



HAL
open science

Évaluation des capacités diagnostiques de la TEP au 18-FDG dans le dépistage des cancers chez les patients greffés cardiaques

Julie Sagnes

► **To cite this version:**

Julie Sagnes. Évaluation des capacités diagnostiques de la TEP au 18-FDG dans le dépistage des cancers chez les patients greffés cardiaques. Human health and pathology. 2024. dumas-04583788

HAL Id: dumas-04583788

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04583788v1>

Submitted on 22 May 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Julie SAGNES

le 18 Mars 2024

Evaluation des capacités diagnostiques de la TEP au 18-FDG
dans le dépistage des cancers chez les patients greffés cardiaques

Directeur de thèse : Pr MARIANO GOULART Denis

JURY

Président : Pr MARIANO GOULART Denis

Assesseurs : Dr BOUDOUSQ Vincent, Dr BATTISTELLA Pascal

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Julie SAGNES

le 18 Mars 2024

Evaluation des capacités diagnostiques de la TEP au 18-FDG
dans le dépistage des cancers chez les patients greffés cardiaques

Directeur de thèse : Pr MARIANO GOULART Denis

JURY

Président : Pr MARIANO GOULART Denis

Assesseurs : Dr BOUDOUSQ Vincent, Dr BATTISTELLA Pascal

ANNEE UNIVERSITAIRE 2023-2024 PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALRIC Robert	DESCOMPS Bernard	MATHIEU-DAUDE Pierre
ARNAUD Bernard	DIMEGLIO Alain	MEYNADIER Jean
ASENCIO Gérard	DOMERGUE Jacques	MICHEL François-Bernard
ASTRUC Jacques	DUBOIS Jean Bernard	MION Charles
AUSSILLOUX Charles	DUJOLS Pierre	NAVARRO Maurice
AVEROUS Michel	DUMAZER Romain	NAVRATIL Henri
AYRAL Guy	ECHENNE Bernard	OTHONIEL Jacques
BALDET Pierre	FABRE Serge	PAGES Michel
BALDY-MOULINIER Michel	FREREBEAU Philippe	PELLISSIER Jacques
BANSARD Nicole	GALIFER René Benoît	PETIT Pierre
BILLIARD Michel	GODLEWSKI Guilhem	POUGET Régis
BLAYAC Jean Pierre	GUILHOU Jean-Jacques	PUJOL Henri
BLOTMAN Francis	GUITER Pierre	RABISCHONG Pierre
BONNEL François	HEDON bernard	REBOUL Jean
BOULOT Pierre	HERTAULT Jean	RIEU Daniel
BOURGEOIS Jean-Marie	HUMEAU Claude	ROCHFORT Henri
BOUSQUET Jean	JAFFIOL Claude	ROUANET DE VIGNE
		LAVIT Jean Pierre
BRUEL Jean Michel	JARRY Daniel	SAINT-AUBERT Bernard
BUREAU Jean-Paul	KLEIN Bernard	SANCHO-GARNIER Hélène
BRUNEL Michel	LAFFARGUE François	SANY Jacques
CAMU William	LAMARQUE Jean-Louis	SEGNARBIEUX François
CANAUD Bernard	LAPEYRIE Henri	SENAC Jean-Paul
CHAPTAL Paul-André	LEROUX Jean-Louis	TOUITOU Isabelle
CIURANA Albert-Jean	LESBROS Daniel	VIDAL Jacques
CLOT Jacques	LORIOT Jean	VISIÈRE Jean Pierre
COSTA Pierre	LOUBATIERES Marie Madeleine	

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude	DEDET Jean-Pierre	MESSNER Patrick
BASTIEN Patrick	DE LA COUSSAYE Jean-Emmanuel	MONNIER Louis
BLANC François	GUILLOT Bernard	PREFAUT Christian
BONAFE Alain	HERISSON Christian	PUJOL Rémy
BOULENGER Jean-Philippe	JEANDEL Claude	REYNES Jacques
BOURREL Gérard	JONQUET Olivier	RIBSTEIN Jean
BRINGER Jacques	LANDAIS Paul	ROSSI Jean-François
CANOVAS François	LARREY Dominique	SCHVED Jean-François
CLAUSTRES Mireille	LE QUELLEC Alain	TOUCHON Jacques
COMBE Bernard	MARES Pierre	VOISIN Michel
DAURES Jean-Pierre	MAUDELONDE Thierry	ZANCA Michel
DAUZAT Michel	MILLAT Bertrand	
DAVY Jean-Marc	MAURY Michèle	

Docteurs Émérites

PUJOL Joseph

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COUBES Philippe	Neurochirurgie

COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DERUELLE Philippe	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MERCIER Jacques	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie

VANDE PERRE Philippe
VERNHET Hélène
YCHOU Marc

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Radiologie et imagerie médicale
Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe

ASSENAT Éric
BLANC Pierre
BORIE Frédéric
BOURDIN Arnaud
BOURGIER Céline
CANAUD Ludovic

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Chirurgie viscérale et digestive
Pneumologie ; addictologie
Cancérologie; radiothérapie
Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine
CAPTIER Guillaume
CHANQUES Gérald
CORBEAU Pierre
COSTALAT Vincent
COULET Bertrand
CUVILLON Philippe
DADURE Christophe
DAIEN Vincent
DORANDEU Anne
DROUPY Stéphane
DUCROS Anne
DUPEYRON Arnaud
FESLER Pierre

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
Anatomie
Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
Immunologie
Radiologie et imagerie médicale
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
Ophtalmologie
Médecine légale et droit de la santé
Urologie
Neurologie
Médecine physique et de réadaptation
Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

GARREL Renaud
GAUJOUX Viala Cécile
GENEVIEVE David
GUILLAUME Sébastien
GUILPAIN Philippe

Oto-rhino-laryngologie
Rhumatologie
Génétique
Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris
HAYOT Maurice
HOUEDE Nadine
JACOT William
JUNG Boris
KALFA Nicolas
KOUYOUMDJIAN Pascal
LACHAUD Laurence
LAVABRE-BERTRAND
Thierry
LE MOING Vincent
LE QUINTREC
MONNETTE Moglie
LETOUZEY Vincent

Radiologie et imagerie médicale
Physiologie
Cancérologie ; radiothérapie
Cancérologie ; Radiothérapie
Médecine intensive-réanimation
Chirurgie infantile
Chirurgie orthopédique et traumatologique
Parasitologie et mycologie
Histologie, embryologie et cytogénétique

Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Néphrologie

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

MORANNE Olivier	Néphrologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROUBILLE François	Cardiologie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VINCENT Thierry	Immunologie

PU-PH de 2ème classe

AYRIGNAC Xavier	Neurologie
BELZEAUX Raoul	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
BERTRAND Martin	Anatomie
BOBBIA Xavier	Médecine d'urgence
BOMMART Sébastien	Radiologie et imagerie médicale
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
DAGNEAUX Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologique
DAIEN Claire	Rhumatologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DONNADIEU Hélène	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FRANDON Julien	Radiologie et imagerie médicale
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GANDET Thomas	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GELIS Anthony	Médecine physique et de réadaptation
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERBAUX Charles	Hématologie, transfusion

HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Eric	Pédiatrie
LACHERETZ-SZABLEWSKI Vanessa	Anatomie et cytologie pathologiques
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LATTUCA Benoît	Cardiologie
LONJON Nicolas	Neurochirurgie
LOUBET Paul	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric	Rhumatologie
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Claire	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
STEPANIAN Alain	Hématologie ; transfusion
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)
 ZAOUJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)
 VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

2ème classe :

CHAZAL Nathalie (Biologie cellulaire)

MOREAUX Jérôme (Sciences biologiques fondamentales et cliniques)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :

AMOUYAL Michel

2ème classe :

FOLCO-LOGNOS Béatrice

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

GARCIA Marc

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BAUCHET Luc (Neurochirurgie)

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

DEBIEN Blaise (Médecine d'urgence)

GAUDARD Philippe (Anesthésiologie-réanimation)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

NOUGARET Stéphanie (Radiologie et imagerie médicale)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe - Echelon Exceptionnel

MARTRILLE Laurent	Médecine légale et droit de la santé
RICHARD Bruno	Médecine palliative

MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie

MCU-PH de 1re classe

BRET Caroline	Hématologie biologique
BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
CHIRIAC Anca	Immunologie
COSSEE Mireille	Génétique
DESHAYES Emmanuel	Biophysique et médecine nucléaire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
FITENI Frédéric	Cancérologie ; radiothérapie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
GOUZI Farès	Physiologie
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MARIA Alexandre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

SCHUSTER-BECK Iris Physiologie
THEVENIN-RENE Céline Immunologie

MCU-PH de 2ème classe

BARATEAU Lucie Physiologie
BERGOUX Anne Génétique
BOETTO Julien Neurochirurgie
DEBOURDEAU Antoine Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
DUFLOS Claire Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
DUPONT Chloé Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
ENGELMANN Ilka Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FROUIN Eric Anatomie et cytologie pathologiques
HUBERLANT Stéphanie Gynécologie-obstétrique ; Gynécologie médicale
LEVEQUE Maude Parasitologie et mycologie
MIOT Stéphanie Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
RANISAVELJEVIC Noémie Biologie et médecine du développement et de la reproduction; Gynécologie médicale
SOUCHE François-Régis Chirurgie viscérale et digestive

Maitres de Conférences des Universités

Maîtres de Conférences hors classe

BECAMEL Carine Neurosciences
DELABY Constance Biochimie et biologie moléculaire
MAIMOUN Laurent Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

Maîtres de Conférences de classe normale

BERNEX Florence Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine Sciences du médicament et des autres produits de santé
GUGLIELMI Laurence Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HERBET Guillaume Neurosciences
HERVE ANDRE Emilie Maïeutique
LADRET Véronique Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques

MORITZ-GASSER Sylvie	Neurosciences
MOUTOT Gilles	Philosophie
PASSERIEUX Emilie	Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie	Histologie
RAYNAUD Fabrice	Sciences du Médicament et autres produits de santé
TAULAN Magali	Biologie Cellulaire

Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale

MCU-MG de 1re classe

COSTA David
OUDE ENGBERINK Agnès

MCU-MG de 2ème classe

CARBONNEL François
MILLION Elodie

Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale

BADIN Mélanie
CAMPAGNAC Jérôme
LOPEZ Antonio
MINET Mathilde
SERAYET Philippe
URENA DORES Aurélie

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CAZAUBON Yoann	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DURAES Martha	Anatomie
FAVIER Valentin	Oto-Rhino-Laryngologie
GAVOTTO Arthur	Pédiatrie
POULEN Gaetan	Neurochirurgie
ROCH Benoît	Pneumologie, addictologie
THERON Alexandre	Pédiatrie
URSIC BEDOYA José	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PH chargés d'enseignements

AGUILHON Sylvain AKKARI Mohamed	DUCROCQ Vincent DUNYACH-REMY Catherine	MONET Clément MORAU Estelle
ALRIC Jérôme AMEDRO Pascal AMOUROUX Cyril ANTOINE Valéry ATTALIN Vincent BADR Maliha BAIS Céline BARBAR Saber Davide	ESTRIC Clémentine FAIDHERBE Jacques FATTON Brigitte FAURE Elsa FILLERON Anne FILLOLS Mélanie FLORI Nicolas FOURNIER Philippe	MORQUIN David MOSER Camille MOUSTY Eve MOUTERDE Gaël NOU HOWALDT Monira ORY Jérôme PANTERA Eric PERNIN Vincent PERRIGAULT Pierre François PEYRON Pierre-Antoine PICARD Eric PICOT Marie Christine POQUET Hélène PRIN Pauline PUJOL Sarah-Lise
BASSET Didier BATIFOL Dominique BATTISTELLA Pascal BELL Ariane BENENATI Syvain BENNYS Karim BERNARD Nathalie	FRANC Nathalie GAILLARD Nicolas GALMICHE Sophie GARNIER Sylvain GENY Christian GERONIMI Laetitia GINIES Patrick GONON DEMOULIAN Raphael GOULABCHAND Radjiv GRECO Frédéric	QUANTIN Xavier RAFFARD Laurence RAINGEARD Isabelle
BERNIER Maud BERTCHANSKY Ivan BIBOULET Philippe BIRON-ANDREANI Christine BLANC Brigitte	GRIVET Benjamin GROSSIN Delphine	RAPIDO Francesca RAY Valéry
BLANCHET Catherine BLATIERE Véronique BOGE Gudrun BOURRAIN Jean Luc	GUEDJ Anne Marie HEDON Christophe HENRY Vincent HIRECHE Kheira	RIBRAULT Alice RICHAUD-MOREL Brigitte RIDOLFO Jérôme RIPART Sylvie
BOUYABRINE Hassan BRINGUIER BRANCHEREAU Sophie BRISOT Dominique BRONER Jonathan CAIMMI Davide Paolo CARR Julie TALEB ARRADA Ikram CARTIER César CASPER Thierry CATHALA Philippe CAZABAN Michel CHALARD Kévin CHARBIT Jonathan	INGHILLERI Marie-Laure JAMMET Patrick JEDRYKA François JREIGE Riad JULIER Ingrid KADERBAY Akil KINNE Mélanie LABARIAS Coralie LABORDE Caroline LACAMBRE Mathieu LARCHER Romaric LAURENT Jérémy LAZERGES Cyril	ROBERT Pierre RONGIERES Michel ROULET Agnès RUBENOVITCH Josh SANTONI Fannie SASSO Milène SCHMITT David SCHULDINER Sophie SEGURET Fabienne SENESSE Pierre SERRE Jean-Emmanuel SKALLI El Medhi SOLA Christelle

CHEVALLIER Thierry	LE BIHAN Clément	SOUKSI MEDIONI Isabelle
COLIN Olivier	LE GUILLOU Cédric	SOULLIER Camille
CONEJERO Ismael	LE MOINE DONY Marie-Christine	STEPHAN Robin
CONSEIL Mathieu	LETERTRE Simon	STOEBNER DELBARRE Anne
CORBEAU Catherine	LOPEZ Régis	SURCIN-TSEKOURAS Nicolas
COROIAN Flavia-Oana	LUQUIENS Amandine	SZAFORS Paulina
COUDRAY Sarah	MAILLE Olivier	TARUFFI Floriane
COUTUREAU Juliette	MANDOUL Caroline	TEOT Luc
CUNTZ Danielle	MANZANERA Cyril	TER SCHIPHORST Adrien
DAVID Aurore	MARGUERITTE Emmanuel	THIRION Marina
DE BOUTRAY Marie	MARTIN Lucille	TUNEZ Virginie
DE LA TRIBONNIÈRE Xavier	MATTATIA Laurent	VACHIERY-LAHAYE Florence
DEBIEN Blaise	MAZARD Thibault	VERNES Eric
DEGRAVI Lauriane	MEROUEH Fadi	VIALA Maurice
DELPONT Marion	MESTREGODIN Sandrine	VINCENT Laure
DENIS Hélène	MEUNIER Lucie	WAGNER Laurent
DEVILLE de PERIERE Gilles	MEYER Pierre	WALTHER LOUVIER Ulrike
DI CASTRI Alberto	MICHEL Moïse	WILLEMS Marjolaine
DJANIKIAN Flora	MILESI Christophe	ZERKOWSKI Laetitia

REMERCIEMENTS

A mes maîtres

A mon président de jury et directeur de thèse, le Professeur Denis MARIANO GOULART

Vous me faites un très grand honneur de présider ce jury de thèse et je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre encadrement, votre aide et votre réactivité tout au long de ce travail ainsi que pour votre accueil dans notre magnifique spécialité. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez au sein de votre service et pour les judicieux conseils que vous me donnez pour mon travail.

A Monsieur le Docteur Vincent BOUDOUSQ

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Votre accueil, votre encadrement, vos précieux conseils et votre bienveillance lors de mon stage actuel dans votre service me font progresser chaque jour dans mon travail et je vous en remercie chaleureusement.

A Monsieur le Docteur Pascal BATTISTELLA

Sans vous, cette étude n'aurait pas vu le jour et je vous remercie vivement de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail de recherche. Je vous remercie également pour m'avoir fourni la base de données initiale indispensable qui m'a permis d'effectuer avec rigueur toutes mes analyses. Pour toutes ces raisons, je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir acceptée de juger mon travail en faisant partie de ce jury.

A ma famille

Je remercie mes parents, mes grands-parents, mon petit frère, ma sœur, mes oncles et mes tantes, Jocelyn, Claudie et Guilbert pour leur soutien au cours de toutes ces années.

A mes amis

A ma team de l'externat :

Mymy, Françoise, Sophie, Danny, Guilhem, Valentine, Vincent, Yamine, Maureen, Camille, Léa, Julie, Lucille, Maria, Marie, Mathilde, merci pour toutes ces années passées ensemble.

Aux merveilleuses rencontres de l'internat :

Merci à Pauline, Lisa, Rémi, Emilie, Juliette, Ana, Laura, Nicolas et toute l'équipe de cardiologie pour ce semestre passé ensemble.

Merci à Paula, Clémence, Boramy, Hélène et Saliha pour cette année haute en couleur.

Je remercie toute ma promo de Saclay pour ces bons moments passés ensemble et cette entraide à toute épreuve.

Je remercie tous mes co-internes de médecine nucléaire pour leurs conseils avisés.

A mes collègues

Merci aux équipes de médecine nucléaire de Montpellier, Perpignan et Nîmes pour m'avoir accueillie et formée avec patience.

Merci Florentin pour ton aide dans la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	17
EVALUATION OF 18-FDG PET DIAGNOSTIC CAPABILITIES FOR CANCER SCREENING IN HEART TRANSPLANT PATIENTS, A RETROSPECTIVE STUDY	20
INTRODUCTION	20
1. MATERIALS AND METHOD	21
1.1. Study details and characteristics of interest	21
1.2. 18-FDG PET acquisition settings.....	21
1.3. Population study	22
1.4. Analyzed groups and variable dichotomization	23
1.5. Statistical analysis.....	27
2. RESULTS	28
2.1. FP in patients without cancer.....	28
2.2. Analysis of patients with cancer	32
3. DISCUSSION	34
CONCLUSION	36
COMMENTAIRE	37
BIBLIOGRAPHIE	39
SERMENT	42

INTRODUCTION

Les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe sont traités à vie par immunosuppresseurs afin de prévenir le risque de rejet du greffon. Ces traitements sont cependant pourvoyeurs de cancers par leur action sur l'immunité notamment celle anti-tumorale¹⁻³. Selon les études, il est estimé que les patients transplantés ont deux à quatre fois plus de risque de développer un cancer que la population générale⁴⁻⁹. Par ailleurs, la mortalité par cancer est plus importante dans cette population que dans la population générale. Certains estiment que la mortalité par cancers va devenir la première cause de décès chez les patients transplantés, devant la mortalité cardiovasculaire^{1,10-14}. Kirklin JK et al.¹² ont montré que les principales causes de décès chez patients greffés cardiaques dans les 10 ans suivant leur transplantation sont par ordre décroissant de fréquence : les infections, les rejets de greffon, les défaillances précoces du greffon, les coronaropathies et les néoplasies. Ces dernières sont responsables de la majorité des décès à partir de 5 ans post-transplantation dans cette étude.

Les cancers les plus fréquemment retrouvés chez les patients transplantés sont, par ordre de fréquence, les cancers cutanés, les hémopathies, les cancers pulmonaires, hépatiques et rénaux. D'autres types de néoplasies sont également plus fréquents chez les patients greffés que dans la population générale, notamment les cancers de la sphère ORL, les cancers gastriques et du colon.

Devant ce sur-risque de néoplasie, l'opportunité d'un dépistage des cancers dans cette population se pose. Des recommandations adaptées aux patients transplantés sont surtout disponibles pour les patients greffés rénaux et sont basées sur les recommandations éditées pour la population générale¹⁵⁻²⁰. Il est nécessaire que les recommandations quantifient les bénéfices et les risques du dépistage (amélioration de la survie, la précision des tests, les effets secondaires, le coût) pour décider de la meilleure stratégie de dépistage à adopter²¹. Concernant les patients greffés cardiaques, la ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) a publié des recommandations de prise en charge des patients transplantés cardiaques en 2010²² : il est suggéré de suivre les recommandations disponibles dans la population générale pour le dépistage du cancer du colon, du sein et de la prostate. Elles recommandent également un suivi dermatologique et hématologique régulier par des

praticiens spécialisés dans les cancers post-transplantation. Ces recommandations restent insuffisamment spécifiques aux patients greffés, et notamment aux greffés cardiaques.

Devant ce manque de recommandations dédiées, les services hospitaliers de cardiologie et de médecine nucléaire du CHU de Montpellier ont décidé de dépister les cancers chez les patients greffés cardiaques consentants et suivis au CHU de Montpellier par la réalisation d'une TEP (Tomographie par Emission de Positons) au 18-FDG annuelle. L'intérêt de la TEP au 18-FDG a bien été démontré notamment en oncologie, particulièrement en bilan d'extension initial, pour le suivi et la recherche de récurrence des hémopathies, des cancers du poumon et du colon. Cependant, la TEP au 18-FDG n'est pas utilisée systématiquement à des fins de dépistage oncologique. Nous nous sommes intéressés à sa contribution dans ce contexte de dépistage. Ainsi, ce travail évalue les capacités diagnostiques de la TEP au 18-FDG dans le dépistage des néoplasies afin d'évaluer si cet examen a sa place dans la prise en charge des patients greffés cardiaques.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), pour dépister une maladie, il est nécessaire que la maladie soit détectable précocement, avant l'apparition des premiers symptômes, et que l'on possède des traitements efficaces pouvant être mis en œuvre rapidement. Le test de dépistage utilisé doit être suffisamment sensible et générer peu de faux négatifs pour repérer de manière optimale les patients malades. Il doit être également spécifique et générer peu de faux positifs afin de limiter les explorations complémentaires chez les patients indemnes de la maladie. Les performances extrinsèques du test correspondent aux valeurs prédictives positive (probabilité d'être réellement malade lorsque le test est positif) et négative (probabilité d'être réellement indemne lorsque le test est négatif). Elles dépendent des caractéristiques de la population testée, notamment de la prévalence de la maladie dans la population, mais aussi des performances intrinsèques du test (sensibilité et spécificité). Elles permettent d'évaluer la pertinence du test de dépistage dans la population ciblée. De plus, le test de dépistage doit être acceptable par la population cible (peu invasif ou douloureux), simple à réaliser, sans danger et reproductible, l'objectif étant de diminuer la mortalité liée à la maladie à laquelle on s'intéresse^{23, 24}.

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective monocentrique sur 210 patients greffés cardiaques suivis au CHU de Montpellier ayant bénéficié de TEP au 18-FDG entre Octobre 2012 et Février 2022.

Evaluation of 18-FDG PET diagnostic capabilities for cancer screening in heart transplant patients, a retrospective study

Julie Sagnes, Medical Intern ; Pascal Battistella, MD ; Tom Paunet, MD ; Denis Mariano-Goulart, MD, PhD ; Florentin Kucharczak PhD

Medicine 102(39):p e35296, September 29, 2023.

DOI: 10.1097/MD.00000000000035296

INTRODUCTION

Heart transplant patients are treated for life with immunosuppressant drugs to prevent graft rejection. It has been well documented that these treatments increase the risk of cancer¹⁻³. According to several studies, transplant patients, including heart transplant patients, have 2 to 4 times more risk of developing cancers than the general population⁴⁻⁹. Consequently, mortality due to cancer is also increased compared to the general population. Indeed some have estimated that cancer mortality will become the leading cause of death among transplant recipients ahead of cardiovascular mortality^{1,10-14}. The most frequent neoplasia in transplant patients in descending order of frequency is as follows: skin cancer, post-transplant hemopathy, and lung, liver and kidney neoplasia. Other localizations are also more frequent than in the general population such as otorhinopharyngeal sphere, stomach and colon.

In view of this high risk of neoplastic events, cancer screening in this population seems important. The guidelines adapted for transplant recipients are mainly available for kidney transplant patients and are based on the current guidelines for the general population¹⁵⁻²⁰. In a review concerning cancer screening in renal transplant patients, Wong et al²¹ concluded that the recommendations should quantify the benefits and risks (mortality benefits, harm, screening test accuracy, and cost-effectiveness) to decide the best screening strategy. Regarding heart transplant patients, the International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients were published in 2010²²: they suggest that the general

population recommendations for screening for colon, breast and prostate cancers should be followed. They also recommend regular dermatological and hematological follow-up by physicians specialized in posttransplant cancers. These recommendations remain insufficiently specific.

In view of the lack of dedicated guidelines, the cardiology and nuclear medicine departments of the University Hospital of Montpellier, France, decided to screen consenting heart transplant patients followed for neoplasia, based on annual 18-FDG positron emission tomography (PET). The benefits of 18-FDG PET are well known in oncology, particularly for the initial assessment and follow-up of hematological, colon or lung cancers, for example. However, it is not systematically used to screen neoplasia. We were interested in its contribution in this screening context, which has not yet been studied, particularly in transplant patient. This study is the first of its kind for heart transplant patients. We thus evaluated the 18-FDG PET diagnostic capabilities in the context of cancer screening in order to determine whether this type of examination has its place in the management of these patients.

1. MATERIALS AND METHOD

1.1. Study details and characteristics of interest

We conducted a monocentric anonymized retrospective cohort study and retrieved data on sex, age, weight, height, transplant date, PET date, cardiopathy etiology, tobacco consumption, and the creatine reactive protein (CRP) value at the screening. We stipulated that the first (i) 18-FDG PET had to have been done after at least 1 year of immunosuppressive therapy, a time after which the risk of neoplasia is significantly increased²⁻⁴ and (ii) patients had to have been followed for at least 1 year after the 18-FDG PET.

1.2. 18-FDG PET acquisition settings

The acquisitions were performed on a Siemens Healthineers Biograph mCT 20Flow (Knoxville, USA) PET/CT scanner in the Nuclear Medicine Department of the

University Hospital Center of Montpellier, France. PET acquisition included brain, cervical-thoracic and abdominal-pelvic regions. Tomographic reconstructions were performed with 3D TOF OSEM using 2 iterations, 21 subsets including point spread function correction, and Gaussian post-filtering with a full width -at -half maximum of 3 mm. The images were sampled on a 400 × 400 matrix with a voxel size of 2-2-2 mm³. The PET attenuation correction was based on the CT -generated μmaps.

1.3. Population study

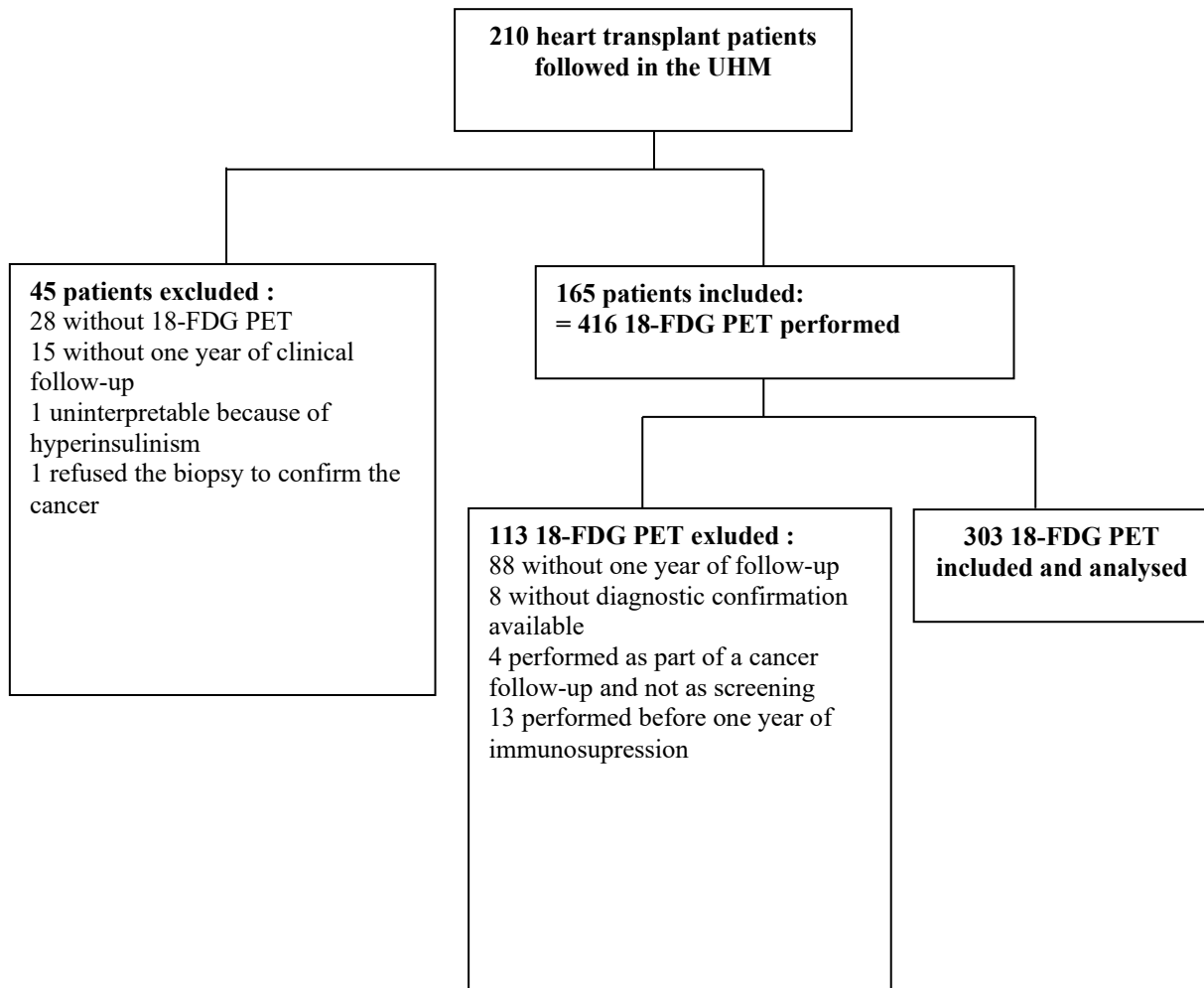
Our cohort comprised 210 heart transplant patients monitored at one of the University Hospitals of Montpellier, France. We retrieved all PET scans from cardiac transplant patients between October 2012 and February 2022. The initial prescription for PET monitoring for the detection of neoplasia following post-cardiac transplant immunotherapy was broad, with no clinical exclusion criteria. For our study, the 3 primary inclusion criteria were: an interval of more than 1 year between the PET scan and the initiation of immunotherapy, the PET scan must have been performed at our center, the clinical follow-up of at least 1-year post-PET scan to monitor for the occurrence of cancer. Examinations that did not meet these inclusion criteria were excluded.

From these criterions, 28 patients were excluded because they had not had an 18-FDG PET, 15 patients were excluded because they had not had 1 year of clinical follow-up post 18-FDG PET, 1 patient had an uninterpretable 18-FDG PET because of hyperinsulinism, and 1 patient refused a biopsy to confirm the cancer. For the 165 remaining patients, 416 18-FDG PET were performed. Among these examinations, 88 PET were excluded because of the lack of the 1 year follow-up, 8 PET were excluded because the diagnostic confirmation was still underway or because we did not find the result in our database, 4 PET were excluded because it was performed as part of a cancer follow-up and not as screening, and 13 PET were excluded because they had been performed before 1 year of immunosuppressive treatment. In total, we analyzed 303 18-FDG PET. Because some patients had only one 18-FDG PET scan, the exclusion of some of these scans excluded some patients. Therefore, we had a total of 158 patients. A flowchart is presented in [Table 1](#). No patient refused to participate in this study. Approval of the nuclear medicine research ethics committee was obtained and

our confirmation of anonymized was declared to the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" according to the regulations in force.

Table 1: Flow chart

UHM: University Hospital of Montpellier



1.4. Analyzed groups and variable dichotomization

Except for body mass index, continuous variables were dichotomized. We chose 65 years as the age cut-off as this threshold is often used in questions related to aging. Regarding the graft-PET delay, we chose the median of the sample as the cut-off. We did the same to classify cigarette smoking. We distinguished inflammation rates according to : (i) no or minor inflammation when CRP < 10 mg/L, and (ii) significant inflammation when CRP ≥ 10 mg/L²⁵.

The comparisons were performed on 2 distinct groups : patients with cancer and those without it. In each of these groups, we were interested in the diagnostic performance of PET. In the cancer-free group, the features of interest were compared according to the PET diagnostic status: false positive (FP) versus true negative (TN). Similarly, in the cancer group, comparisons were made between the PET false negative (FN) group versus true positive (TP). The distributions of the characteristics of interest in the groups are described in Table 2 for both the 303 PET exams and the cancer group.

Our cohort had a majority of men (76%) but the distribution of sex in the cancer group was not significantly different. The cohort also had a majority of active or former smokers (55%) (distributed statistically differently in the cancer group) and the initial cardiopathy was mostly ischemic or dilated, which are 2 of the most frequent cardiopathies in the general population. Other etiologies of cardiopathy were grouped into an "other" group. Note also that the age at-graft was statistically different between patients with and without cancer. Other characteristics were statistically balanced between the cancer groups. Distribution of the characteristics of interest as a function of PET diagnostic results in our cohort is presented in Table 3.

Table 2: Population characteristics

Characteristics	Overall population	Population in function of cancer status		p-value
	N = 303 ¹	Cancer, N = 32 ¹	No cancer, N = 271 ¹	
Sex				.3 ²
<i>Female</i>	72 (24%)	5 (16%)	67 (25%)	
<i>Male</i>	231 (76%)	27 (84%)	204 (75%)	
Age at graft				<.001 ²
< 65 years	186 (61%)	10 (31%)	176 (65%)	
> 65 years	117 (39%)	22 (69%)	95 (35%)	
Graft-PET delay				.056 ²
< 6 years	143 (47%)	10 (31%)	133 (49%)	
> 6 years	160 (53%)	22 (69%)	138 (51%)	
Cardiopathy				.072 ²
<i>Others</i>	48 (16%)	3 (9.4%)	45 (17%)	
<i>CMD</i>	123 (41%)	9 (28%)	114 (42%)	
<i>CMI</i>	132 (44%)	20 (62%)	112 (41%)	
BMI	24.82 (4.27)	25.66 (4.06)	24.72 (4.29)	.3 ³
(<i>Missing</i>)	29	2	27	
Cigarette smoking (PY)				<.001 ⁴
<i>Non smoker</i>	111 (45%)	3 (12%)	108 (49%)	
<i>]0;30]</i>	98 (40%)	14 (58%)	84 (38%)	
<i>>30</i>	36 (15%)	7 (29%)	29 (13%)	
(<i>Missing</i>)	58	8	50	
Inflammation level (CRP)				>.9 ⁴
<i>No or minor inflammation</i>	144 (84%)	20 (87%)	124 (83%)	
<i>Inflammation</i>	28 (16%)	3 (13%)	25 (17%)	
(<i>Missing</i>)	131	9	122	
Cancer				
<i>Cancer</i>	32 (11%)			
<i>No cancer</i>	271 (89%)			

¹n (%); Mean (SD)

²Pearson's Chi-squared test

³Wilcoxon rank sum test

⁴Fisher's exact test

Table 3: TEP diagnostic properties in function of population characteristics

Characteristics	Population without cancer		Population with cancer	
	FP, N = 26 ¹	TN, N = 245 ¹	FN, N = 6 ¹	TP, N = 26 ¹
Sex				
<i>Female</i>	4 (15%)	63 (26%)	0 (0%)	5 (19%)
<i>Male</i>	22 (85%)	182 (74%)	6 (100%)	21 (81%)
Age at graft				
< 65 years	12 (46%)	164 (67%)	2 (33%)	8 (31%)
> 65 years	14 (54%)	81 (33%)	4 (67%)	18 (69%)
Graft-PET delay				
< 6 years	9 (35%)	124 (51%)	0 (0%)	10 (38%)
> 6 years	17 (65%)	121 (49%)	6 (100%)	16 (62%)
Cardiopathy				
<i>Others</i>	3 (12%)	42 (17%)	2 (33%)	1 (3.8%)
<i>CMD</i>	10 (38%)	104 (42%)	1 (17%)	8 (31%)
<i>CMI</i>	13 (50%)	99 (40%)	3 (50%)	17 (65%)
BMI				
	24.80 (3.46)	24.71 (4.37)	25.26 (4.03)	25.76 (4.14)
<i>(Missing)</i>	5	22	0	2
Cigarette smoking (PY)				
<i>Non smoker</i>	9 (43%)	99 (50%)	3 (75%)	0 (0%)
<i>]0;30]</i>	5 (24%)	79 (40%)	1 (25%)	13 (65%)
<i>>30</i>	7 (33%)	22 (11%)	0 (0%)	7 (35%)
<i>(Missing)</i>	5	45	2	6
Inflammation level (CRP)				
<i>No or minor inflammation</i>	9 (56%)	115 (86%)	4 (80%)	16 (89%)
<i>Inflammation</i>	7 (44%)	18 (14%)	1 (20%)	2 (11%)
<i>(Missing)</i>	10	112	1	8

PY: pack-year

CRP: Creatine reactive protein

1.5. Statistical analysis

The Pearson's Chi-squared test (if $N < 5$) and the Fisher exact test (if $N \geq 5$) were used to evaluate the association between the presence or absence of cancer with the characteristics of interest that were categorical variables. The Wilcoxon rank sum test was used to evaluate the quantitative distribution of cancer in our database across the demographic and clinical characteristics.

In the cancer group (comparing FN and TP groups), univariate logistic regression was carried out on the characteristics of interest. The variables were not dichotomized for this study because of the small population size of these groups.

In the group without cancer (comparing FP and TN groups), an analysis using a univariate logistic regression model was conducted to determine the independent variables associated with FP diagnoses. We included all independent variables ($P < 0.2$) associated with FP diagnosis in the multivariate analysis.

A forward procedure was used to obtain the final multivariate model selecting only the variables significantly associated with FP. To account for the observation that more than 1 PET scan could be associated with 1 patient, a multivariate generalized linear mixed model with random intercepts over patient identification was run. A logistic regression prediction model enabled us to compute the probability of FP among the patients without cancer taking into account the selected significant variables, this was extracted and described.

Statistical tests were performed using R (version 4.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The significance was considered reached when $P \leq 0.05$.

2. RESULTS

The diagnostic properties of 18-FDG PET in our dataset are presented in [Table 4](#). Among the 303 exams, we found 245 TN, 26 TP, 26 FP, and 6 FN. The sensitivity rate was 81%, with a specificity rate of 90%, a positive predictive value (PPV) of 50%, and a negative predictive value of 97%. The patients were 8 times more likely to have a positive 18-FDG PET if they had a cancer than if they did not. Also, they were almost 21 times more likely to have a cancer if the 18-FDG PET was positive than if it was not. Almost 90% of the 18-FDG PET gave the right diagnosis with a detection rate of 17% in our cohort.

Although the diagnostic capabilities of PET were good for detecting post-heart transplant cancers, there were nevertheless some cases that were misdiagnosed. These were the cases that particularly interested us in this study. We assumed that the causes of misinterpretation were not the same for FP and FN of PET diagnosis. Thus, we conducted 2 further analyses: one for FP in patients who did not develop cancer and one for FN in patients who did.

Table 4: 18-FDG PET diagnosis properties in cancer screening

	Positive 18-FDG PET	Negative 18-FDG PET	Total
Cancer	26	6	32
No cancer	26	245	271
Total	52	251	303
Se (%)	81,25		
Sp (%)	90,41		
PPV (%)	50		
NPV (%)	97,6		
Odds for positive PET	8,47		
Odd for cancer	20,92		
Accuracy (%)	89,44		
Detection rate (%)	17,16		

Se : sensitivity ; Sp : specificity ; PPV : positive predictive value ; NPV : negative predictive value

2.1. FP in patients without cancer

In order to extract the demographic and clinical parameters having a statistically significant link with the occurrence of an erroneous diagnosis of the FP type, we used a

logistic regression model to compare these characteristics between the FP and TN groups. The characteristics and their distribution across the categorical variables of interest can be found in [Table 3](#).

In [Table 5](#), the univariate analysis showed that 3 main characteristics were positively and significantly associated with the diagnosis of cancer in an unaffected patient: age over 65 years at the time of the transplant, being a smoker over 30 pack-years and CRP ≥ 10 mg/L at the time of the PET scan. All the 95% confidence intervals of the odd ratios of these characteristics exclude 1. In addition to these characteristics, the graft-PET delay was added to the multivariate analysis.

The multivariate analysis showed an association between FP diagnosis and graft-PET delay ($P = 0.046$, OR = 5.14 with 95% CI of [1.18–32.4]) and CRP ≥ 10 mg/L ($P = 0.042$, OR = 4.21 with 95% CI of [1.02–17.2], [Table 5](#)). The conditions for application and validity of this analysis were verified. Also, the multivariate generalized linear mixed model with random intercepts over patient identification gave ORs and P values similar to the regular multivariate logistic regression. Only the confidence intervals were slightly but not significantly different.

The logit model was also used to conduct a predictive analysis and thus estimate the probability of positively misdiagnosing a patient without cancer; it is denoted P (PET positive/no cancer). Considering the 2 statistically associated variables highlighted in the multivariate analysis, this probability was computed with the following equation:

$$p(\text{PET positive}|\text{no cancer}) = \frac{A}{1 + A}$$

with:

- $A = e^{(-a+b.\omega_1+c.\omega_2)}$
- $a = 2,1551$
- $b = 1,553$
- $c = 1,170$
- $\omega_1 = 1$ if graft-PET delay ≥ 6 years, 0 otherwise.
- $\omega_2 = 1$ if CRP ≥ 10 mg/L, 0 otherwise.

Table 5: Uni- and multivariate analysis comparing characteristics among patients without cancer (FP vs TN)

Characteristics	N	Univariate			Multivariable		
		OR ¹	95% CI ¹	P-value	OR ¹	95% CI ¹	P-value
Sex	27 1						
Female		—	—				
Male		1.9 0	0.70, 6.70	.3			
Age at graft	27 1						
< 65 years		—	—		—	—	
> 65 years		2.3 6	1.04, 5.42	.039	1.3 3	0.37, 4.72	.7
Graft-PET delay	27 1						
< 6 years		—	—		—	—	
> 6 years		1.9 4	0.85, 4.70	.13	5.1 4	1.18, 32.4	.046
Cardiopathy	27 1						
Others		—	—				
CMD		1.3 5	0.39, 6.22	.7			
CMI		1.8 4	0.56, 8.32	.4			
BMI	24 4	1.0 0	0.90, 1.11	>.9			
Cigarette smoking (PY²)	22 1						
Non smoker		—	—		—	—	
]0;30]		0.7 0	0.21, 2.10	.5	0.7 7	0.17, 2.99	.7
>30		3.5 0	1.14, 10.4	.024	1.7 1	0.18, 11.9	.6
Inflammation level (CRP³)	14 9						
No or minor inflammation		—	—		—	—	
Inflammation		4.9 7	1.60, 15.1	.004	4.2 1	1.02, 17.2	.042

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval ; ²PY = pack-year ; ³CRP = Creatine reactive protein

Table 6, shows the probabilities of diagnosing a FP with the combinations of graft-PET delays and CRP values (< or ≥ to 10 mg/L) with 95% confidence intervals. The predictions were validated by k-fold cross-validation.

Table 6: Predictions of the logistic regression estimated in probability of false positive in percent with its 95% confidence interval

	Graft-PET delay < 6 years	Graft-PET delay > 6 years
No or minor inflammation	0.031 [0.008, 0.11]	0.11 [0.05, 0.24]
Inflammation	0.19 [0.07, 0.43]	0.48 [0.21, 0.77]

An overview of the detailed pathologies misdiagnosed as cancers is proposed here: we found 3 suspicions of lymphoma invalidated by echography or biopsy, 2 suspicion of gastritis, one of esophageal tumor invalidated by endoscopy, 8 pulmonary infections without germ identification, 1 bartonellosis, 1 suspicion of lingual tumor that turns out to be a canker sore, 1 parotid tumor suspicion found to be an intraparotid inflammatory node, 1 bone tumor suspicion found to be a fibrous dysplasia, and suspicions of 1 thyroid tumor (Fig. 1), 1 tonsillar tumor, 1 ovarian tumor, 1 renal tumor, 1 breast tumor, 1 spleen tumor, 1 gallbladder tumor, 1 liver tumor, all of which were refuted by other imaging.



Figure 1. False positive 18-FDG PET: suspicion of thyroid neoplasm

2.2. Analysis of patients with cancer

In the group of patients who developed cancer, a small number (N = 6) were misdiagnosed on PET. The small number of these patients was insufficient to justify using the same categories as for the analysis of the patient group without cancer. The univariate analysis was therefore conducted on the continuous variables and is presented in [Table 7](#). The "sex" variable was not included because the 6 FN patients were all men. In this analysis, masculine sex can therefore be considered as significantly associated. It seems that cigarette smoking status is also associated with the FN. All other estimated OR CIs include 1.

The 6 patients whose cancer was not initially detected by 18-FDG PET had the following cancers: 1 mucinous pulmonary adenocarcinoma ([Fig. 2](#)) (known to be associated with a low uptake on 18-FDG PET), 1 colonic adenoma with low grade dysplasia, 1 scalp squamous cell carcinoma, 2 cheek squamous cell carcinomas and 1 squamous cell carcinoma of the ear. Two of the squamous cell carcinomas (1 on the cheek and one of the scalp) were visible on the 18-FDG PET after review but not interpreted at first reading.

Among the TP PET, we found 1 non-Epstein-Barr virus (EBV) induced diffuse large cell B lymphoma, 3 pulmonary adenocarcinomas (1 acinar, 1 papillary, one without histological precision found), 4 pulmonary squamous cell carcinomas, 1 non-small cell lung carcinoma, 1 pleural desmoid tumor, 8 digestive adenocarcinomas (2 colonic lieberkuhnian adenocarcinomas, 2 tubolo-villous adenomas with low grade dysplasia, 3 tubular adenomas with low grade dysplasia, one without histological precision found), 1 non-dysplastic colonic polyp (considered a true positive because of the risk of long-term degeneration), 1 squamous cell carcinoma of the vocal cord, 3 cutaneous squamous cell carcinomas, 1 endometrioid carcinoma, 1 peritoneal carcinosis of unknown origin at diagnosis, and 1 Wharthin parotid tumor.

Table 7: Univariate analysis comparing characteristics among patients with cancer (false negative vs true positive)

Characteristics	N ¹	OR ¹	95% CI ¹	p-value
Age at graft	32	0.99	0.86, 1.15	>.9
Graft-PET delay	32	1.01	1.00, 1.03	.043
Cardiopathy	32			
Others		—	—	
CMD ²		0.06	0.00, 1.19	.087
CMI ²		0.09	0.00, 1.19	.078
BMI³	30	0.97	0.74, 1.21	.8
Cigarette smoking	24	0.85	0.70, 0.95	.024
CRP⁴	23	1.01	1.00, 1.08	.3

¹N = number of 18-FDG PET, OR = Odds Ratio,

CI = Confidence Interval

²CMD = cardiomyopathy dilated, CMI = cardiomyopathy ischemic

³BMI = body mass index

⁴CRP = C-reactive protein

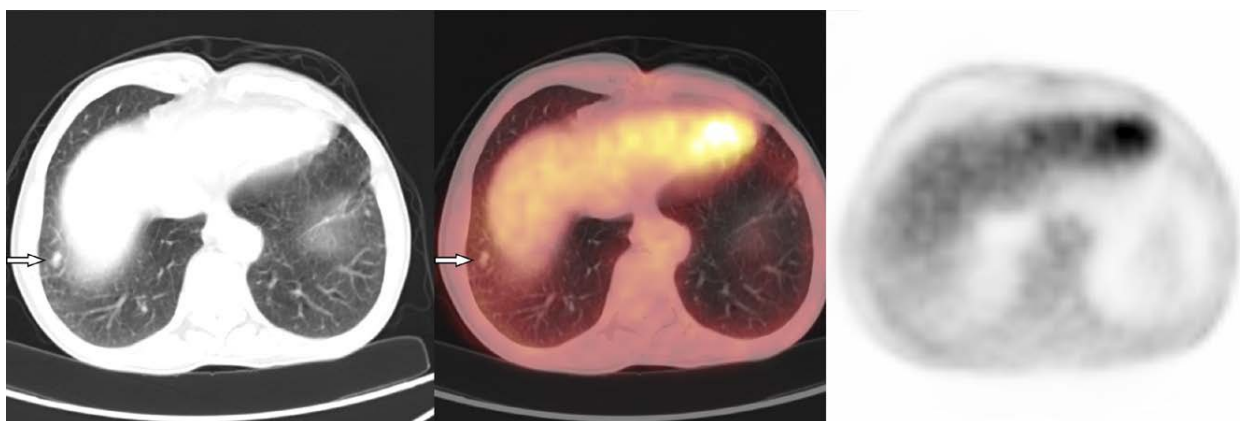


Figure 2. False negative 18-FDG PET: a mucinous pulmonary adenocarcinoma

3. DISCUSSION

Our study shows that 18-FDG PET has good diagnostic capabilities in the detection of neoplasia in heart transplant patients such as good specificity, sensitivity and negative predictive value but low (50%) PPV. The 2 most frequently detected cancers in our study were gastrointestinal and pulmonary neoplasia, which are among the most common cancers in the general population. We found only 1 lymphoma, in our cohort, although, it is one of the most frequent cancers described after solid organ transplantation.

This difference in prevalence could be explained by the small size of our cohort. The low PPV of 18-FDG PET in our cohort was investigated through multivariate analysis. We found an association between the FP diagnoses and a graft-PET delay ≥ 6 years and with a CRP ≥ 10 mg/L. Moreover, even though the confidence intervals of the FP predictor were quite wide, we also found the PPV could be reduced by considering only these 2 easy to access parameters: a graft-PET delay ≥ 6 years and CRP ≥ 10 mg/L had a 48% [21%,77%] chance of being FP as opposed to a 3% [0.8%,11%] if the graft-PET delay was < 6 years CRP was < 10 mg/L.

This encourages us to recommend close follow-up with 18-FDG PET in the first years after heart transplant and careful interpretation of the exams of patients with inflammation and a long graft-PET delay.

One limitation of our study was the monocentric anonymized retrospective observational design. It would be interesting to enrich our database with more 18-FDG PET to reduce the size of the confidence intervals. Other studies have been performed in heart transplant patients in the evaluation of posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD), not in a screening context but in cases of clinical suspicion of progressive disease. Sica et al²⁶ evaluated the clinical use of 18-FDG PET in the detection of PTLD and other neoplasms when they showed a clinical or laboratory suspicion of malignancy, and they reported that 18-FDG PET was of great interest for the early identification of malignancy. Many of their patients had greater susceptibility to EBV, human papillomavirus and human immunodeficiency virus, which are infectious agents known to promote the onset of malignancy. Yoon Gy et al²⁷ retrospectively evaluated 12 transplanted patients (one with a heart transplant) suffering with PTLD and found that most of their patients EBV encoded ribonucleic acid in the pathological

specimen. We did not explore this link because of the lack of this type of accessible data in our cohort but it would be interesting to evaluate whether the virological status influences 18-FDG PET capabilities. Vali R et al²⁸ used 18-FDG PET at the PTLD diagnosis in order to guide the biopsy. Graute V et al²⁹ evaluated the capability of 18-FDG PET to determine the etiology of nonspecific symptoms (such as adenopathies, fever, weight loss or abdominal pain) in 17 patients: an etiology was found in half the patients (7 malignancies and 2 infections). Their sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were, respectively, 0.9, 0.4, 0.69, and 0.75. These results cannot be directly compared with ours because their study was not focused on screening asymptomatic patients, but they do show that a positive 18-FDG PET should be explored.

The number of FN PET images indicated that we could reliably conduct association tests. This proportion was thankfully low in our study and concerned only tumors known to be associated with low 18-FDG uptake and cutaneous neoplasia. This means that systematic dermatological examination is probably necessary in addition to 18-FDG PET (we found 4 cutaneous squamous cell carcinomas).

Most of the FP tests were corrected by clinical examination, other imaging modalities, or on subsequent imaging examination, which was minimally invasive for the patient and low risk. However, some patients required lymph node biopsies (on suspected lymphoma) or endoscopy (on the suspected esophageal tumor). These techniques remain invasive and potentially lead to complications. This should be considered as part of the benefit-risk balance of screening.

CONCLUSION

We demonstrate that an 18-FDG PET might be interesting for neoplasia screening in the follow-up of heart transplant patients, as it showed high specificity, high negative predictive value and good sensitivity. We propose that a focus on a short graft-PET delay and elevated CRP would significantly enhance the positive predictive value of 18-FDG PET for cancer detection in heart transplanted patients. Other studies are needed to support our results and evaluate the clinical benefits, such as the impact on life expectancy, the risks of harm, and the cost-effectiveness of this type of screening.

COMMENTAIRE

Notre étude a montré que la TEP au 18-FDG présentait de bonnes capacités diagnostiques dans le dépistage du cancer dans notre population de patients greffés cardiaques avec une excellente spécificité, une excellente valeur prédictive négative, et une bonne sensibilité. Cependant la valeur prédictive positive n'est que de 50%. Les analyses multivariées ont permis de trouver une association entre les faux positifs, le délai entre la greffe et la TEP et le taux de CRP. En prenant en compte cette association, le risque de faux positif passe de 48% pour un délai supérieur à 6 ans et une CRP supérieure ou égale à 10 mg/L à 3% lorsque que le délai est inférieur à 6 ans et la CRP inférieure à 10 mg/L. Ceci nous encourage à suivre avec attention les patients de manière précoce, dans les premières années post transplantation, et à interpréter avec prudence les anomalies hypermétaboliques décelées chez les patients greffés depuis plus de 6 ans présentant un syndrome inflammatoire.

Une des limites de notre étude est son caractère rétrospectif et monocentrique. Il serait intéressant d'enrichir la cohorte avec des patients suivis en dehors du CHU de Montpellier, ce qui nous permettrait des analyses statistiques plus précises et plus robustes.

Il serait également intéressant d'étudier si le statut virologique des patients greffés influence les capacités diagnostiques de la TEP au 18-FDG. En effet, certains virus sont connus pour être inducteurs de néoplasies comme l'EBV ou l'HPV. Du fait de leur immunosuppression, les patients greffés sont plus à même de les contracter. Nous n'avons malheureusement pas pu travailler sur cet axe du fait d'un manque de données.

Plusieurs autres études se sont intéressées à la TEP au 18-FDG dans la prise en charge des sujets greffés, mais pas dans un but de dépistage. Ces études recherchaient des étiologies chez des patients symptomatiques ou présentant des anomalies biologiques suspectes de néoplasies^{26, 29}. Elles ont montré l'utilité de la TEP au 18-FDG pour la détection précoce de processus néoplasiques évolutifs ou pour le diagnostic différentiel. Les résultats obtenus ne sont pas transposables à notre cohorte car ces études n'ont pas été réalisées dans le cadre d'un dépistage chez des patients asymptomatiques mais elles montrent que des anomalies sur une TEP au 18-FDG devraient être explorées.

Le nombre de faux négatifs est très faible dans notre cohorte, et concerne majoritairement des tumeurs connues pour être peu avides en 18-FDG ou des tumeurs cutanées, domaine où l'examen clinique est plus performant que la TEP. Ceci encourage donc à ce que les patients greffés cardiaques aient un suivi dermatologique régulier. La plupart des faux positifs ont été corrigés par un examen clinique, d'autres modalités d'imagerie ou un suivi par TEP rapproché, ces techniques restant non ou peu invasives. Cependant certains patients ont nécessité des biopsies ou des endoscopies invasives et potentiellement à risque de complications. Ceci doit être pris en considération dans la balance bénéfice-risque du dépistage.

En conclusion, la TEP au 18-FDG peut être intéressante pour le dépistage des cancers chez les patients greffés cardiaques devant sa haute spécificité, sa haute valeur prédictive négative et sa bonne sensibilité. En prenant en compte le délai entre la greffe et la TEP et la CRP, nous pouvons améliorer la valeur prédictive positive. D'autres études sont nécessaires pour compléter nos résultats et évaluer les bénéfices cliniques notamment sur la survie globale, les effets secondaires et le coût de ce type de dépistage.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Penn I. Cancers complicating organ transplantation. *N Engl J Med.* 1990;323:1767–9.
- [2] Penn I. Incidence and treatment of neoplasia after transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12:S328–336.
- [3] Jiang Y, Villeneuve PJ, Wielgosz A, et al. The incidence of cancer in a population-based cohort of Canadian heart transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:637–45.
- [4] Collett D, Mumford L, Banner NR, et al. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK registry audit. *Am J Transplant.* 2010;10:1889–96.
- [5] Penn I. Post-transplant malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf.* 2000;23:101–13.
- [6] Crespo-Leiro MG, Paniagua-Martin MJ, Muniz J, et al. Long-term results of heart transplant in recipients older and younger than 65 years: a comparative study of mortality, rejections, and neoplasia in a cohort of 445 patients. *Transplant Proc.* 2005;37:4031–2.
- [7] Opelz G, Henderson R. Incidence of non-hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. *Lancet.* 1993;342:1514–6.
- [8] Doesch AO, Muller S, Konstandin M, et al. Malignancies after heart transplantation: incidence, risk factors, and effects of calcineurin inhibitor withdrawal. *Transplant Proc.* 2010;42:3694–9.
- [9] Jaamaa-Holmberg S, Salmela B, Lemstrom K, et al. Cancer incidence and mortality after heart transplantation - a population-based national cohort study. *Acta Oncol.* 2019;58:859–63.
- [10] Kajbaf S, Nichol G, Zimmerman D. Cancer screening and life expectancy of Canadian patients with kidney failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1786–9.
- [11] Pham SM, Kormos RL, Landreneau RJ, et al. Solid tumors after heart transplantation: lethality of lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:1623–6.

- [12] Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC, et al. Evolving trends in risk profiles and causes of death after heart transplantation: a ten-year multi-institutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:881–90.
- [13] Couetil JP, McGoldrick JP, Wallwork J, et al. Malignant tumors after heart transplantation. *J Heart Transplant.* 1990;9:622–6.
- [14] Kim IC, Youn JC, Kobashigawa JA. The past, present and future of heart transplantation. *Korean Circ J.* 2018;48:565–90.
- [15] Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, et al. Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients. *Swiss Med Wkly.* 2009;139:407–15.
- [16] McGuire BM, Rosenthal P, Brown CC, et al. Long-term management of the liver transplant patient: recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant.* 2009;9:1988–2003.
- [17] Baker R, Jardine A, Andrews P. Renal association clinical practice guideline on post-operative care of the kidney transplant recipient. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(Suppl 1):c311–47.
- [18] Kiberd BA, Keough-Ryan T, Clase CM. Screening for prostate, breast and colorectal cancer in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2003;3:619–25.
- [19] AlBugami M, Kiberd B. Malignancies: pre and post transplantation strategies. *Transplant Rev (Orlando).* 2014;28:76–83.
- [20] Acuna SA, Huang JW, Scott AL, et al. Cancer screening recommendations for solid organ transplant recipients: a systematic review of clinical practice guidelines. *Am J Transplant.* 2017;17:103–14.
- [21] Wong G, Chapman JR, Craig JC. Cancer screening in renal transplant recipients: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:S87–S100.

[22] Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of heart and lung transplantation guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29:914–56.

[23] Haute Autorité de Santé - Dépistage : objectif et conditions

[24] Haute Autorité de Santé - Guide méthodologique : comment évaluer a priori un programme de dépistage.

[25] Hart PC, Rajab IM, Alebraheem M, et al. C-Reactive protein and cancer-diagnostic and therapeutic insights. *Front Immunol*. 2020;11:595835–52.

[26] Sica A, De Rimini ML, Sagnelli C, et al. Post-heart transplant lymphoproliferative diseases and the diagnostic role of 18-FDG-PET/CT. *Minerva Med*. 2021;112:338–45.

[27] Yoon GY, Kim MY, Huh JR, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder of the thorax: CT and FDG features in a single tertiary referral center. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1274–84.

[28] Vali R, Punnett A, Bajno L, et al. The value of 18-FDG PET in pediatric patients with post-transplant lymphoproliferative disorder at initial diagnosis. *Pediatr Transplant*. 2015;19:932–9.

[29] Graute V, Jansen N, Sohn HY, et al. Diagnostic role of whole-body 18-FDG positron emission tomography in patients with symptoms suspicious for malignancy after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31:958–66.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME :

Nous avons conduit une étude observationnelle rétrospective afin de déterminer les capacités diagnostiques de la TEP au 18-FDG dans le dépistage des cancers chez les patients greffés cardiaques. Nous avons analysé 303 TEP au 18-FDG réalisés chez les patients greffés cardiaques suivis au CHU de Montpellier. Parmi ces examens, 245 étaient des vrais négatifs, 26 des vrais positifs, 26 des faux positifs et 6 des faux négatifs. La sensibilité de l'examen a été calculée à 81%, la spécificité à 90%, la valeur prédictive positive à 50% et la valeur prédictive négative à 97%. Les analyses multi-variées ont montré une association entre le risque de faux positif, le délai entre la greffe et la TEP supérieur à 6 ans et une CRP ≥ 10 mg/L.

Les capacités diagnostiques de la TEP au FDG pour le dépistage des cancers sont bonnes, avec une excellente spécificité et une bonne sensibilité. Il faut cependant prendre en considération le risque de faux positifs, qui peut être prédit en prenant en compte le taux de CRP et le délai entre la greffe et la TEP.

MOTS CLES :

Tomographie par Emission de Positons ; 18-FDG ; Greffe Cardiaque ; Dépistage de Cancer

SUMMARY :

Evaluation of 18-FDG PET diagnostic capabilities for cancer screening in heart transplant patients, a retrospective study

We conducted a retrospective observational study to determine the diagnostic capabilities of 18-FDG PET in the cancer screening in heart transplant patients. We analyzed 303 18-FDG PET scans performed in heart transplant patients followed at Montpellier University Hospital. Of these, 245 were true negatives, 26 true positives, 26 false positives and 6 false negatives. Sensitivity was calculated at 81%, specificity at 90%, positive predictive value at 50% and negative predictive value at 97%. Multivariate analyses showed an association between the risk of false positives, a graft-PET delay ≥ 6 years and a CRP ≥ 10 mg/L.

18-FDG PET performed very well in the follow-up of heart transplant patients for neoplasia screening, with better specificity than sensitivity. However, the study showed that almost FP can be predicted by considering only the graft-PET delay and CRP.

KEY WORDS :

Positron-Emission Tomography ; 18-FDG ; Heart Graft ; Early Detection of Cancer

SPECIALITE :

Médecine nucléaire