55. Gilbert, L. *et al.* Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol.* 13, 285–291 (2012).
56. Rosenthal, A. N. & Jacobs, I. J. The role of CA 125 in screening for ovarian cancer. *Int. J. Biol. Markers* 13, 216–220 (1998).
57. Jacobs, I. & Bast, R. C. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum. Reprod. Oxf. Engl.* 4, 1–12 (1989).
58. Thigpen, T. The if and when of surgical debulking for ovarian carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 351, 2544–2546 (2004).
59. Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L. & Montz, F. J. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20, 1248–1259 (2002).
60. Allen, D. G., Heintz, A. P. & Touw, F. W. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 16, 349–356 (1995).
61. Hunter, R. W., Alexander, N. D. & Soutter, W. P. Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166, 504–511 (1992).
62. Isabelle Ray-Coquard, Catherine Genestie, Laurence Gladieff, & Alexandra Leary, Alain, L., Dominique Stoppa-Lyonnet,. *Cancers de l’ovaire BRCA.* (2016).
63. Kinkel, K., Lu, Y., Mehdizade, A., Pelte, M.-F. & Hricak, H. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization--meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 236, 85–94 (2005).
64. Timmerman, D. *et al.* Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 341, c6839 (2010).
65. Thomassin-Nagarra I., Daraï E., Selle F. & Bazot M. Imagerie du cancer de l’ovaire et bilan pré-thérapeutique. *Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie*
66. Anthoulakis, C. & Nikoloudis, N. Pelvic MRI as the ‘gold standard’ in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 132, 661–668 (2014).

67. Forstner, R., Sala, E., Kinkel, K., Spencer, J. A. & European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines: ovarian cancer staging and follow-up. *Eur. Radiol.* 20, 2773–2780 (2010).
68. Spencer, J. A., Forstner, R., Cunha, T. M., Kinkel, K. & ESUR Female Imaging Sub-Committee. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur. Radiol.* 20, 25–35 (2010).
69. Forstner, R., Meissnitzer, M. & Cunha, T. M. Update on Imaging of Ovarian Cancer. *Curr. Radiol. Rep.* 4, (2016).
70. Iyer, V. R. & Lee, S. I. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *AJR Am. J. Roentgenol.* 194, 311–321 (2010).
71. Adusumilli, S. *et al.* MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR Am. J. Roentgenol.* 187, 732–740 (2006).
72. Forstner, R. Radiological staging of ovarian cancer: imaging findings and contribution of CT and MRI. *Eur. Radiol.* 17, 3223–3235 (2007).
73. Davarpanah, A. H. *et al.* Diffusion MRI of uterine and ovarian masses: identifying the benign lesions. *Abdom. Radiol. N. Y.* 41, 2466–2475 (2016).
74. Li, W., Chu, C., Cui, Y., Zhang, P. & Zhu, M. Diffusion-weighted MRI: a useful technique to discriminate benign versus malignant ovarian surface epithelial tumors with solid and cystic components. *Abdom. Imaging* 37, 897–903 (2012).
75. Mukuda, N. *et al.* Apparent diffusion coefficient (ADC) measurement in ovarian tumor: Effect of region-of-interest methods on ADC values and diagnostic ability. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 43, 720–725 (2016).
76. Thomassin-Naggara, I. *et al.* Characterization of complex adnexal masses: value of adding perfusion- and diffusion-weighted MR imaging to conventional MR imaging. *Radiology* 258, 793–803 (2011).
77. Mohaghegh, P. & Rockall, A. G. Imaging strategy for early ovarian cancer: characterization of adnexal masses with conventional and advanced imaging techniques. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 32, 1751–1773 (2012).
78. Rockall, A. G. Diffusion weighted MRI in ovarian cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 26, 529–535 (2014).
79. Thomassin-Naggara, I. *et al.* Epithelial ovarian tumors: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis. *Radiology* 248, 148–159 (2008).
80. Bernardin, L. *et al.* Effectiveness of semi-quantitative multiphase dynamic contrast-enhanced MRI as a predictor of malignancy in complex adnexal masses: radiological and pathological correlation. *Eur. Radiol.* 22, 880–890 (2012).
81. Thomassin-Naggara, I. *et al.* Quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging analysis of complex adnexal masses: a preliminary study. *Eur. Radiol.* 22, 738–745 (2012).
82. Thomassin-Naggara, I. *et al.* Adnexal masses: development and preliminary validation of an MR imaging scoring system. *Radiology* 267, 432–443 (2013).
83. Thomassin-Naggara, I. *et al.* Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *Eur. Radiol.* 19, 1544–1552 (2009).
84. Ruiz, M. *et al.* External validation of the MR imaging scoring system for the management of adnexal masses. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 205, 115–119 (2016).
85. Suidan, R. S. *et al.* A multicenter prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol. Oncol.* 134, 455–461 (2014).
86. Son, H. M. *et al.* Preoperative prediction of suboptimal resection in advanced ovarian cancer based on clinical and CT parameters. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987 (2016). doi:10.1177/0284185116658683
87. Borley, J. *et al.* Radiological predictors of cytoreductive outcomes in patients with advanced ovarian cancer. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 122, 843–849 (2015).
88. Meyer, J. I., Kennedy, A. W., Friedman, R., Ayoub, A. & Zepp, R. C. Ovarian carcinoma: value of CT in predicting success of debulking surgery. *AJR Am. J. Roentgenol.* 165, 875–878 (1995).

89. Qayyum, A. *et al.* Role of CT and MR imaging in predicting optimal cytoreduction of newly diagnosed primary epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 96, 301–306 (2005).
90. Bristow, R. E. *et al.* A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer* 89, 1532–1540 (2000).
91. Nelson, B. E., Rosenfield, A. T. & Schwartz, P. E. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 11, 166–172 (1993).
92. Axtell, A. E. *et al.* Multi-institutional reciprocal validation study of computed tomography predictors of suboptimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 25, 384–389 (2007).
93. Rutten, I. J. G. *et al.* Prediction of incomplete primary debulking surgery in patients with advanced ovarian cancer: An external validation study of three models using computed tomography. *Gynecol. Oncol.* 140, 22–28 (2016).
94. Nasser, S. *et al.* Correlation of pre-operative CT findings with surgical & histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation. *Gynecol. Oncol.* 143, 264–269 (2016).
95. Pannu, H. K., Bristow, R. E., Montz, F. J. & Fishman, E. K. Multidetector CT of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 23, 687–701 (2003).
96. Archer, A. G., Sugarbaker, P. H. & Jelinek, J. S. Radiology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat. Res.* 82, 263–288 (1996).
97. Tempany, C. M. *et al.* Staging of advanced ovarian cancer: comparison of imaging modalities--report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 215, 761–767 (2000).
98. Forstner, R. *et al.* Ovarian cancer: staging with CT and MR imaging. *Radiology* 197, 619–626 (1995).
99. Coakley, F. V. *et al.* Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 223, 495–499 (2002).
100. Eisenhauer, E. A. *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 45, 228–247 (2009).
101. Low, R. N., Barone, R. M. & Lucero, J. Comparison of MRI and CT for predicting the Peritoneal Cancer Index (PCI) preoperatively in patients being considered for cytoreductive surgical procedures. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 1708–1715 (2015).
102. Fehniger, J. *et al.* A prospective study evaluating diffusion weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) in the detection of peritoneal carcinomatosis in suspected gynecologic malignancies. *Gynecol. Oncol.* 142, 169–175 (2016).
103. Michielsen, K. *et al.* Whole-body MRI with diffusion-weighted sequence for staging of patients with suspected ovarian cancer: a clinical feasibility study in comparison to CT and FDG-PET/CT. *Eur. Radiol.* 24, 889–901 (2014).
104. Michielsen, K. *et al.* Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 83, 88–98 (2017).
105. Piccart, M. J. *et al.* Long-term follow-up confirms a survival advantage of the paclitaxel-cisplatin regimen over the cyclophosphamide-cisplatin combination in advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 13 Suppl 2, 144–148 (2003).
106. McGuire, W. P. *et al.* Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 334, 1–6 (1996).
107. Stewart, L. & Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy for advanced ovarian cancer. Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001418 (2000). doi:10.1002/14651858.CD001418
108. Querleu D *et al.* Ovarian Cancer Surgery Guidelines.
109. du Bois, A. *et al.* Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter

- trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 115, 1234–1244 (2009).
110. Angioli, R. *et al.* Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 100, 455–461 (2006).
 111. Deffieux, X., Castaigne, D. & Pomel, C. Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 16 Suppl 1, 35–40 (2006).
 112. Fagotti, A. *et al.* A treatment selection protocol for recurrent ovarian cancer patients: the role of FDG-PET/CT and staging laparoscopy. *Oncology* 75, 152–158 (2008).
 113. Brun, J.-L., Rouzier, R., Uzan, S. & Daraï, E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol. Oncol.* 110, 354–359 (2008).
 114. Tentes, A. -a. K. *et al.* Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 29, 69–73 (2003).
 115. Di Giorgio, A. *et al.* Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 113, 315–325 (2008).
 116. Eisenkop, S. M. *et al.* Relative influences of tumor volume before surgery and the cytoreductive outcome on survival for patients with advanced ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 90, 390–396 (2003).
 117. Chéreau, E. *et al.* Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 202, 178.e1-178.e10 (2010).
 118. Look, M., Chang, D. & Sugarbaker, P. H. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 13, 764–770 (2003).
 119. Classe, J. M. *et al.* Cancer de l'ovaire : prise en charge pluridisciplinaire du cancer de l'ovaire en première ligne: Recommandations Saint-Paul-de-Vence 2016. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28625315>. (Accessed: 9th September 2017)
 120. Querleu, D. *et al.* European Society of Gynaecologic Oncology Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 26, 1354–1363 (2016).
 121. pubmeddev. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. [J Am Coll Surg. 2009] - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>. (Accessed: 26th November 2016)
 122. Chiva, L. M., Mínguez, J., Querleu, D., Cibula, D. & du Bois, A. European Surgical Education and Training in Gynecologic Oncology: The impact of an Accredited Fellowship. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 27, 819–825 (2017).
 123. Vergote, I. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 363, 943–953 (2010).
 124. van der Burg, M. E. *et al.* The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N. Engl. J. Med.* 332, 629–634 (1995).
 125. Elattar, A., Bryant, A., Winter-Roach, B. A., Hatem, M. & Naik, R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007565 (2011). doi:10.1002/14651858.CD007565.pub2
 126. Harter P *et al.* abstr.550. Congrès américain d'oncologie 2017.

127. Hacker, N. F., Valmadre, S. & Robertson, G. Management of retroperitoneal lymph nodes in advanced ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 18 Suppl 1, 7–10 (2008).
128. du Bois, A. *et al.* 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIIG OCCC 2004). *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 16 Suppl 8, viii7-viii12 (2005).
129. Neijt, J. P. *et al.* Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18, 3084–3092 (2000).
130. Ozols, R. F. *et al.* Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 21, 3194–3200 (2003).
131. Katsumata, N. *et al.* Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 374, 1331–1338 (2009).
132. Chan, J. K. *et al.* Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer. *N. Engl. J. Med.* 374, 738–748 (2016).
133. Pignata, S. *et al.* Carboplatin plus paclitaxel once a week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15, 396–405 (2014).
134. Vasey, P. A. *et al.* Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 96, 1682–1691 (2004).
135. Pignata, S. *et al.* Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, 3628–3635 (2011).
136. McCluggage, W. G. *et al.* Morphological effects of chemotherapy on ovarian carcinoma. *J. Clin. Pathol.* 55, 27–31 (2002).
137. Kehoe, S. *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond. Engl.* 386, 249–257 (2015).
138. Massard, C., Lhommé, C. & Pautier, P. [Intraperitoneal chemotherapy in first-line combination treatment for advanced ovarian cancer]. *Bull. Cancer (Paris)* 94, 398–404 (2007).
139. Burger, R. A. *et al.* Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 365, 2473–2483 (2011).
140. Perren, T. J. *et al.* A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 365, 2484–2496 (2011).
141. Sabatier, R. *et al.* Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 25, 815–822 (2015).
142. Klar, M. *et al.* Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 66, 114–124 (2016).
143. Kosary, C. L. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva, and vagina. *Semin. Surg. Oncol.* 10, 31–46 (1994).
144. Tew, W. P. Ovarian cancer in the older woman. *J. Geriatr. Oncol.* 7, 354–361 (2016).
145. Minig, L., Zorrero, C., Iserte, P. P. & Poveda, A. Selecting the best strategy of treatment in newly diagnosed advanced-stage ovarian cancer patients. *World J. Methodol.* 5, 196–202 (2015).

146. Paik, E. S. *et al.* Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification. *Obstet. Gynecol. Sci.* 58, 124–134 (2015).
147. Rosendahl, M., Høgdall, C. K. & Mosgaard, B. J. Restaging and Survival Analysis of 4036 Ovarian Cancer Patients According to the 2013 FIGO Classification for Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 26, 680–687 (2016).
148. Prahm, K. P. *et al.* The prognostic value of dividing epithelial ovarian cancer into type I and type II tumors based on pathologic characteristics. *Gynecol. Oncol.* 136, 205–211 (2015).
149. Shimizu, Y. *et al.* Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features--problems involved in the architectural grading system. *Gynecol. Oncol.* 70, 2–12 (1998).
150. Risum, S. *et al.* Positron emission tomography/computed tomography predictors of overall survival in stage IIIC/IV ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 22, 1163–1169 (2012).
151. Marth, C. *et al.* Influence of department volume on survival for ovarian cancer: results from a prospective quality assurance program of the Austrian Association for Gynecologic Oncology. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 19, 94–102 (2009).
152. Polterauer, S. *et al.* Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIA-IV: analysis of the OVCAD data. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 22, 380–385 (2012).
153. Friedlander, M. *et al.* Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 21, 771–775 (2011).
154. Yang, Z.-J., Zhao, B.-B. & Li, L. The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer. *J. Ovarian Res.* 9, 57 (2016).
155. Tang, A. *et al.* Prognostic value of elevated preoperative serum CA125 in ovarian tumors of low malignant potential: a multinational collaborative study (ANZGOG0801). *Gynecol. Oncol.* 126, 36–40 (2012).
156. Zwakman, N. *et al.* Perioperative changes in serum CA125 levels: a prognostic factor for disease-specific survival in patients with ovarian cancer. *J. Gynecol. Oncol.* e7 (2016). doi:10.3802/jgo.2017.28.e7
157. Haberkorn, U. *et al.* FDG uptake, tumor proliferation and expression of glycolysis associated genes in animal tumor models. *Nucl. Med. Biol.* 21, 827–834 (1994).
158. Golshani-Hebroni, S. G. & Bessman, S. P. Hexokinase binding to mitochondria: a basis for proliferative energy metabolism. *J. Bioenerg. Biomembr.* 29, 331–338 (1997).
159. Younes, M., Brown, R. W., Stephenson, M., Gondo, M. & Cagle, P. T. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* 80, 1046–1051 (1997).
160. Icrp, null. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. *Ann. ICRP* 38, 1–197 (2008).
161. Wahl, R. L., Jacene, H., Kasamon, Y. & Lodge, M. A. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 50 Suppl 1, 122S–50S (2009).
162. Adams, M. C., Turkington, T. G., Wilson, J. M. & Wong, T. Z. A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements. *Am. J. Roentgenol.* (2012). doi:10.2214/AJR.10.4923
163. Boellaard, R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 50 Suppl 1, 11S–20S (2009).
164. Boellaard, R. *et al.* FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 328–354 (2015).

165. Meignan, M. *et al.* Metabolic tumour volumes measured at staging in lymphoma: methodological evaluation on phantom experiments and patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 1113–1122 (2014).
166. Huang, Y.-E. *et al.* Interobserver variability among measurements of the maximum and mean standardized uptake values on (18)F-FDG PET/CT and measurements of tumor size on diagnostic CT in patients with pulmonary tumors. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987 51, 782–788 (2010).
167. Marom, E. M. *et al.* Interobserver and intraobserver variability of standardized uptake value measurements in non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Imaging* 21, 205–212 (2006).
168. Büyükdereli, G., Güler, M. & Şeydaoğlu, G. Interobserver and Intraobserver Variability among Measurements of FDG PET/CT Parameters in Pulmonary Tumors. *Balk. Med. J.* 33, 308–315 (2016).
169. Leijenar, R. T. H. *et al.* Stability of FDG-PET Radiomics features: An integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 52, 1391 (2013).
170. Jackson, T., Chung, M. K., Mercier, G., Ozonoff, A. & Subramaniam, R. M. FDG PET/CT interobserver agreement in head and neck cancer: FDG and CT measurements of the primary tumor site. *Nucl. Med. Commun.* 33, 305–312 (2012).
171. Kitao, T. *et al.* Reproducibility and uptake time dependency of volume-based parameters on FDG-PET for lung cancer. *BMC Cancer* 16, 576 (2016).
172. Shah, B., Srivastava, N., Hirsch, A. E., Mercier, G. & Subramaniam, R. M. Intra-reader reliability of FDG PET volumetric tumor parameters: effects of primary tumor size and segmentation methods. *Ann. Nucl. Med.* 26, 707–714 (2012).
173. Krabbe, C. A. *et al.* 18F-FDG PET in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a study on inter- and intraobserver agreement. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 68, 21–27 (2010).
174. Hofman, M. S., Smeeton, N. C., Rankin, S. C., Nunan, T. & O’Doherty, M. J. Observer variation in FDG PET-CT for staging of non-small-cell lung carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 36, 194–199 (2009).
175. Hofman, M. S., Smeeton, N. C., Rankin, S. C., Nunan, T. & O’Doherty, M. J. Observer variation in interpreting 18F-FDG PET/CT findings for lymphoma staging. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 50, 1594–1597 (2009).
176. Fendler, W. P. *et al.* (68)Ga-PSMA-11 PET/CT interobserver agreement for prostate cancer assessments: an international multicenter prospective study. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* (2017). doi:10.2967/jnumed.117.190827
177. Jacene, H. A. *et al.* Assessment of interobserver reproducibility in quantitative 18F-FDG PET and CT measurements of tumor response to therapy. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 50, 1760–1769 (2009).
178. Barrington, S. F. *et al.* Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J. Clin. Oncol.* 32, 3048 (2014).
179. Barrington, S. F. & Kluge, R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 44, 97–110 (2017).
180. Han, E. J. *et al.* FDG PET/CT response in diffuse large B-cell lymphoma: Reader variability and association with clinical outcome. *Medicine (Baltimore)* 95, e4983 (2016).
181. Itti, E. *et al.* An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and Δ SUVmax. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 40, 1312–1320 (2013).
182. Fledelius, J., Khalil, A., Hjorthaug, K. & Frøkiær, J. Inter-observer agreement improves with PERCIST 1.0 as opposed to qualitative evaluation in non-small cell lung cancer patients evaluated with F-18-FDG PET/CT early in the course of chemo-radiotherapy. *EJNMMI Res.* 6, 71 (2016).
183. Benz, M. R. *et al.* Treatment Monitoring by 18F-FDG PET/CT in Patients with Sarcomas: Interobserver Variability of Quantitative Parameters in Treatment-Induced Changes in

- Histopathologically Responding and Nonresponding Tumors. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 49, 1038 (2008).
184. O, J. H. *et al.* Quantitation of cancer treatment response by FDG PET/CT: multi-center assessment of measurement variability. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* (2017). doi:10.2967/jnumed.117.189605
 185. de Langen, A. J. *et al.* Repeatability of 18F-FDG uptake measurements in tumors: a metaanalysis. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 53, 701–708 (2012).
 186. Kramer, G. M. *et al.* Repeatability of Quantitative Whole-Body 18F-FDG PET/CT Uptake Measures as Function of Uptake Interval and Lesion Selection in Non–Small Cell Lung Cancer Patients. *J. Nucl. Med.* 57, 1343–1349 (2016).
 187. Rockall, A. G. *et al.* Repeatability of quantitative FDG-PET/CT and contrast enhanced CT in recurrent ovarian carcinoma: test retest measurements for tumor FDG uptake, diameter and volume. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 20, 2751–2760 (2014).
 188. Nakamoto, Y., Zasadny, K. R., Minn, H. & Wahl, R. L. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol. Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging* 4, 171–178 (2002).
 189. Lodge, M. A. Repeatability of SUV in Oncologic (18)F-FDG PET. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 58, 523–532 (2017).
 190. Cook, G. J. R., Wegner, E. A. & Fogelman, I. Pitfalls and artifacts in 18FDG PET and PET/CT oncologic imaging. *Semin. Nucl. Med.* 34, 122–133 (2004).
 191. Kim, S.-K. *et al.* Incidental ovarian 18F-FDG accumulation on PET: correlation with the menstrual cycle. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 32, 757–763 (2005).
 192. Lerman, H. *et al.* Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 45, 266–271 (2004).
 193. Nishizawa, S., Inubushi, M., Ozawa, F., Kido, A. & Okada, H. Physiological FDG uptake in the ovaries after hysterectomy. *Ann. Nucl. Med.* 21, 345–348 (2007).
 194. AL. Cazeau, E. Hindié. Guide pour la rédaction de protocoles pour la Tomographie par Emission de Positons (TEP) au [18F]-Fluorodéoxyglucose (18F-FDG) en Oncologie.
 195. Koyama, K. *et al.* Evaluation of 18F-FDG PET with bladder irrigation in patients with uterine and ovarian tumors. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 44, 353–358 (2003).
 196. Diehl, M. *et al.* Urinary fluorine-18 fluorodeoxyglucose excretion with and without intravenous application of furosemide. *Acta Med. Austriaca* 31, 76–78 (2004).
 197. Agarwal, K. K., Roy, S. G. & Kumar, R. Diuretic 18F-Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography in Evaluation of Genitourinary Malignancies. *PET Clin.* 11, 39–46 (2016).
 198. Zhu, Z. *et al.* Endometrial and ovarian F-18 FDG uptake in serial PET studies and the value of delayed imaging for differentiation. *Clin. Nucl. Med.* 31, 781–787 (2006).
 199. Lee, J. K., Min, K.-J., So, K. A., Kim, S. & Hong, J. H. The effectiveness of dual-phase 18F-FDG PET/CT in the detection of epithelial ovarian carcinoma: a pilot study. *J. Ovarian Res.* 7, 15 (2014).
 200. Driescens, O. *et al.* Positron emission tomography with FDG in the detection of peritoneal and retroperitoneal metastases of ovarian cancer. *Gynecol. Obstet. Invest.* 55, 130–134 (2003).
 201. Cantuaria, G. *et al.* Expression of GLUT-1 glucose transporter in borderline and malignant epithelial tumors of the ovary. *Gynecol. Oncol.* 79, 33–37 (2000).
 202. Fenchel, S. *et al.* Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 223, 780–788 (2002).
 203. Kurokawa, T. *et al.* Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *Int. J. Cancer* 109, 926–932 (2004).
 204. Subhas, N. *et al.* Imaging of pelvic malignancies with in-line FDG PET-CT: case examples and common pitfalls of FDG PET. *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc* 25, 1031–1043 (2005).

205. Takanami, K. *et al.* Intense FDG uptake in the ovary with painless torsion. *Clin. Nucl. Med.* 32, 805–806 (2007).
206. Zissin, R. *et al.* PET-CT findings in surgically transposed ovaries. *Br. J. Radiol.* 79, 110–115 (2006).
207. Kawahara, K. *et al.* Evaluation of positron emission tomography with tracer 18-fluorodeoxyglucose in addition to magnetic resonance imaging in the diagnosis of ovarian cancer in selected women after ultrasonography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 28, 505–516 (2004).
208. Rieber, A. *et al.* Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 177, 123–129 (2001).
209. Kitajima, K. *et al.* FDG-PET/CT for diagnosis of primary ovarian cancer. *Nucl. Med. Commun.* 32, 549–553 (2011).
210. Tanizaki, Y. *et al.* Diagnostic value of preoperative SUVmax on FDG-PET/CT for the detection of ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 24, 454–460 (2014).
211. Konishi, H. *et al.* Maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography is a prognostic factor in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 24, 1190–1194 (2014).
212. Lutz, A. M., Ray, P., Willmann, J. K., Drescher, C. & Gambhir, S. S. 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose accumulation in ovarian carcinoma cell lines. *Mol. Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging* 9, 260–266 (2007).
213. NCCN Practice Guidelines Narrative Summary of Indications of FDG PET and PET/CT.
214. Suzuki, A. *et al.* Value of 18F-FDG PET in the detection of peritoneal carcinomatosis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 31, 1413–1420 (2004).
215. Turlakow, A., Yeung, H. W., Salmon, A. S., Macapinlac, H. A. & Larson, S. M. Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 44, 1407–1412 (2003).
216. Kim, H. W., Won, K. S., Zeon, S. K., Ahn, B.-C. & Gayed, I. W. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: enhanced CT versus 18F-FDG PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 38, 93–97 (2013).
217. Hynninen, J. *et al.* A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 131, 389–394 (2013).
218. Lopez-Lopez, V. *et al.* Use of (18)F-FDG PET/CT in the preoperative evaluation of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis of ovarian origin, candidates to cytoreduction and hipec. A pending issue. *Eur. J. Radiol.* 85, 1824–1828 (2016).
219. Schmidt, S., Meuli, R. A., Achtari, C. & Prior, J. O. Peritoneal carcinomatosis in primary ovarian cancer staging: comparison between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT. *Clin. Nucl. Med.* 40, 371–377 (2015).
220. De Iaco, P. *et al.* FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy. *Eur. J. Radiol.* 80, e98-103 (2011).
221. Signorelli, M. *et al.* Detection of nodal metastases by 18F-FDG PET/CT in apparent early stage ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 131, 395–399 (2013).
222. Yuan, Y., Gu, Z.-X., Tao, X.-F. & Liu, S.-Y. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Eur. J. Radiol.* 81, 1002–1006 (2012).
223. Hynninen, J. *et al.* FDG PET/CT in staging of advanced epithelial ovarian cancer: frequency of supradiaphragmatic lymph node metastasis challenges the traditional pattern of disease spread. *Gynecol. Oncol.* 126, 64–68 (2012).

224. Castellucci, P. *et al.* Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT in characterizing ovarian lesions and staging ovarian cancer: correlation with transvaginal ultrasonography, computed tomography, and histology. *Nucl. Med. Commun.* 28, 589–595 (2007).
225. Fruscio, R. *et al.* Preoperative 18F-FDG PET/CT in the management of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 131, 689–693 (2013).
226. Nam, E. J. *et al.* Diagnosis and staging of primary ovarian cancer: correlation between PET/CT, Doppler US, and CT or MRI. *Gynecol. Oncol.* 116, 389–394 (2010).
227. Yoshida, Y. *et al.* Incremental benefits of FDG positron emission tomography over CT alone for the preoperative staging of ovarian cancer. *AJR Am. J. Roentgenol.* 182, 227–233 (2004).
228. Risum, S. *et al.* Prediction of suboptimal primary cytoreduction in primary ovarian cancer with combined positron emission tomography/computed tomography--a prospective study. *Gynecol. Oncol.* 108, 265–270 (2008).
229. Hennessy, B. T., Coleman, R. L. & Markman, M. Ovarian cancer. *Lancet Lond. Engl.* 374, 1371–1382 (2009).
230. Havrilesky, L. J., Kulasingam, S. L., Matchar, D. B. & Myers, E. R. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 97, 183–191 (2005).
231. Menzel, C. *et al.* The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. *Strahlenther. Onkol. Organ Dtsch. Rontgengesellschaft A1* 180, 497–501 (2004).
232. Bristow, R. E. *et al.* Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol. Oncol.* 90, 519–528 (2003).
233. Chang, W. C. *et al.* Usefulness of whole body positron emission tomography (PET) with 18F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) to detect recurrent ovarian cancer based on asymptotically elevated serum levels of tumor marker. *Neoplasma* 49, 329–333 (2002).
234. Torizuka, T. *et al.* Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy- D-glucose. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 29, 797–803 (2002).
235. Zimny, M. *et al.* 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 83, 310–315 (2001).
236. Soussan, M. *et al.* Impact of FDG PET-CT imaging on the decision making in the biologic suspicion of ovarian carcinoma recurrence. *Gynecol. Oncol.* 108, 160–165 (2008).
237. Fulham, M. J. *et al.* The impact of PET-CT in suspected recurrent ovarian cancer: A prospective multi-centre study as part of the Australian PET Data Collection Project. *Gynecol. Oncol.* 112, 462–468 (2009).
238. Bilici, A. *et al.* Clinical value of FDG PET/CT in the diagnosis of suspected recurrent ovarian cancer: is there an impact of FDG PET/CT on patient management? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 37, 1259–1269 (2010).
239. Pannu, H. K., Cohade, C., Bristow, R. E., Fishman, E. K. & Wahl, R. L. PET-CT detection of abdominal recurrence of ovarian cancer: radiologic-surgical correlation. *Abdom. Imaging* 29, 398–403 (2004).
240. Rose, P. G., Faulhaber, P., Miraldi, F. & Abdul-Karim, F. W. Positive emission tomography for evaluating a complete clinical response in patients with ovarian or peritoneal carcinoma: correlation with second-look laparotomy. *Gynecol. Oncol.* 82, 17–21 (2001).
241. Mangili, G. *et al.* Integrated PET/CT as a first-line re-staging modality in patients with suspected recurrence of ovarian cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34, 658–666 (2007).
242. Tawakol, A., Abdelhafez, Y. G., Osama, A., Hamada, E. & El Refaei, S. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/contrast-enhanced CT versus contrast-enhanced CT alone for post-treatment detection of ovarian malignancy. *Nucl. Med. Commun.* 37, 453–460 (2016).
243. Risum, S. *et al.* Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 19, 600–604 (2009).

244. Chung, H. H. *et al.* Role of [18F]FDG PET/CT in the assessment of suspected recurrent ovarian cancer: correlation with clinical or histological findings. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34, 480–486 (2007).
245. Simcock, B. *et al.* The impact of PET/CT in the management of recurrent ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 103, 271–276 (2006).
246. Rusu, D. *et al.* Clinical and Survival Impact of FDG PET in Patients with Suspicion of Recurrent Ovarian Cancer: A 6-Year Follow-Up. *Front. Med.* 2, 46 (2015).
247. Smith, G. T., Hubner, K. F., McDonald, T. & Thie, J. A. Cost Analysis of FDG PET for Managing Patients with Ovarian Cancer. *Clin. Positron Imaging Off. J. Inst. Clin. PET* 2, 63–70 (1999).
248. Mansueto, M. *et al.* Positron emission tomography/computed tomography introduction in the clinical management of patients with suspected recurrence of ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. *Eur. J. Cancer Care (Engl.)* 18, 612–619 (2009).
249. Risum, S. *et al.* Does the use of diagnostic PET/CT cause stage migration in patients with primary advanced ovarian cancer? *Gynecol. Oncol.* 116, 395–398 (2010).
250. Cantuaria, G. *et al.* GLUT-1 expression in ovarian carcinoma: association with survival and response to chemotherapy. *Cancer* 92, 1144–1150 (2001).
251. Nakamura, K., Hongo, A., Kodama, J. & Hiramatsu, Y. The pretreatment of maximum standardized uptake values (SUVmax) of the primary tumor is predictor for poor prognosis for patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Med. Okayama* 66, 53–60 (2012).
252. Risum, S. *et al.* Standardized FDG uptake as a prognostic variable and as a predictor of incomplete cytoreduction in primary advanced ovarian cancer. *Acta Oncol. Stockh. Swed.* 50, 415–419 (2011).
253. González García, B. *et al.* (18)F-FDG PET/CT as predictor of tumour biology and prognosis in epithelial ovarian carcinoma. *Rev. Espanola Med. Nucl. E Imagen Mol.* 36, 233–240 (2017).
254. Vallius, T. *et al.* 18F-FDG-PET/CT can identify histopathological non-responders to platinum-based neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 140, 29–35 (2016).
255. Kim, C.-Y. *et al.* Quantitative metabolic parameters measured on F-18 FDG PET/CT predict survival after relapse in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 136, 498–504 (2015).
256. Liao, S., Lan, X., Cao, G., Yuan, H. & Zhang, Y. Prognostic predictive value of total lesion glycolysis from 18F-FDG PET/CT in post-surgical patients with epithelial ovarian cancer. *Clin. Nucl. Med.* 38, 715–720 (2013).
257. Chung, H. H. *et al.* Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 19, 1966–1972 (2012).
258. Lee, J. W. *et al.* The role of metabolic tumor volume and total lesion glycolysis on ¹⁸F-FDG PET/CT in the prognosis of epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 41, 1898–1906 (2014).
259. Lee, M. *et al.* Prognostic value of preoperative intratumoral FDG uptake heterogeneity in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur. Radiol.* (2016). doi:10.1007/s00330-016-4368-5
260. Gallicchio, R. *et al.* F-18 FDG PET/CT metabolic tumor volume predicts overall survival in patients with disseminated epithelial ovarian cancer. *Eur. J. Radiol.* 93, 107–113 (2017).
261. Vargas, H. A. *et al.* Volume-based quantitative FDG PET/CT metrics and their association with optimal debulking and progression-free survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery. *Eur. Radiol.* 25, 3348–3353 (2015).
262. Caobelli, F. *et al.* Predictive value of (18)F-FDG PET/CT in restaging patients affected by ovarian carcinoma: a multicentre study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 43, 404–413 (2016).
263. Villaruz, L. C. & Socinski, M. A. The clinical viewpoint: definitions, limitations of RECIST, practical considerations of measurement. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 19, 2629–2636 (2013).

264. Kyriazi, S. *et al.* Metastatic ovarian and primary peritoneal cancer: assessing chemotherapy response with diffusion-weighted MR imaging--value of histogram analysis of apparent diffusion coefficients. *Radiology* 261, 182–192 (2011).
265. Sala, E. *et al.* Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology* 263, 149–159 (2012).
266. Young, H. *et al.* Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 35, 1773–1782 (1999).
267. Skoura, E., Datseris, I. E., Platis, I., Oikonomopoulos, G. & Syrigos, K. N. Role of positron emission tomography in the early prediction of response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer* 13, 181–187 (2012).
268. Weber, W. A. *et al.* Repeatability of 18F-FDG PET/CT in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Prospective Assessment in 2 Multicenter Trials. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 56, 1137–1143 (2015).
269. Guillem, J. G. *et al.* Neither FDG-PET Nor CT can distinguish between a pathological complete response and an incomplete response after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a prospective study. *Ann. Surg.* 258, 289–295 (2013).
270. Ruby, J. A. *et al.* FDG-PET assessment of rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy is not associated with long-term prognosis: a prospective evaluation. *Dis. Colon Rectum* 55, 378–386 (2012).
271. Aras, M. *et al.* Comparison of WHO, RECIST 1.1, EORTC, and PERCIST criteria in the evaluation of treatment response in malignant solid tumors. *Nucl. Med. Commun.* 37, 9–15 (2016).
272. Ziai, D. *et al.* Therapy response evaluation with FDG-PET/CT in small cell lung cancer: a prognostic and comparison study of the PERCIST and EORTC criteria. *Cancer Imaging Off. Publ. Int. Cancer Imaging Soc.* 13, 73–80 (2013).
273. Skougaard, K., Nielsen, D., Jensen, B. V. & Hendel, H. W. Comparison of EORTC criteria and PERCIST for PET/CT response evaluation of patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 54, 1026–1031 (2013).
274. Pinker, K., Riedl, C. & Weber, W. A. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 44, 55–66 (2017).
275. Hyun, S. H. *et al.* Volume-based metabolic tumor response to neoadjuvant chemotherapy is associated with an increased risk of recurrence in breast cancer. *Radiology* 275, 235–244 (2015).
276. Koolen, B. B. *et al.* FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in ER-positive/HER2-negative and triple negative, but not in HER2-positive breast cancer. *Breast Edinb. Scotl.* 22, 691–697 (2013).
277. van Stiphout, R. G. P. M. *et al.* Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 98, 126–133 (2011).
278. Lordick, F. *et al.* PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol.* 8, 797–805 (2007).
279. Miyata, H. *et al.* Determinants of response to neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG-PET). *Ann. Surg. Oncol.* 21, 575–582 (2014).
280. Tanvetyanon, T. *et al.* Computed tomography response, but not positron emission tomography scan response, predicts survival after neoadjuvant chemotherapy for resectable non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 4610–4616 (2008).
281. Kikuchi, M. *et al.* Early evaluation of neoadjuvant chemotherapy response using FDG-PET/CT predicts survival prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 18, 402–410 (2013).

282. Weber, W. A. & Wieder, H. Monitoring chemotherapy and radiotherapy of solid tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 33 Suppl 1, 27–37 (2006).
283. Schelling, M. *et al.* Positron emission tomography using [(18)F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 18, 1689–1695 (2000).
284. Avril, N. *et al.* Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy by sequential F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 7445–7453 (2005).
285. Martoni, A. A. *et al.* [18F]FDG-PET/CT monitoring early identifies advanced ovarian cancer patients who will benefit from prolonged neo-adjuvant chemotherapy. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med. AIMN Int. Assoc. Radiopharmacol. IAR Sect. Soc. Of* 55, 81–90 (2011).
286. Nishiyama, Y. *et al.* Monitoring the neoadjuvant therapy response in gynecological cancer patients using FDG PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35, 287–295 (2008).
287. Tateishi, U. *et al.* Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: prediction of pathologic response with PET/CT and dynamic contrast-enhanced MR imaging--prospective assessment. *Radiology* 263, 53–63 (2012).
288. Sakane, M. *et al.* Volumetric parameters of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography/computed tomography can predict histopathologic treatment response after neoadjuvant chemoradiotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Eur. J. Radiol.* (2017). doi:10.1016/j.ejrad.2017.05.021
289. Rustin, G. J. S. *et al.* Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 21, 419–423 (2011).
290. Sölétormos, G. *et al.* Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 26, 43–51 (2016).
291. Kwee, T. C. *et al.* Complementary roles of whole-body diffusion-weighted MRI and 18F-FDG PET: the state of the art and potential applications. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 51, 1549–1558 (2010).
292. Kitajima, K. *et al.* Fusion of PET and MRI for staging of uterine cervical cancer: comparison with contrast-enhanced (18)F-FDG PET/CT and pelvic MRI. *Clin. Imaging* 38, 464–469 (2014).
293. Nakajo, K. *et al.* Diagnostic performance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/magnetic resonance imaging fusion images of gynecological malignant tumors: comparison with positron emission tomography/computed tomography. *Jpn. J. Radiol.* 28, 95–100 (2010).
294. Bailey, D. L. *et al.* Combined PET/MRI: from Status Quo to Status Go. Summary Report of the Fifth International Workshop on PET/MR Imaging; February 15-19, 2016; Tübingen, Germany. *Mol. Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging* 18, 637–650 (2016).
295. Queiroz, M. A. *et al.* PET/MRI and PET/CT in advanced gynaecological tumours: initial experience and comparison. *Eur. Radiol.* 25, 2222–2230 (2015).
296. Beiderwellen, K. *et al.* [(18)F]FDG PET/MRI vs. PET/CT for whole-body staging in patients with recurrent malignancies of the female pelvis: initial results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 56–65 (2015).
297. Ponisio, M. R., Fowler, K. J. & Dehdashti, F. The Emerging Role of PET/MR Imaging in Gynecologic Cancers. *PET Clin.* 11, 425–440 (2016).
298. Sawicki, L. M. *et al.* Evaluation of ¹⁸F-FDG PET/MRI, ¹⁸F-FDG PET/CT, MRI, and CT in whole-body staging of recurrent breast cancer. *Eur. J. Radiol.* 85, 459–465 (2016).
299. Grueneisen, J. *et al.* Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging for Local Tumor Staging in Patients With Primary Breast Cancer: A Comparison With Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Invest. Radiol.* 50, 505–513 (2015).

300. Schaarschmidt, B. M. *et al.* Locoregional tumour evaluation of squamous cell carcinoma in the head and neck area: a comparison between MRI, PET/CT and integrated PET/MRI. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 43, 92–102 (2016).
301. Grueneisen, J. *et al.* Diagnostic value of diffusion-weighted imaging in simultaneous 18F-FDG PET/MR imaging for whole-body staging of women with pelvic malignancies. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 55, 1930–1935 (2014).
302. Grueneisen, J. *et al.* Integrated PET/MRI for whole-body staging of patients with primary cervical cancer: preliminary results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 1814–1824 (2015).
303. Lee, D. H. *et al.* Multiparametric fully-integrated 18-FDG PET/MRI of advanced gastric cancer for prediction of chemotherapy response: a preliminary study. *Eur. Radiol.* 26, 2771–2778 (2016).
304. Brandmaier, P. *et al.* Simultaneous [18F]FDG-PET/MRI: Correlation of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) and Standardized Uptake Value (SUV) in Primary and Recurrent Cervical Cancer. *PloS One* 10, e0141684 (2015).
305. Grueneisen, J. *et al.* Correlation of standardized uptake value and apparent diffusion coefficient in integrated whole-body PET/MRI of primary and recurrent cervical cancer. *PloS One* 9, e96751 (2014).
306. Shih, I.-L. *et al.* Standardized uptake value and apparent diffusion coefficient of endometrial cancer evaluated with integrated whole-body PET/MR: Correlation with pathological prognostic factors. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 42, 1723–1732 (2015).

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

RESUME

EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE PAR TEP/TDM au ¹⁸F-FDG DES CANCERS DE L'OVAIRE EN SITUATION NEO-ADJUVANTE : étude prospective de reproductibilité des paramètres semi-quantitatifs TEP.

Contexte : La TEP/TDM ¹⁸F-FDG(TEP) est un outil potentiel en oncologie pour personnaliser la prise en charge en évaluant la réponse à la chimiothérapie. Ceci reste à définir pour les cancers ovariens de stade avancé (COA). Dans un premier temps, il est nécessaire de s'assurer de la reproductibilité des paramètres TEP dans l'exploration des COA dont le volume tumoral diffus est anatomiquement complexe dans la cavité abdominale.

Objectif : Evaluer la reproductibilité intra et inter-observateurs (IAO et IEO) des paramètres fonctionnels TEP (SUVmax, MTV et TLG) lors de chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) de COA.

Matériels et méthodes : De 09/2014 à 05/2016, 10 patientes incluses prospectivement pour COA traitées par 4 cures de CNA après cœlioscopie exploratoire et avant chirurgie d'intervalle sont analysables. Les mesures du SUVmax, MTV et TLG de chaque aire anatomique prédéfinies, sont effectuées par deux lecteurs en aveugle, lors de 3TEP (pré-thérapeutique, après 1 cure et 4 cures de CNA). Pour l'IAO, le lecteur 1 a effectué une seconde lecture. Les coefficients de corrélation de Pearson (P) et intra-classe (ICC) ont été calculés afin d'évaluer la reproductibilité.

Résultats : Parmi 107 lésions analysées :

| | | SUVmax | MTV | TLG |
|-----|-----|---------------------|---------------------|----------------------|
| IAO | P | 0,99 | 0,58 | 0,87 |
| | ICC | 0,99[0,985 ; 0,993] | 0,477[0,317 ; ,611] | 0,826[0,754 ; 0,878] |
| IEO | P | 0,97 | 0,34 | 0,67 |
| | ICC | 0,97[0,957 ; 0,980] | 0,339[0,159; 0,479] | 0,67 |

Conclusion : Le SUVmax est hautement reproductible en IAO et IEO, le TLG est reproductible, surtout en IAO alors que le MTV a une reproductibilité moindre, notamment en IEO. Le contourage semi-automatique de volumes tumoraux complexes proposé par les logiciels dédiés reste à optimiser.

Mots clefs : TEP ; évaluation de la réponse ; reproductibilité ; cancer de l'ovaire ; néo-adjuvant.

ABSTRACT

SERIAL ¹⁸F-FDG PET/CT IMAGING FOR RESPONSE ASSESSMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER TREATED WITH NEO-ADJUVANT CHEMOTHERAPY: prospective study of semi-quantitative PET parameters measures agreement.

Context: ¹⁸F-FDG PET/CT (PET) is a potential tool to assess response to chemotherapy in oncology in order to personalize therapeutic management. This remains to be defined in advanced ovarian cancer (AOC) which otherwise also exhibit large diffuse and anatomically complex tumoral volume in the abdominal cavity. At the first step, it is necessary to ensure, that the response can be satisfactorily quantified using reliable and reproducible parameters.

Objective: To evaluate the intra- and inter-observer (IAO and IEO) reproducibility of semi-quantitative PET parameters in patients with AOC treated with NAC.

Materials and methods: From 09/2014 to 05/2016, 10 patients prospectively enrolled with AOC received 4 courses of NAC after the exploratory laparoscopy and before interval surgery and were all evaluated by PET at three times (before treatment, after one and after 4 NAC). For each PET, measurements of the SUVmax, MTV and TLG of each predefined anatomical area were performed by two blinded readers. To evaluate IAO, reader 1 performed a second reading. Pearson (P) and intraclass correlation coefficients (ICC) were calculated to evaluate IAO and IEO.

Results: 107 lesions were used for the statistical analysis.

| | | SUVmax | MTV | TLG |
|-----|-----|---------------------|---------------------|----------------------|
| IAO | P | 0,99 | 0,58 | 0,87 |
| | ICC | 0,99[0,985 ; 0,993] | 0,477[0,317 ; ,611] | 0,826[0,754 ; 0,878] |
| IEO | P | 0,97 | 0,34 | 0,67 |
| | ICC | 0,97[0,957 ; 0,980] | 0,339[0,159; 0,479] | 0,67 |

Conclusion: SUVmax is a highly reproducible parameter, MTV have a lower reproducibility in particular in IEO whereas the TLG could be a reproducible parameter. The semi-automatic contouring of complex tumor volumes proposed by dedicated software remains to be optimized especially in the abdominal cavity where physiological FDG uptake are common.

Keywords: PET; response assessment; reproducibility; ovarian cancer; neo-adjuvant.