

La tomographie par émission de positons (TEP) en cancérologie digestive

MODULE 2

Michel DUCREUX, Julien TAIEB, Valérie BOIGE, Philippe LASSER, Dominique ELIAS, Jean LUMBROSO

Institut Gustave Roussy, rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.

TABLE DES MATIÈRES

TECHNIQUE DE LA TEP EN ONCOLOGIE

PRÉCAUTIONS TECHNIQUES ET PIÈGES

TEP ET IMAGERIE EN CANCÉROLOGIE DIGESTIVE

- TEP et cancer colorectal
 - Résultats bruts
 - Les indications incontestables
 - Les sites difficilement accessibles aux examens morphologiques
 - TEP et résécabilité « limite »
- Le cancer de l'oesophage
 - Intérêt de la TEP dans le bilan de la maladie
 - Intérêt de la TEP dans le diagnostic de récurrence de cancer de l'oesophage
 - Intérêt de la TEP dans la réponse aux traitements néoadjuvants du cancer de l'oesophage : une influence sur la stratégie thérapeutique ?
- Le cancer du pancréas
 - Diagnostic différentiel avec la pancréatite chronique
 - Bilan d'opérabilité
- Les tumeurs des voies biliaires
- Le carcinome hépatocellulaire
- Les tumeurs endocrines
- Les lymphomes

LA TEP POUR ÉVALUER LA RÉPONSE PRÉCOCE A LA THÉRAPEUTIQUE

L'IMAGERIE IN VIVO DE L'ACTION DES MOLÉCULES DE CHIMIOTHÉRAPIE : VERS D'AUTRES APPLICATIONS DE LA TEP

CONCLUSION

L'évolution technologique apporte régulièrement de nouveaux moyens d'imagerie qui s'imposent (dans certaines indications) au cours de la prise en charge des malades cancéreux. Ceci devient d'autant plus vrai que « le médecin qui produit et interprète les images » a maintenant une place importante dans la multidisciplinarité mise en œuvre autour du malade cancéreux. La tomographie par émissions de positons (TEP) ou PET-scan pour les anglo-saxons a l'avantage indiscutable d'être une imagerie fonctionnelle et non plus d'interprétation d'images radiologiques. Il reste néanmoins qu'il s'agit d'un examen coûteux, de disponibilité pour l'instant réduite et qu'il faut donc tenter d'aborder ses indications dans un esprit d'évaluation et de rationalisation des demandes.

CONTENTS

PET-scan and digestive oncology

TECHNICS OF PET-SCAN IN ONCOLOGY

TECHNICAL CAUTIONS AND TRAPS

PET-SCAN AND DIGESTIVE ONCOLOGY IMAGING

- Pet-scan and colorectal cancer
 - Raw results
 - Unquestionable indications
 - Difficult-access sites to morphological exams
 - PET-scan and "borderline" indications of resection
- Oesophageal cancer
 - Interest of PET-scan in the staging of the disease
 - Interest of PET-scan in the diagnosis of recurrence
 - Interest of PET-scan in evaluating the response to neoadjuvant treatment
- Pancreatic carcinoma
 - Differential diagnosis with chronic pancreatitis
 - Staging
- Biliary tract tumors
- Hepatocellular carcinoma
- Endocrine tumors
- Non Hodgkin lymphomas

PET-SCAN AND EARLY EVALUATION OF RESPONSE TO THERAPY

IN VIVO CHARACTERIZATION OF THE ACTION OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS: TOWARDS NEW APPLICATIONS OF PET-SCAN?

CONCLUSION

Technique de la TEP en oncologie

Une image TEP est obtenue par une caméra à scintillations qui détecte et localise, grâce à un système de circuit en coïncidence, les rayonnements gamma de 511 Kev correspondant à l'annihilation des positons émis par certains isotopes radioactifs (C^{11} , N^{13} , O^{15} , F^{18}). En raison de la demi-vie courte des substances émettant des positons, la distribution de ligands marqués en dehors d'un site de production est limitée à l'utilisation des dérivés marqués au F^{18} , qui a une demi-vie de 110 minutes permettant tout juste l'expédition du produit. La TEP permet d'obtenir des images en trois dimensions, des coupes fines (3 à 4 mm) peuvent être obtenues et reconstituées dans tous les plans de coupe imaginables (le plus souvent frontal, trans-

verse et sagittal). L'acquisition des images peut débuter 60 à 90 minutes après l'injection intraveineuse périphérique du traceur.

Il existe sur le marché deux types d'appareils qui permettent d'obtenir des images de qualité différente. Les caméras conventionnelles de médecine nucléaire peuvent être modifiées pour la détection de positons, elles sont alors nommées CDET (pour Coincidence Detection Emission Tomography) ou TEDC en français. Ce type d'appareil a l'avantage d'être peu coûteux et de permettre avec un seul appareil l'utilisation d'une large gamme de radiotraceurs. La qualité des images obtenues est 10 fois inférieure à celle des appareils dédiés. Les caméras dédiées à la TEP, dont l'aspect pour le malade est proche de celui d'une scanographie, permettent d'obtenir une qualité d'image optimale en TEP clinique. Les appareils sont en effet constitués d'un anneau de détecteurs à travers lequel se déplace le lit d'examen. Une étude comparative menée chez 70 malades a permis de trouver 103 lésions avec la CDET et 120 avec la TEP dédiée. La concordance n'atteignait que 80 % au niveau de l'abdomen et du pelvis où la TEP dédiée était toujours plus sensible [1].

Récemment, le couplage dans un même appareil d'une caméra TEP et d'une scanographie a été proposé : on dispose alors d'un examen qui fusionne les informations apportées par deux modalités d'imagerie, en bénéficiant à la fois de la précision anatomique d'une scanographie et des informations fonctionnelles (caractérisation tissulaire) apportées par la TEP (figure 1).

Plusieurs traceurs radioactifs peuvent être utilisés en TEP. En oncologie, le traceur le plus courant est le 18-fluoro-2-déoxyglucose (^{18}F FDG), qui a été mis au point il y a une vingtaine d'années et permet la détection des sites tumoraux grâce à leur caractère « hypermétabolique ». Il a été montré qu'il existait une augmentation de la glycolyse ainsi qu'une sur-expression des transporteurs membranaires du glucose au niveau des cellules tumorales. Le ^{18}F FDG, analogue du glucose, est activement transporté, et ce de façon préférentielle à l'intérieur des cellules tumorales où il va être phosphorylé en ^{18}F FDG-6-phosphate, grâce à l'hexokinase. Le ^{18}F FDG-6-phosphate n'étant plus métabolisable et ne pouvant être déphosphorylé va ensuite s'accumuler à l'intérieur de la cellule. Il est en outre postulé que l'hyper-activité métabolique des cellules tumorales précède les modifications anatomiques.

Précautions techniques et pièges

La TEP est une technique d'imagerie perfectionnée et exigeante. Elle est consommatrice de temps et nécessite une

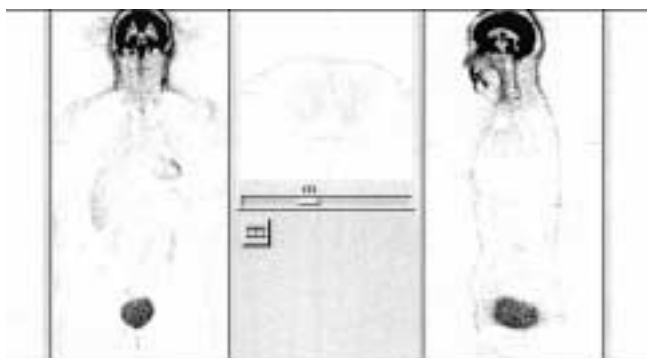


Fig. 1 – Image TEP normale. La fixation cardiaque et encéphalique physiologique devraient se réduire sur les nouveaux appareils en raison de techniques de soustraction plus sophistiquées.

Normal imaging with PET-scan. the physiological fixation of the cardiac area and brain should decrease when using new devices due to more sophisticated subtraction technics.

expertise et un entraînement non négligeables. Une acquisition complète d'une exploration corporelle totale peut prendre jusqu'à 60 minutes, une exploration limitée à un organe 20 minutes. Pour donner des résultats optimaux, la TEP doit être effectuée sur un malade au repos, ayant un bon équilibre glucidique, à jeun depuis 6 heures, et à un moment où les cellules tumorales ont une activité métabolique « normale », donc à distance de traitements à but carcinologique comme la radiothérapie ou la chimiothérapie (un délai de 4 semaines est requis). Le non-respect de ce délai augmente le risque de faux négatifs. Des faux négatifs ont été observés en cas de lésions tumorales très nécrotiques ou pour certaines tumeurs d'évolution très lente ayant une faible activité métabolique. De fausses positivités ont par ailleurs été décrites au niveau de lésions inflammatoires ou abcédées, riches en leucocytes activés, sièges d'un hypermétabolisme glucidique. Une sédation peut être recommandée pour les malades les plus anxieux afin d'éviter une fixation musculaire trop importante.

TEP et imagerie en cancérologie digestive

TEP et cancer colorectal

RÉSULTATS BRUTS

Dans la prise en charge du cancer colorectal, considérer les résultats bruts de la TEP pourrait faire conclure un peu rapidement que cet examen est supérieur à toute autre technique d'imagerie. Ainsi, dès les premières publications évaluant l'intérêt de cette technique dans le diagnostic de récurrence de cancer colorectal, il avait été trouvé une sensibilité de 75 % *versus* 71 % pour l'imagerie conventionnelle, une spécificité de 63 % *versus* 21 %, une valeur prédictive positive de 88 % *versus* 77 %, et une valeur prédictive négative de 40 % *versus* 16 % [2]. Le coût de l'examen et les problèmes de disponibilité imposent cependant de sérier les indications des plus prometteuses vers les moins intéressantes. Une méta-analyse existe déjà dans cette indication de la TEP pour le diagnostic de récurrence de cancer colorectal. La sensibilité globale était de 95 % et la spécificité de 76 %. En fonction des questions posées, la sensibilité pouvait aller jusqu'à 99 % et la spécificité jusqu'à 97 % et un changement de stratégie était rapporté dans 29 % des cas [3]. Les auteurs insistent cependant sur le fait que de nombreux biais entachent cette littérature, en particulier les comorbidités sont rarement précisées ainsi que la méthodologie de réalisation des examens d'imagerie conventionnelle, l'analyse est tantôt faite organe par organe tantôt lésion par lésion.

LES INDICATIONS INCONTESTABLES

L'élévation de l'ACE sans cause décelée par l'imagerie conventionnelle

La mesure répétée de l'ACE n'a jamais fait la preuve de son efficacité dans la surveillance des malades opérés à but curatif d'un cancer du côlon ou du rectum. Néanmoins le dosage régulier (tous les 2 à 3 mois) de ce marqueur figure dans les recommandations de surveillance post-opératoire, en particulier aux Etats-Unis [4]. En France où son utilisation systématique est moins répandue, l'ACE est souvent surveillé chez les malades chez lesquels il était élevé en pré-opératoire. En cas d'élévation confirmée du marqueur, l'attitude recommandée consiste à faire une endoscopie et une scanographie thoracique, abdominale et pelvienne. Il arrive que, malgré ces examens, le foyer sécrétant l'ACE reste introuvable. Dans cette indication précise, il a été rapporté que la TEP permettait de localiser la récurrence chez 70 à 80 % des malades [5-7]. La TEP trouvait des sites de fixation

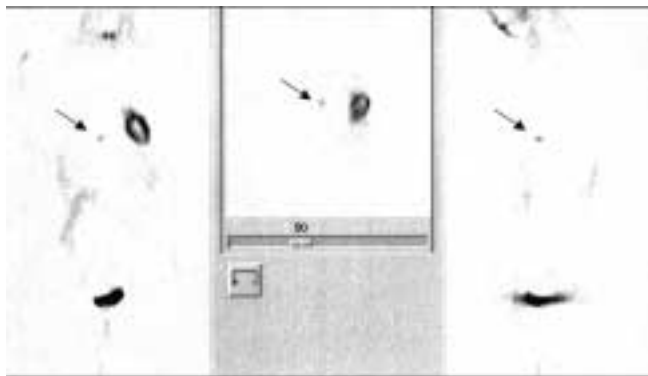


Fig. 2 – Métastase hépatique découverte devant une élévation de l'ACE. Des clips mis en place lors d'une hépatectomie antérieure empêchaient la visualisation de la lésion par l'imagerie conventionnelle.

Hepatic metastasis diagnosed when CEA level increased. Clips which were implanted during previous surgery prevented the visualisation of the lesion with conventional imaging.

variés à la fois dans des zones mal explorées par l'imagerie conventionnelle (pelvis, péritoine, rate, ganglions) mais aussi dans des sites « plus classiques » (foie, poumon) (figure 2).

Ces résultats imposent de réévaluer l'apport de la surveillance par dosage régulier de l'ACE chez les malades opérés d'un cancer colorectal. Il n'est pas sûr que le caractère assez peu rentable, en terme de rapport coût-efficacité, d'une stratégie comportant les dosages réguliers de l'ACE se vérifie si la recherche du foyer sécrétant va jusqu'à la TEP. En effet, ceci permettrait peut être la mise en évidence d'un nombre supérieur de récurrences précoces et accessibles à un traitement curatif. L'alternative est l'utilisation systématique de la TEP dans la surveillance des cancers colorectaux opérés : une étude coopérative française évalue cette question.

Le diagnostic de récurrence pelvienne

Le pelvis est une région difficile à examiner, en particulier lorsque les malades ont reçu une radiothérapie pré-opératoire, et il est souvent difficile de faire la part entre une fibrose post-radique et une récurrence débutante qui pourrait à ce stade être accessible à une thérapeutique à but curatif. En cas de suspicion scanographique de récurrence pelvienne d'un cancer du rectum déjà opéré et irradié, la TEP a permis de différencier une cicatrice (5 cas) d'une évolution néoplasique (32 cas) avec une précision diagnostique de 100 % chez 37 malades [8]. La TEP était supérieure à l'IRM pelvienne qui ne détectait que 16 récurrences sur 25 mais améliorerait la précision du diagnostic après superposition des images TEP et IRM. Dans une autre étude qui incluait 35 malades ayant une récurrence pelvienne prouvée par chirurgie, la TEP avait apporté des informations diagnostiques chez 40 % d'entre eux dont 11 (soit 32 % de l'effectif initial) avaient une imagerie conventionnelle non conclusive [9] (figure 3).

La comparaison directe de la TEP et de l'immunoscintigraphie à l'ACE marqué s'est révélée très en faveur de la TEP en terme de sensibilité : 11/11 récurrences détectées par la TEP chez 17 malades suspects (6 cicatrices) alors que l'immunoscintigraphie n'était positive que chez 4 sur 11 [10]. En outre, la TEP prédisait beaucoup mieux la résécabilité : 90 % versus 0 % chez 10 malades [11].

LES SITES DIFFICILEMENT ACCESSIBLES AUX EXAMENS MORPHOLOGIQUES

Adénopathies

A la scanographie, une adénopathie est considérée pathologique lorsque sa taille est supérieure à 1 cm et le ganglion

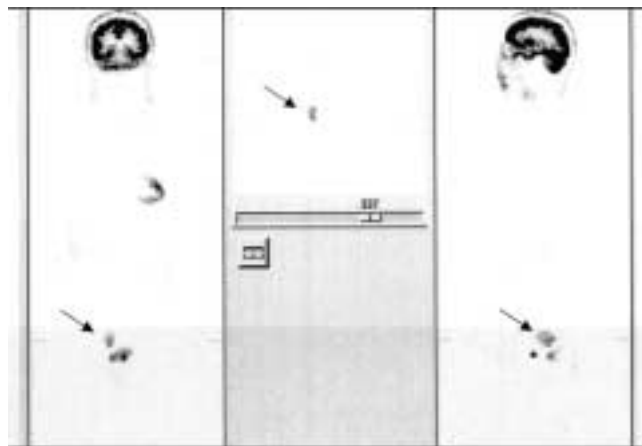


Fig. 3 – Fixation pelvienne signant une récurrence pelvienne supra-vésicale droite avec envahissement urétéral.

Pelvic fixation corresponding to pelvic recurrence with ureteral invasion.

apparaît sphérique. Ces critères dans leur définition même apparaissent arbitraires et expliquent qu'il peut exister des faux positifs et faux négatifs. Aucun travail prospectif ne s'est intéressé spécifiquement à la valeur diagnostique de la TEP pour la récurrence ganglionnaire, mais il a été possible de mettre en évidence une récurrence ganglionnaire par la TEP chez 34 malades chez qui l'indication de résection de métastases hépatiques avait été portée [12]. Hustinx et al. [2] ont montré que la TEP était capable de diagnostiquer 7 des 8 adénopathies rétropéritonéales métastatiques chez 10 malades suspects de récurrence à ce niveau parmi les 53 de leur série et d'identifier ainsi deux vrais négatifs faussement suspectés en imagerie conventionnelle. La TEP semble donc performante pour la recherche d'adénopathies métastatiques abdominales profondes. Néanmoins, des études spécifiquement consacrées à ce point et portant sur un plus grand nombre de malades doivent être réalisées pour confirmer ces données.

Le péritoine et la carcinose

Il n'existe aucun examen d'imagerie conventionnelle permettant d'examiner correctement le revêtement péritonéal. Les examens conventionnels même sophistiqués (scanographie hélicoïdale, IRM) ne détectent les lésions que lorsqu'elles mesurent plus d'un centimètre et sont situées dans une région favorable (coupole diaphragmatique droite, cul de sac de Douglas, etc...). Aucune étude n'a évalué spécifiquement l'apport de la TEP dans le diagnostic et/ou l'évaluation pré-opératoire de la carcinose péritonéale. Les informations apportées par les études sur la récurrence du cancer colorectal sont très discordantes puisque les performances de la TEP varient de l'excellence avec une sensibilité de 80 à 100 % pour certains auteurs [2, 9] à l'échec total avec une sensibilité de 25 % pour d'autres [13]. Cette variabilité des résultats provient sûrement de l'hétérogénéité de la taille des nodules de carcinose. Une carcinose macro-nodulaire (nodules supérieurs à 5 mm et donc du niveau du pouvoir de résolution de la TEP) est vraisemblablement facilement accessible à la mise en évidence par la TEP alors qu'une carcinose micro-nodulaire avec semi de minuscules lésions sur l'ensemble du péritoine restera invisible quelle que soit la technique d'imagerie utilisée (figure 4).

TEP ET RÉSECABILITÉ « LIMITE »

Les progrès des techniques chirurgicales et l'élargissement des indications permettent d'envisager des résections à but curatif chez un nombre croissant de malades ayant des métastases hépatiques, pulmonaires ou péritonéales. Ces techniques qui



Fig. 4 – Exemple de fixation en rapport avec une carcinose péritonéale.
Peritoneal carcinomatosis.

ne seront pas détaillées comportent l'embolisation portale, la radiofréquence per-opératoire d'une lésion controlatérale au foie réséqué (par exemple radiofréquence gauche après hépatectomie droite), la chimiohyperthermie intra-péritonéale de la carcinose péritonéale, certaines indications de résections hépatiques itératives + résections pulmonaires, etc... Tous ces cas de chirurgie « limite » nécessitent des explorations pré-opératoires les plus sensibles possibles car la découverte d'un nouveau site ou d'une nouvelle lésion a souvent des conséquences directes sur l'indication thérapeutique. Des interventions inutiles étaient évitées dans 25 à 40 % des cas dans trois études prospectives dont l'effectif était limité allant de 24 à 36 malades [12, 14, 15]. Ces études sont cependant critiquables car elles ont été réalisées par des équipes passionnées par le développement de la TEP et l'imagerie conventionnelle pratiquée avant la TEP n'était pas faite avec un matériel homogène et performant (scanographie hélicoïdale, en particulier).

Il apparaît néanmoins dans une étude plus récente que la TEP pourrait faire régresser le pourcentage d'interventions inutiles qui passait de 40 % pour les métastases hépatiques et de 30 % pour les localisations extra-hépatiques (considérées comme résécables sur les données de la scanographie) à 17 % [7]. Dans une étude prospective, la TEP modifiait l'attitude thérapeutique chez 16 des 40 malades (40 %) sélectionnés en vue d'une chirurgie hépatique, elle avait en outre une sensibilité directement corrélée à la taille des métastases (85 % si métastases > 1 cm versus 25 % si < 1 cm) [16]. Une étude encore plus pragmatique s'est intéressée à l'influence de la TEP sur la décision thérapeutique chez 102 malades ayant une récurrence prouvée ou suspectée de cancer colorectal. La décision était comparée avant et après TEP. Celle-ci influençait directement le traitement dans 60 % des cas, faisant en particulier renoncer à 26 interventions chirurgicales sur les 43 prévues [17].

Le cancer de l'œsophage

INTÉRÊT DE LA TEP DANS LE BILAN DE LA MALADIE

L'intérêt de la TEP a été étudié dans les cancers de l'œsophage a priori considérés comme résécables à but curatif. Dans ce cancer très lymphophile atteignant un organe au riche réseau lymphatique, l'apport de la TEP par rapport aux techniques d'imagerie conventionnelle a été évoqué pour l'évaluation du statut ganglionnaire. Les études les plus anciennes ont montré qu'il existait fréquemment une fixation de la tumeur primitive à la TEP allant de 96 % des cas dans une étude portant sur 58 malades [18] à 100 % des cas dans deux petites études de 17 et 25 malades, respectivement [19, 20]. Une étude récente a évalué 53 malades ayant un carcinome épidermoïde et a montré que la sensibilité de la TEP était supérieure à celle de la scanographie pour la détection des métastases ganglionnaires (52 % vs 15 %) [21]. Une étude belge a spécifiquement évalué l'intérêt de la TEP dans le bilan préopératoire des cancers de l'œsophage ou du cardia chez 42 malades [22]. Les résultats montraient que la TEP était moins performante que l'association échodoppler +

scanographie pour l'évaluation de la tumeur primitive et des adénopathies péri-tumorales (48 % versus 69 % de précision diagnostique). Elle était en revanche meilleure que l'imagerie conventionnelle pour la détection de métastases ganglionnaires à distance en particulier grâce à sa plus grande spécificité (86 % de précision diagnostique versus 62 %). Une étude japonaise plus récente a rapporté de bons chiffres de sensibilité (78 %), de spécificité (93 %) et de précision diagnostique (84 %) chez 32 malades avec une fixation tumorale de la tumeur primitive dans 25 cas (78 %) qui permettait en outre d'apprécier l'invasion tumorale [23]. Ces résultats de la TEP n'étaient cependant pas comparés comme dans l'étude belge au couple habituellement réalisé en France comportant scanographie hélicoïdale et échodoppler. Toutes les études ne donnent d'ailleurs pas des résultats aussi optimistes, Siemsen et al. ont rapporté 10 faux positifs et 4 faux négatifs sur une série de 44 malades ayant un cancer de l'œsophage [24].

Dans le domaine des améliorations thérapeutiques à venir, une équipe a fait des TEP associant deux traceurs, le ^{18}F FDG et la ^{11}C -Choline [25]. Cette nouvelle molécule pourrait être intéressante dans la détection des petites tumeurs (T1) et des adénopathies médiastinales, même inférieures à 1 cm. En revanche la ^{11}C -Choline n'est pas opérante au niveau abdominal car elle se fixe spontanément sur le foie. L'augmentation de coût générée par ce type d'examen nécessitera d'être évaluée en terme de rapport coût/efficacité.

INTÉRÊT DE LA TEP DANS LE DIAGNOSTIC DE RÉCIDIVE DE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Une récurrence médiastinale d'un cancer de l'œsophage n'est pas toujours facile à diagnostiquer par l'imagerie conventionnelle car, comme pour les récurrences de cancer du rectum, il s'agit d'analyser des régions remaniées par des traitements chirurgicaux qui ont souvent été précédés par une radiochimiothérapie. Chez 41 malades suspects de récurrence symptomatique, après résection à but curatif d'un cancer de l'œsophage ou du cardia, il a ainsi été possible de faire le diagnostic grâce à la TEP dans 27 % des cas où l'imagerie conventionnelle était non conclusive [26].

INTÉRÊT DE LA TEP DANS LA RÉPONSE AUX TRAITEMENTS NÉOADJUVANTS DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE : UNE INFLUENCE SUR LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ?

La réponse aux traitements néoadjuvants des cancers de l'œsophage n'est pas facile à déterminer et il a été rapporté que des malades considérés comme en réponse complète en imagerie avaient en fait des lésions résiduelles dans 30 à 50 % des cas lors d'une exérèse systématique de l'œsophage. Dans ce contexte, un examen non invasif qui permettrait de sélectionner les malades nécessitant un surdosage ou une résection chirurgicale complémentaire serait précieux.

Une étude a évalué l'intérêt de la TEP pour mesurer la réponse au traitement néoadjuvant par radiothérapie combinée à une chimiothérapie continue par 5-fluorouracile [27]. L'analyse quantitative de la captation du FDG appelée Standardised Uptake Value (SUV) a permis de trouver une diminution plus importante de sa valeur chez les malades répondeurs par rapport à la valeur observée chez les malades non répondeurs (72 % vs 42 %). La sensibilité de la TEP dans la prédiction de la réponse pathologique complète n'était que de 63 % et sa valeur prédictive positive de 50 %, résultats très insuffisants pour que la décision thérapeutique d'opérer ou non après réponse complète puisse être basée sur cet examen [28].

Le cancer du pancréas

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL AVEC LA PANCRÉATITE CHRONIQUE

La TEP a donné des résultats discordants en ce qui concerne la différenciation pancréatite chronique/cancer du pancréas. Les premières études étaient très encourageantes dont une incluant 48 malades, 12 avec pancréatite chronique, 3 avec pancréatite aiguë, 27 avec cancer du pancréas et 6 témoins. Dans cette étude, la sensibilité et la spécificité de la TEP dans le diagnostic du cancer du pancréas étaient de 0,96 et 1,0, respectivement et de 1,0 et 0,97 pour le diagnostic de pancréatite chronique [29]. Une série plus récente de 103 malades évalués pour affection pancréatique par cholangiographie rétrograde, scanographie, échocardiographie et TEP puis opérés secondairement a donné des résultats moins favorables. Parmi les 103 malades, 16 avaient une pancréatite chronique et 84 une affection tumorale. La sensibilité de la TEP n'a pas été supérieure à celle de la scanographie, sa spécificité a été inférieure à celle de la cholangiographie rétrograde et sa valeur prédictive positive identique. La scanographie et la TEP aboutissaient à un pourcentage identique de faux diagnostics de l'ordre de 15 % [30]. L'espoir de voir le difficile problème de diagnostic différentiel entre pancréatite chronique et cancer du pancréas réglé par la TEP semble donc s'estomper même si ce nouvel examen peut permettre dans certains cas d'apporter des éléments supplémentaires de diagnostic.

BILAN D'OPÉRABILITÉ

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la TEP dans le bilan préopératoire des cancers du pancréas [31-33]. La TEP semble supérieure à la scanographie pour le diagnostic de métastases viscérales, mais l'association scanographie + écho-endoscopie semble supérieure à la TEP pour le bilan d'extension loco-régional [32]. En plus de son intérêt dans la détection des métastases à distance, la TEP permettait dans une étude de classer correctement 84 % des malades chez qui les résultats de la scanographie et de la CPRE étaient discordants. Des études plus anciennes ont montré l'intérêt de la TEP dans le diagnostic des métastases hépatiques d'adénocarcinome du pancréas [34, 35]. La sensibilité de détection des métastases hépatiques était meilleure si leur taille dépassait 1 cm (97 % versus 43 % en cas de lésions < 1 cm). L'existence d'une cholestase importante pourrait être une cause de faux positifs dans cette situation. Dans ces deux études, aucun des malades avec une TEP normale n'avait de métastases hépatiques lors de l'intervention.

Utilisée après résection chirurgicale, la TEP permet de faire un diagnostic précoce de récurrence [36]. Ceci n'aurait cependant un intérêt que s'il était possible de traiter efficacement les récurrences précoces de cancer du pancréas ce qui n'est malheureusement pas le cas à ce jour.

L'avenir de la TEP dans la prise en charge des cancers du pancréas pourrait provenir de l'amélioration des techniques et en particulier de l'obtention d'images de fusion scanographie/TEP. Ceci permettrait dans certains cas d'éviter des interventions lourdes. La TEP pourrait détecter les rares cas de très bonnes réponses à un traitement néoadjuvant qui justifieraient une résection chirurgicale seconde.

Les tumeurs des voies biliaires

La TEP a montré, dans une petite étude portant sur 20 malades (9 cholangites sclérosantes primitives, 6 cholangites sclérosantes associées à un cholangiocarcinome et 5 témoins), sa capacité à détecter la totalité des malades ayant un cholangiocarcinome [37]. Les tumeurs détectées étaient de petit volume. La

TEP pourrait être intéressante pour dépister les cholangiocarcinomes sur cholangite sclérosante primitive, à un stade précoce lorsqu'une transplantation hépatique à but curatif est envisageable. De nouvelles études à effectifs plus importants s'avèrent nécessaires. Aucune étude n'a évalué à ce jour l'intérêt de cet examen dans le bilan d'extension des tumeurs des voies biliaires où de nombreuses techniques d'imagerie conventionnelles dont l'opacification directe et la cholangio-IRM donnent d'excellents résultats.

Le carcinome hépatocellulaire

Il est parfois difficile de faire le diagnostic morphologique de carcinome hépatocellulaire (CHC) sur foie cirrhotique en raison de la dysmorphie hépatique, des troubles de perfusions souvent présents, des nodules de régénération, et de la possibilité de nodules dysplasiques non cancéreux mais à haut potentiel dégénératif. Les moyens actuels de dépistage du carcinome hépatocellulaire chez le malade cirrhotique sont l'échographie abdominale et le dosage de l'alpha-fœtoprotéine plasmatique tous les 3 à 6 mois. Ce dépistage n'a jusqu'à présent pas permis d'augmenter de manière importante la survie des malades atteints de CHC [38]. Cependant, les techniques de traitement des petits carcinomes hépatocellulaires se sont multipliées ces dernières années allant de la destruction très focalisée par radiofréquence à la transplantation hépatique. Dans ces conditions il apparaît fondamental d'avoir avant tout geste thérapeutique une cartographie la plus précise possible des lésions hépatiques, rôle que pourrait jouer la TEP.

On ne dispose pour évaluer l'efficacité de la TEP dans cette indication que de séries dont l'effectif total était inférieur à 30 malades. La sensibilité de la TEP semble insuffisante pour la détection du CHC. Elle était de 55 % dans une étude portant sur 20 malades [39], et de 50 et 65 % dans deux autres études portant sur 14 et 23 malades, respectivement [40, 41]. Cette faible sensibilité, inférieure à celle de la scanographie et de l'échographie, ne plaide pas en faveur de l'utilisation de la TEP en pratique courante dans la prise en charge de ces malades. La fixation du FDG était plus importante pour les tumeurs de grande taille (> 5 cm), celles qui sont moyennement ou peu différenciées ou qui sécrètent de l'alpha-fœtoprotéine. Dans une de ces courtes séries, des métastases occultes de carcinome hépatocellulaire étaient diagnostiquées par la TEP chez 15 % des malades (30 % de ceux dont la tumeur primitive captait le FDG). Si ces chiffres se confirment, la TEP pourrait peut-être avoir une indication dans le bilan pré-transplantation.

Les tumeurs endocrines

Les petites études réalisées pour évaluer l'efficacité de la TEP dans le bilan d'extension des tumeurs endocrines ont donné des résultats décevants et prévisibles. La TEP a été comparée à la scanographie et à la scintigraphie à l'octréotide chez 16 malades. Le FDG était fixé par les tumeurs cliniquement agressives (8/8) avec une bonne détection des métastases ganglionnaires et hépatiques (5/6). En revanche, la fixation de FDG était faible pour les tumeurs endocrines de croissance lente (1/7). La sensibilité de la scintigraphie à l'octréotide était globalement meilleure (14/16), sauf dans 2 cas de tumeurs agressives. Des résultats semblables ont été rapportés par une autre équipe [42]. La TEP pourrait avoir une place dans le bilan des tumeurs endocrines qui ne fixent pas l'octréotide, son intérêt en terme pronostique mériterait d'être évalué.

Les lymphomes

La TEP s'est révélée très supérieure à la scintigraphie au gallium dans le bilan d'extension des lymphomes ganglionnaires

et de certaines localisations viscérales [43, 44]. En revanche la TEP a manqué de sensibilité pour la détection des lymphomes B de bas grade du MALT, notamment ceux de l'estomac : aucun n'a été vu chez les 10 malades évalués [45]. La sensibilité est très bonne, comme pour les lymphomes non digestifs, en ce qui concerne les lymphomes de haut grade de l'estomac [46].

La TEP pour évaluer la réponse précoce à la thérapeutique

La capacité de la TEP dans l'appréciation de la réponse à un traitement néoadjuvant dans la situation du traitement du cancer de l'œsophage a été évoquée plus haut. Il a bien été dit que la TEP ne pouvait apporter l'information qui serait la plus pertinente sur un plan clinique, à savoir la possibilité de déterminer de manière fiable si il y a ou non une réponse complète. Ces résultats décevants ne doivent pas occulter le fait que dans certaines situations, la TEP pourrait prédire la réponse une à deux semaines après le début du traitement et permettre ainsi une modification rapide de la stratégie thérapeutique.

L'imatinib s'est révélé récemment être un traitement d'efficacité spectaculaire dans les tumeurs stromales du tube digestif (GIST). Dans l'étude de phase I publiée, la réponse au traitement était précocement évaluée par une TEP réalisée à J8 et à J29, 14 des 17 malades avaient une fixation suffisante pour que l'analyse de la réponse soit possible. En classant correctement 78 % des malades en progressifs ou répondeurs dès J8 (3 progressions et 8 réponses complètes), la TEP s'est révélée être un moyen efficace d'évaluation précoce [47].

Moins spectaculaires et surtout potentiellement moins utiles en pratique clinique quotidienne sont les résultats des évaluations de radiochimiothérapie des cancers du rectum par mesure du SUV. Dans une étude portant sur 15 malades, la comparaison TEP/TDM dans l'évaluation de l'effet du traitement préopératoire a conclu en faveur de la TEP : réponse tumorale (confirmée par chirurgie ultérieure) : 100 % pour la TEP vs 78 % pour la TDM, estimation du degré de réponse (volumétrie) correcte : 60 % pour la TEP vs 22 % pour la scanographie. Dans le cancer du pancréas métastatique, il a été montré qu'une diminution du SUV à un mois après le début de la chimiothérapie était corrélée à une meilleure survie dans une petite étude portant sur seulement 11 malades [48].

Le protocole idéal de détermination de la réponse à la thérapeutique par la TEP n'est pas encore clairement défini mais l'Organisation Européenne de Recherche pour le Traitement du Cancer (EORTC) a publié des recommandations qui pourraient servir de base à une standardisation future [49].

L'imagerie *in vivo* de l'action des molécules de chimiothérapie : vers d'autres applications de la TEP

Il a été possible de coupler du ^{18}F au 5-fluorouracile et d'évaluer ainsi la fixation de la chimiothérapie chez 14 malades, la fixation plus importante observée chez 6 malades était corrélée à l'effet thérapeutique [50]. Plus intéressant encore est la possibilité qui se dessine d'évaluer l'apoptose, l'hypoxie tissulaire, ou l'expression de certains récepteurs. Des ligands marqués au ^{18}F d'analogues de la tyrosine ou de la thymidine existent déjà et ils pourraient rapidement permettre une meilleure compréhension du phénotype tumoral.

Conclusion

La TEP a déjà des indications indiscutables dans le domaine de la cancérologie digestive dont la recherche d'un foyer sécrétant l'antigène carcino-embryonnaire chez un malade ayant eu un cancer colorectal et après échec de l'imagerie conventionnelle. Il reste à positionner ce nouvel examen original par son caractère d'imagerie fonctionnelle dans l'arsenal diagnostique et de bilan dont nous disposons. Les cliniciens doivent prendre une part active à l'évaluation de cette nouvelle technique.

Par ailleurs le potentiel de cet examen en termes de compréhension des mécanismes métaboliques, d'action des chimiothérapies et de détermination précoce de la réponse, semble très important.

REMERCIEMENTS - Les auteurs remercient le service hospitalier Frédéric Joliot et le Pr A. Sirota pour l'iconographie.

RÉFÉRENCES

1. Landoni C, Gianolli L, Lucignani G, Magnani P, Savi A, Travaini L, et al. Comparison of dual-head coincidence PET versus ring PET in tumor malades. *J Nucl Med* 1999;40:1617-22.
2. Hustinx R, Paulus P, Daenen F, Detroz B, Honore P, Jacquet N, et al. Intérêt clinique de la tomographie à émission de positons dans la détection et le bilan d'extension des récidives des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:323-9.
3. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med* 2000;41:1177-89.
4. Desch CE, Benson AB, III, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312.
5. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in malades with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998;227:319-23.
6. Maldonado A, Sancho F, Cerdan J. FDG-PET in the detection of recurrence in colorectal cancer based on rising CEA level. Experience in 72 malades. *Clin Positron Imaging* 2000;3:170-4.
7. Valk PE, Abella-Columna E, Haseman MK, Pounds TR, Tesar RD, Myers RW, et al. Whole-body PET imaging with [^{18}F]fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Arch Surg* 1999;134:503-11.
8. Ito K, Kato T, Ohta T, Tadokoro M, Yamada T, Ikeda M, et al. Fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in recurrent rectal cancer : relation to tumour size and cellularity. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1372-7.
9. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, Dupont P, Bormans G, De Vadder N, et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:894-901.
10. Schlag P, Lehner B, Strauss LG, Georgi P, Herfarth C. Scar or recurrent rectal cancer. Positron emission tomography is more helpful for diagnosis than immunoscintigraphy. *Arch Surg* 1989;124:197-200.
11. Libutti SK, Alexander HR, Jr., Choyke P, Bartlett DL, Bacharach SL, Whatley M, et al. A prospective study of 2-[^{18}F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001;8:779-86.

12. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg* 1996;131:703-7.
13. Taiëb J, Lumbruso J, Aupérin A, Elias D, Boige V, Maszelin P, et al. TEP au 18-FDG : intérêt dans la prise en charge des récidives de cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24 : A181.
14. Beets G, Penninckx F, Schiepers C, Filez L, Mortelmans L, Kerremans R, et al. Clinical value of whole-body positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1994;81:1666-70.
15. Vitola JV, Delbeke D, Meranze SG, Mazer MJ, Pinson CW. Positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose to evaluate the results of hepatic chemoembolization. *Cancer* 1996;78:2216-22.
16. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;178:282-7.
17. Kalf J, Hicks RJ, MacManus MP, Binns DS, McKenzie AF, Ware RE, et al. Clinical impact of (18)F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer : a prospective study. *J Clin Oncol* 2001;19:111-8.
18. Luketich JD, Schauer PR, Meltzer CC, Landreneau RJ, Urso GK, Townsend DW, et al. Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 1997;64:765-9.
19. Block MI, Patterson GA, Sundaresan RS, Bailey MS, Flanagan FL, Dehdashti F, et al. Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1997;64:770-6.
20. Rankin SC, Taylor H, Cook GJ, Mason R. Computed tomography and positron emission tomography in the pre-operative staging of oesophageal carcinoma. *Clin Radiol* 1998;53:659-65.
21. Kim K, Park SJ, Kim BT, Lee KS, Shim YM. Evaluation of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the esophagus with positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2001;71:290-4.
22. Lerut T, Flamen P, Ectors N, Van Cutsem E, Peeters M, Hiele M, et al. Histopathologic validation of lymph node staging with FDG-PET scan in cancer of the esophagus and gastroesophageal junction : A prospective study based on primary surgery with extensive lymphadenectomy. *Ann Surg* 2000;232:743-52.
23. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H, et al. Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma. *Cancer* 2002;94:921-8.
24. Siemsen M, Etgved A, Jensen F, Stentoft P, Bo Svendsen L. PET in operative evaluation of esophageal and cardia cancer. *Gut* 2000; 47(suppl III) : 100.
25. Kobori O, Kirihara Y, Kosaka N, Hara T. Positron emission tomography of esophageal carcinoma using (11)C- choline and (18)F-fluorodeoxyglucose : a novel method of preoperative lymph node staging. *Cancer* 1999;86:1638-48.
26. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, Cambier JP, Maes A, De Wever W, et al. The utility of positron emission tomography for the diagnosis and staging of recurrent esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:1085-92.
27. Brucher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma : response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg* 2001;233:300-9.
28. Flamen P, Van Cutsem E, Lerut A, Cambier JP, Haustermans K, Bormans G, et al. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2002;13:361-8.
29. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, Hogerle S, Boos S, Einert A, et al. Evaluation of positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D- glucose for the differentiation of chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Br J Surg* 1999;86:194-9.
30. Kasperk RK, Riesener KP, Wilms K, Schumpelick V. Limited value of positron emission tomography in treatment of pancreatic cancer : surgeon's view. *World J Surg* 2001;25:1134-9.
31. Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Glasbrenner B, Glatting G, Brambs HJ, et al. Values and limitations of 18F-fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography with preoperative evaluation of patients with pancreatic masses. *Pancreas* 2000;20:109-16.
32. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, Leach SD. EUS, PET, and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2000;52:367-71.
33. Sandler A, Avril N, Helmberger H, Stollfuss J, Weber W, Bengel F, et al. Preoperative evaluation of pancreatic masses with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose : diagnostic limitations. *World J Surg* 2000;24:1121-9.
34. Frohlich A, Diederichs CG, Staib L, Vogel J, Beger HG, Reske SN. Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:250-5.
35. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Kogire M, Imamura M, et al. Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumours. *Clin Radiol* 1999;54:248-52.
36. Franke C, Klapdor R, Meyerhoff K, Schauman M. 18-FDG positron emission tomography of the pancreas : diagnostic benefit in the follow-up of pancreatic carcinoma. *Anticancer Res* 1999;19:2437-42.
37. Keiding S, Hansen SB, Rasmussen HH, Gee A, Kruse A, Roelsgaard K, et al. Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology* 1998;28: 700-6.
38. Chalasani N, Said A, Ness R, Hoen H, Lumeng L. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis in the United States : results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 1999;94: 2224-9.
39. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, Lowe VJ, Wolverson MK, Solomon H, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000;32:792-7.
40. Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, Chapman WC, Wright JK, Jr., Pinson CW. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography. *Arch Surg* 1998;133:510-5.
41. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, Baum RP, Herrmann G, Jacobi V, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3314-9.
42. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G. Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25:79-83.
43. Kostakoglu L, Goldsmith SJ. Positron emission tomography in lymphoma : comparison with computed tomography and Gallium-67 single photon emission computed tomography. *Clin Lymphoma* 2000;1:67-74.
44. Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, et al. Lymphoma : role of whole-body 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose (FDG) PET in nodal staging. *Radiology* 1997; 203:795-800.
45. Hoffmann M, Kletter K, Diemling M, Becherer A, Pfeffel F, Petkov V, et al. Positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D- glucose (F18-FDG) does not visualize extranodal B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type. *Ann Oncol* 1999;10:1185-9.
46. Rodriguez M, Ahlstrom H, Sundin A. [18F]FDG PET in gastric non hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 1997;36:577-84.
47. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato dP, Dimitrijevic S, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours : a phase I study. *Lancet* 2001;358:1421-3.
48. Maisey NR, Webb A, Flux GD, Padhani A, Cunningham DC, Ott RJ, et al. FDG-PET in the prediction of survival of patients with cancer of the pancreas : a pilot study. *Br J Cancer* 2000;83:287-93.

49. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, 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* 1999;35:1773-82.
50. Moehler M, Dimitrakopoulou-Strauss A, Gutzler F, Raeth U, Strauss LG, Stremmel W. 18F-labeled fluorouracil positron emission tomography and the prognosis of colorectal carcinoma patients with metastases to the liver treated with 5-fluorouracil. *Cancer* 1998;83: 245-53.