

PLACE DE LA TEP-FDG DANS LES CANCERS DIGESTIFS.

**Docteur Roland AMIR : Centre Médical Bonsecours, Service de Médecine Nucléaire
21, rue de Bonsecours – 5500 DINANT**

Les cancers digestifs font partie des cancers les plus fréquents en Europe avec une incidence particulière pour les cancers colorectaux. Leur traitement repose essentiellement sur la chirurgie qui doit être pratiquée à un stade précoce pour offrir la meilleure chance de guérison. La radiothérapie joue un rôle dans le contrôle local des cancers du rectum et de l'œsophage. Les cancers digestifs métastatiques sont, dans l'ensemble, non curables par la chimiothérapie seule, même si un taux de réponse intéressant, régulièrement supérieur à 40% est actuellement obtenu dans les cancers colorectaux, avec une amélioration significative de la durée et de la qualité de la survie.

- **Cancers colorectaux.**

En dépit de progrès techniques appréciables accomplis durant ces quinze dernières années, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique, ces cancers continuent de présenter un problème majeur de santé publique, puisque le pronostic global ne s'est pas beaucoup modifié durant cette période.

Le dépistage s'adresse, à l'heure actuelle, essentiellement à des populations à haut risque et pourrait s'étendre, dans le cadre de campagnes de dépistage pour la population générale de plus de 45 ans.

L'amélioration du pronostic ne peut se faire que par un diagnostic plus précoce des lésions ou, mieux, par un dépistage organisé et par un traitement bien conduit.

Le diagnostic repose sur la coloscopie avec biopsie ^(1,2).

Le bilan préopératoire comporte une radiographie thoracique et une échographie abdominale, voire une tomодensitométrie si le patient est obèse ⁽³⁾.

La guérison ne peut passer que par une exérèse de la tumeur passant au large, au mieux au niveau du tube digestif et emportant le territoire de drainage lymphatique.

Dans ces conditions, peu d'études se sont intéressées au bilan initial par imagerie TEP-FDG.

Néanmoins, dans l'étude de Abdel-Nabi et al. ⁽⁴⁾ cet examen est capable de dépister 100% des tumeurs intraluminales (37/37) y compris deux carcinomes in situ.

Par contre, la détection des métastases ganglionnaires par TEP-FDG n'est pas meilleure que celle fournie par la TDM (sensibilité superposable de 29%). En revanche, la sensibilité (88%) et la spécificité (100%) de la TEP-FDG sont plus élevées que celles de la TDM (sensibilité 38%, spécificité 97%), pour la détection des métastases hépatiques.

Il n'y a actuellement pas d'argument pour recommander la TEP-FDG dans le bilan initial des cancers colorectaux mais des évolutions restent à prévoir.

En effet, dans une enquête rétrospective, Meta et al. ⁽⁵⁾ rapportent que la TEP-FDG a modifié la détermination du stade initial chez 25 patients sur 60, avec une aggravation du stade initial (upstaging) chez 20 patients et une diminution (down staging) chez cinq d'entre eux.

Après un traitement chirurgical supposé curatif, le taux de récurrence des cancers colorectaux est élevé, pouvant atteindre 20 à 45% en fonction de l'extension initiale.

Les résultats de la TEP-FDG ont modulé la décision thérapeutique chez 37 patients, mais l'impact sur l'efficacité n'a pas été évalué. L'utilisation de la TEP-FDG pourrait être discutée

lorsque la concentration sérique de l'ACE (antigène carcinoembryonnaire) est élevée en préopératoire et que la TDM est normale. Cette situation s'accompagne d'un risque élevé de métastases.

Après un traitement chirurgical supposé curatif le taux de récurrence des cancers colorectaux est élevé, pouvant atteindre 20 à 45 % en fonction de l'extension initiale ⁽⁶⁾. En cas de récurrence isolée, un traitement chirurgical est habituellement réalisé car il peut entraîner une amélioration de la survie, si cette résection est complète ^(7,8). Cependant, une nouvelle récurrence survient pour environ 35 à 40% des patients témoignant de la présence de tissu tumoral non identifié au moment du traitement de la récurrence initiale ^(8,9).

Par ailleurs, il a été montré que les récurrences asymptomatiques détectées par une surveillance systématique étaient plus fréquemment résécables ⁽¹⁰⁾.

L'imagerie TEP-FDG a prouvé son efficacité dans la détection précoce des récurrences, y compris celles non visualisées sur les examens morphologiques conventionnels ^(11,12).

Elle permet de détecter, dans cette indication, un foyer de récurrence avec une sensibilité de 87 à 100 % ^(13,14) et entraîne une modification thérapeutique dans 15 à 56% des cas ^(12,13). Par ailleurs, la TEP permet de détecter une récurrence à un stade précoce devant une élévation isolée des marqueurs tumoraux avec une sensibilité de 67 à 100% ^(11,12) entraînant une modification thérapeutique pour 30 à 68 % des patients ^(15,16).

En cas de suspicion scanographique de récurrence pelvienne d'un cancer du rectum déjà opéré et irradié, la TEP-FDG peut permettre de différencier une cicatrice d'une évolution néoplasique avec une prédiction de 100% chez 37 patients ⁽¹⁷⁾. Dans l'étude de Schlag et al. ⁽¹⁸⁾ la TEP-FDG est supérieure à l'IRM pelvienne qui ne détecte que 16 récurrences sur 25. La superposition des images de TEP-FDG et d'IRM permet une localisation très précise de la récurrence.

Le bilan préopératoire des métastases hépatiques des cancers colorectaux doit être précis pour éviter des interventions inutiles. Quarante pourcents des métastases hépatiques et 30% des localisations extra-hépatiques considérées comme résécables sur les données de la TDM ne peuvent finalement pas bénéficier d'une résection curative lors de l'intervention ⁽¹¹⁾. La quantité d'interventions inutiles diminue à 17% après la TEP-FDG qui permet de modifier le traitement prévu dans 32% des cas ⁽¹⁹⁾.

Une information similaire est fournie par Flamen et al. ⁽²⁰⁾ qui dénombrent 10% de discordances entre la TEP-FDG et la TDM en analysant 402 régions chez 103 patients suspects de récurrences de cancer. La valeur diagnostique additionnelle de la TEP-FDG par rapport à la TDM permet de dépister des lésions néoplasiques supplémentaires ou d'écarter une récurrence chez 13 patients sur 60.

La même équipe a étudié 91 patients porteurs de métastases hépatiques potentiellement opérables. La sensibilité était de 99%.

L'imagerie TEP-FDG a prouvé son efficacité dans la détection précoce des récurrences, y compris celles non visualisées sur les examens morphologiques conventionnels.

Une information diagnostique supplémentaire par rapport à la TDM est fournie dans 11% des cas (détection supplémentaire de localisations intra- ou extra-abdominales). Un faux positif de la TEP-FDG a été retenu dans 6% des cas ⁽²¹⁾. Des interventions inutiles sont évitées dans 15 cas sur 36 dans l'étude de Beets et al. ⁽²²⁾, dans 11 cas sur 34 dans celle de Lai et al. ⁽²³⁾.

Sur 43 patients candidats à une hépatectomie pour le traitement de métastases, la TEP-FDG permet de détecter une localisation cancéreuse supplémentaire chez dix; pour six patients, l'indication chirurgicale est abandonnée; pour quatre autres, elle est modifiée.

Pour Ruers et al. ⁽²⁴⁾ la TEP-FDG doit être intégrée dans le bilan préopératoire des métastases hépatiques de cancers colorectaux. La sensibilité de la TEP-FDG est mise en défaut si le

diamètre des foyers de récurrence est inférieur à 10 mm, si les tumeurs sont nécrosées avec une couronne de cellules néoplasiques vivaces ou si la cellularité est faible avec un stroma abondant⁽¹⁷⁾.

La sensibilité de la TEP-FDG est moins bonne (58%) pour les cancers mucineux que pour les cancers histologiques autres (92%) du fait de l'hypocellularité relative des premiers^(14,25). Les carcinomatoses péritonéales ne sont détectables que dans environ 25% des cas du fait de la taille des nodules souvent inférieure à 10 mm.

- **Cancer de l'œsophage.**

Le diagnostic et le bilan d'extension du cancer de l'œsophage reposent actuellement sur l'endoscopie, l'écho-endoscopie et la TDM.

Le statut ganglionnaire influe sur le choix du traitement fondé sur la chirurgie (stade I et II) ou sur la radio-chimiothérapie (stade III). Un stade IV (métastases ganglionnaires à distance et/ou métastases viscérales) exclut en principe une chirurgie radicale et oriente vers une approche purement palliative.

Le cancer de l'œsophage garde un pronostic plutôt défavorable et son bilan d'extension reste difficile à établir. Après oesophagectomie, la survie médiane est de 18 à 20 mois avec un taux de survie à 5 ans d'environ 10%. Les techniques radiologiques conventionnelles sous-estiment souvent l'extension de la maladie avec des échecs en cas de métastases locorégionales et à distance. L'écho-endoscopie définit le degré de pénétration en profondeur de la tumeur mais ne permet pas de réaliser le bilan ganglionnaire.

Le tableau ci-dessous résume les résultats de six études qui montrent d'une part que la tumeur primitive est le plus souvent visualisée et d'autre part, que la sensibilité de détection des métastases à distance est tout à fait appréciable. Elle permet ainsi d'identifier les patients pour lesquels la chirurgie ne serait pas curative²⁶⁻³⁰. La TEP-FDG a également montré son intérêt pour la détection des métastases à distance dans le suivi de patients opérés⁽³¹⁾. La performance de détection de l'extension ganglionnaire locorégionale est sensiblement moindre.

TEP et bilan d'extension du cancer oesophagien.

Auteurs	(Réf)	Tumeur primitive	Métastases A distance	Ganglions locorégionaux
Kole AC	(28)	25/26	8/9	12/13
Block MI	(30)	56/58	17/17	11/21
Luketich JD	(26)	34/35	9/10	9/21
Baretto A	(31)	24/25	5/-	8/14
Flanagan FL	(29)	36/36	6/7	22/29
Rankin SC	(27)	23/25	8/-	4/17

En résumé, la TEP-FDG semble un examen performant pour réaliser le staging préopératoire, étape du diagnostic qui influe sur le choix du traitement locorégional fondé sur la chirurgie ou sur la radio-chimiothérapie. Un examen TEP-FDG montrant des adénopathies à distance ou des métastases permet ainsi d'éviter une chirurgie inutile.

Les performances de la TEP-FDG semblent supérieures à celles de la TDM, de l'IRM et de l'écho-endoscopie pour la détection des métastases hépatiques.

La sensibilité de la TEP-FDG est moins bonne pour les cancers histologiques autres du fait de l'hypocellularité relative des premiers.

- **Cancer du pancréas.**

La pancréatite chronique est une atteinte inflammatoire qui peut conduire à la destruction du pancréas exocrine et/ou de la perte fonctionnelle du pancréas endocrine ⁽³²⁻³⁵⁾. Bien que les facteurs étiopathogéniques tel que hérédité, des désordres métaboliques divers peuvent jouer un rôle, l'abus d'alcool est considéré comme le facteur prédictif majeur dans la plupart des cas ⁽³⁶⁾. Les patients avec pancréatite chronique sont à risque de développer un cancer du pancréas et le risque est spécialement haut chez les patients où coexiste une forme héréditaire de pancréatite ^(37,38).

Les techniques radiologiques courantes, telle la TDM sont souvent en défaut pour différencier les deux entités. La présence d'une masse pancréatique est décelée, mais le diagnostic différentiel est plus difficile. La prise en compte du contexte clinique, la mesure du CA 19.9 ou des anticorps anti-p53 tissulaires, ne suffit souvent pas car ces tests ne sont ni hautement sensibles ni très spécifiques ⁽³⁹⁻⁴³⁾. La mesure de l'antigène tissulaire polypeptide spécifique (TPS) sérique est prometteuse, mais des études complémentaires sont nécessaires pour le valider. En imagerie pancréatique, la glycémie doit être normale pour que la captation tumorale du FDG soit détectable avec une bonne sensibilité ⁽⁴⁴⁾. La sensibilité de la TEP-FDG, en cas de cancer du pancréas, chute de 83 à 69% en présence d'un diabète non équilibré. La sensibilité est de l'ordre de 90% pour les adénocarcinomes du pancréas.

Les lésions bénignes qui correspondent le plus souvent à des foyers de pancréatite chronique, ne fixent pas le FDG sauf exception ⁽⁴⁵⁾.

Les conditions pour une bonne sensibilité et spécificité de la TEP-FDG sont que la glycémie à jeun soit normale et qu'il n'y ait pas de syndrome inflammatoire biologique, ce qui fait chuter la performance à 71% ⁽⁴⁶⁾. La sensibilité de la TEP-FDG est limitée pour la détection des métastases ganglionnaires (49%) et péritonéales (25%), elle est meilleure pour la détection des métastases hépatiques (70%) reconnaissant surtout les métastases de taille supérieure à 10 mm. Les métastases hépatiques des cancers du pancréas sont fréquentes et ne sont pas toujours détectées par TDM. La TEP-FDG est utile quand l'échographie ou la TDM ne permettent pas de trancher entre métastase et kyste ou tumeur bénigne.

- **Tumeur du foie.**

L'imagerie radiologique conventionnelle, en dépit de performances variables, en fonction du type de tumeur en cause, est utilisée en première intention dans le diagnostic et la prise en charge des tumeurs hépatiques. La détection est plus difficile en cas de présence de cirrhose et la difficulté diagnostique classique est de différencier les lésions bénignes des tumeurs malignes tant au niveau du foie sain qu'au niveau du foie cirrhotique où il n'est pas toujours aisé de différencier le carcinome hépatocellulaire (complication souvent secondaire d'un processus cirrhotique) des nodules de régénération. Pour autant que les lésions soient supracentimétriques, que l'on utilise un système hybride TEP-CT, la TEP-FDG reste indiquée dans le diagnostic différentiel des métastases hépatiques, cholangiocarcinomes et tumeurs bénignes dans le cas d'une localisation hépatique isolée.

Les tumeurs neuroendocrines peu différenciées sont agressives et ne relèvent généralement pas d'un traitement chirurgical.

La sensibilité reste néanmoins insuffisante pour le diagnostic de carcinome hépatocellulaire. La sensibilité est globalement meilleure pour l'évaluation des cholangiocarcinomes. En revanche, elle reste assez médiocre pour le diagnostic des adénopathies et des métastases.

- **Cancer de l'estomac.**

La faible sensibilité de l'examen TEP ne permet pas d'envisager son utilisation pour la surveillance des rechutes des patients opérés pour un cancer de l'estomac mais les informations complémentaires apportées par l'imagerie TEP semblent avoir une valeur pronostique en cas de récurrence.

Les performances de la TEP-FDG semblent supérieures à celles du scanner, de l'IRM et de l'écho-endoscopie pour la détection des métastases hépatiques.

L'impact de la TEP-FDG sur la prise en charge thérapeutique reste à déterminer par des études prospectives.

- **Tumeurs neuroendocrines.**

Les tumeurs neuroendocrines du tractus gastro-intestinal et du pancréas sont dans la majorité des cas, originaires de l'estomac et de l'intestin grêle ⁽⁴⁷⁾.

Elles se caractérisent par un large spectre clinique et par une croissance variable. Ces tumeurs sont habituellement résistantes aux traitements chimiothérapeutiques conventionnels et aux radiations ⁽⁴⁸⁾. Le traitement des tumeurs neuroendocrines différenciées est essentiellement basé sur la chirurgie qui permet des survies prolongées. Les localisations secondaires hépatiques sont habituellement présentes dans près de 50% des cas, dès le diagnostic.

L'efficacité de la chirurgie est conditionnée par une localisation préopératoire précise des lésions. Ce diagnostic repose actuellement, le plus souvent, sur la TDM et la scintigraphie au pentétréotide. Les tumeurs neuroendocrines peu différenciées sont agressives et ne relèvent généralement pas d'un traitement chirurgical ; leur prise en charge repose sur la chimiothérapie qui peut entraîner des réponses temporaires ; un bilan topographique précis n'est pas nécessaire.

Les premiers travaux préliminaires semblent montrer une bonne fixation du FDG par les tumeurs cliniquement agressives avec une détection satisfaisante des métastases ganglionnaires et hépatiques ⁽⁴⁹⁾.

Par contre, la sensibilité semble plutôt médiocre pour les tumeurs neuroendocrines à croissance lente, d'où l'intérêt limité de l'imagerie TEP-FDG qui ne peut être raisonnablement proposée, à défaut d'une autre technique, que si la scintigraphie au pentétréotide est normale.

Bibliographie

1. Adenis A et al. In: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, éd. Recommandations pour la pratique clinique en cancérologie. 2^e éd. Paris 1998. John Libbey Eurotext. Standards, Options & Recommandations.
2. Bécouarn Y et al. In: Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, éd. Cancers digestifs II. John Libbey Eurotext Paris 1998. pp. 79-229.
3. Seitz JF, et al. Bull. Cancer 1998; 85 : 293-4.
4. Abdel-Nabi H, et al. Radiology 1998; 206 : 755-60.
5. Meta J, et al. J Nuclear Med 2001; 42 : 586-90.
6. Orband DI, et al. Dis Colon Rectum 1997; 40 : 15-24.

7. Hida J, et al. Dis Colon Rectum 1996; 39 : 74-79.
8. Steele G, et al. J Clin Oncol 1991; 9 (7) : 1105-1112.
9. Fong Y, et al. J Clin Oncol 1997; 15 : 938-946.
10. Goldberg R, et al. Ann Intern Med 1998; 129 : 27-35.
11. Valk PE, et al. Ann Surg 1999; 134 : 503-511.
12. Kalff V, et al. J Nucl Med 2002; 43 : 492-499.
13. Ruhlmann J, et al. Dis Colon Rectum 1997; 40 : 1195-1204.
14. Whiteford MH, et al. Dis Colon Rectum 2000; 53 : 759-770.
15. Flanagan FL, et al. Eur J Cancer 2001; 37 : 862-869.
16. Zervos EE, et al. Surgery 2001; 130 : 636-644.
17. Ito K, et al. Eur J Nuclear Med 1996; 23 : 1372-1377.
18. Schlag P, et al. Arch Surg 1989; 124 : 197-200.
19. Huebner RH, et al. J Nuclear Med 2000; 41 : 1177-1189.
20. Flamen P, et al. J Clin Oncol 1999; 17 : 894-901.
21. Topal B, et al. Eur J Surg Oncol 2001; 27 : 175-179.
22. Beets G, et al. Br J Surg 1994; 81 : 1666-1670.
23. Lai DT, et al. Arch Surg 1996; 131 : 703-707.
24. Ruers TJ, et al. J Clin Oncol 2002; 20 : 388-395.
25. Berger KL, et al. Am J Roentgenol 2000; 174 : 1005-1008.
26. Luketich JD, et al. Ann Thorac Surg 1997; 64 : 765-769.
27. Rankin SC, et al. Clin Radiology 1998; 53 : 659-665.
28. Kole SC, et al. Brit J Cancer 1998; 78 : 521-527.
29. Flanagan FL, et al. AJR 1997; 168 : 417-424.
30. Block MI, et al. Ann Thorac 1997; 64 : 770-777.
31. Baretto A, et al. Med Nucl 1998.
32. Witt H, et al. Nat Genet 2000; 25 (2) : 213-216.
33. Witt H, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34(2) : 125-136.
34. Drenth JPH, et al. Gut 2002; 50(5) : 687-692.
35. Jansen JBMJ et al. Scand J Gastroenterol 2002; 37 : 91-94.
36. Steer ML et al. N Engl J Med 1995; 332(22) : 1482-1490.
37. Lowenfels AB et al. J Nat Cancer Inst 1997, 89(6) : 442-446.
38. Howes N, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(3) : 252-261.
39. Uehara H, et al. Am J Gastroenterol 1996; 91(8) : 1616-1621.
40. Nakamura Y, et al. Pancreas 1999; 18(2) : 133-140.
41. Boadas J, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13(10) : 1153-1159.
42. Gansauge S, et al. Int J Panreatol 1996; 19(3) : 171-178.
43. Malesci A, et al. Gastroenterology 1987; 92(1) : 60-67.
44. Diederichs CG, et al. J Nuclear Med 1998; 39 : 1030-1033.
45. Shreve PD, et al. Radiographics 1999; 19 : 61-77.
46. Diederichs CG et al. Pancreas 2000; 20 : 109-116.
47. Miettinen M, et al. Hum Pathol 1999; 30 : 1213-1220.
48. Plaat BE, et al. J Clin Oncol 2000; 18 : 3211-3220.
49. Pasquali C, et al. World J Surg 1998; 22 : 588-592.

In: L'Agenda Gastro., 2006 juin / août n°14, pp.10-13