

Intérêt de la tomographie à émission de positrons dans l'évaluation des tumeurs gastro-intestinales

P. RIGO, J.L. ALBERINI, R. HUSTINX, P. PAULUS, A. BARETTO, F. DAENEN

Service de Médecine Nucléaire, CHU Liège (Belgique)

Positron emission tomography for the evaluation of gastrointestinal tumors

RÉSUMÉ

La TEP au ^{18}F FDG présente de nombreuses indications dans l'évaluation des tumeurs digestives. Son rôle principal concerne le bilan d'extension des récidives tumorales démontrées ou suspectées mais des indications plus ponctuelles concernent également le diagnostic différentiel des masses pancréatiques et le bilan initial du cancer de l'œsophage. Le principal avantage de la TEP résulte de la nature métabolique du signal, indépendant et complémentaire des modifications anatomiques visibles en imagerie classique. Un autre avantage est lié à l'examen du corps entier aujourd'hui pratiqué systématiquement. La TEP trouve dès lors sa place en première ligne dans ses différentes indications.

SUMMARY

PET with ^{18}F -FDG has numerous indications in the evaluation of patients with gastrointestinal carcinoma. Its principal indications are the staging of suspected or demonstrated recurrent disease and to assess the operability of lesions. Validated indications also concern the differential diagnosis of pancreatic masses and the initial staging of oesophageal cancer.

The metabolic signal of PET constitutes its main advantage. It is independent but complementary to the anatomical changes assessed by structural imaging. Another advantage is related to imaging of the whole-body which is now routinely performed. PET can thus be a one step examination in the staging of digestive cancers and is best used early in the staging process.

L'importance des techniques d'imagerie et de l'endoscopie dans l'évaluation des affections gastro-entérologiques va croissant. Parmi celles-ci, la tomographie à émission de positons (TEP) peut apporter une importante contribution dans les pathologies néoplasiques.

Cet article revoit brièvement les rôles démontrés ou potentiels de la TEP dans l'évaluation de diverses tumeurs de l'œsophage, de l'intestin, du pancréas, du foie et des voies biliaires.

BASES PHYSIOLOGIQUES DE L'IMAGERIE TEP

On sait depuis Warburg [1] que la transformation maligne s'accompagne de modifications métaboliques, en particulier d'une augmentation du métabolisme du glucose. Celle-ci s'accompagne d'une augmentation de l'expression des gènes responsables de la synthèse des transporteurs du glucose, d'une augmentation des mRNA associés et des transporteurs eux-mêmes, en particulier GLUT I. La production de l'isoforme II

de l'hexokinase est favorisée et la régulation de la glycolyse modifiée vers une augmentation globale de celle-ci. D'autres systèmes métaboliques sont altérés pour faire face à l'accélération de la croissance et à la prolifération cellulaire, en particulier la synthèse protéique et la synthèse des acides nucléiques.

Divers traceurs ont été développés pour mettre en évidence ces altérations métaboliques, en particulier le ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG), traceur métabolique glucidique ; l'ammoniaque ($^{13}\text{NH}_3^+$), traceur de perfusion ; l'oxygène-15 ; la ^{11}C -méthionine, traceur de la synthèse protéique et de la captation des acides aminés ; la thymidine (^3H ou ^{11}C), traceur de la synthèse des acides nucléiques. Parmi ces traceurs, le FDG a été le plus utilisé. Il s'agit d'un analogue du glucose marqué au fluor-18. Le FDG est un substrat compétitif des transporteurs du glucose et de l'hexokinase. Il pénètre donc dans la cellule où il est phosphorylé. Cependant, il n'est pas un substrat de la glucose-6-phospho-isomérase. Dès lors, le FDG-6P reste bloqué dans la cellule. Les enzymes catalysant la réaction de déphosphorylation sont peu abondants (sauf dans le foie) et ne permettent pas la transformation inverse en FDG.

Tirés à part : P^r P. RIGO, Service de Médecine Nucléaire, CHU Sart Tilman, B.35, 4000 Liège 1 (Belgique). Tél.: 32 4 366 72 00. Fax: 32 4 366 82 57. Email: prigo@chu.ulg.ac.be.

Mots-clés: ^{18}F FDG, imagerie métabolique, TEP corps entier.

Key-words: ^{18}F FDG, metabolic imaging, whole-body PET.

Dans les cancers, le FDG apparaît comme un marqueur du nombre de cellules viables ainsi que de la prolifération tumorale dans certains modèles.

TECHNIQUE D'IMAGERIE AU 18-FDG

Les malades doivent observer un jeûne au minimum de 6 heures avant l'injection du FDG pour diminuer la glycémie et favoriser la fixation du FDG dans les tumeurs (une augmentation de la glycémie accroît la fixation compétitive de glucose froid aux dépens du FDG, ainsi que la fixation myocardique du FDG). L'injection est réalisée au repos après d'éventuelles prémédications (un diurétique, comme le furosémide pour accélérer l'élimination urinaire du traceur; un antispasmodique colique musculotrope, telle la mébévérine – Duspatalin®, un myorelaxant comme le diazepam afin d'éliminer d'éventuelles accumulations du traceur au niveau des muscles striés). Environ 200 MBq (6mCi) de FDG sont injectés par voie intraveineuse 60 minutes avant la réalisation de l'examen. Ce délai permet une décroissance de l'activité sanguine et tissulaire normale, une diminution de l'activité hépatique et favorise la concentration tumorale. Le rapport signal sur bruit le plus favorable est généralement obtenu après environ 90 minutes, soit au milieu de l'examen.

Les examens sont réalisés au moyen d'un scanner PENN PET 240H (UGM, Philadelphie, USA) qui permet l'acquisition d'images corps entier. Le champ axial utile est de 128 millimètres et l'examen est réalisé par pas chevauchant de 64 millimètres. Huit à 12 pas sont généralement nécessaires pour couvrir la zone d'intérêt clinique (en général de la base du crâne aux plis inguinaux). Une acquisition de transmission est réalisée en alternance avec les acquisitions d'émission ou après celles-ci au moyen d'une source de césium-137 opérant en mode simple photon. La reconstruction des données utilise un filtre itératif (OS-EM). Les images sont visualisées dans les 3 plans orthogonaux: axial transverse, coronal et sagittal, ainsi qu'en projection tridimensionnelle et en mode cine. La reconstruction des données avec un filtre itératif et une correction d'atténuation améliore considérablement la qualité des images par rapport aux techniques anciennes de rétroprojection filtrée. L'apport de ces améliorations techniques aux résultats cliniques apparaît très probable lorsque l'on compare les résultats des différentes équipes. Il doit cependant encore faire l'objet d'une validation scientifique.

CANCERS COLORECTAUX

Parmi les tumeurs gastrointestinales, l'expérience la plus importante concerne les cancers colorectaux. Ceux-ci représentent environ 15 % des tumeurs malignes des deux sexes. 70 % des cancers primitifs sont opérables mais un tiers des patients récidivera dans les 2 ans.

Les circonstances du diagnostic sont fréquemment non spécifiques: constipation, douleurs abdominales, hémorragies, altération de l'état général, ... ou résultent de complications. L'examen clinique, en dehors du toucher rectal, est peu contributif. Des examens radiologiques (abdomen sans préparation, lavement baryté, radiographie du thorax, échotomographie hépatique et scanner abdominal) et une colonoscopie complètent l'exploration mais le bilan d'extension est principalement réalisé par le chirurgien au moment de la laparotomie.

La TEP a peu de place dans le bilan d'extension initial préopératoire (en l'absence de lésions métastatiques connues). La tumeur peut être mise en évidence ainsi que certaines métastases, notamment hépatiques [2] (Tableau I). Pour la détection de métastase hépatique, sa sensibilité apparaît bonne et sa spécificité équivalente à celle de la tomodesintométrie (TDM). Toutefois la détection de métastases ganglionnaires ne semble pas fiable puisqu'elle n'a été possible que pour 4 envahissements ganglionnaires sur 14. Une explication peut être apportée à ces résultats, si l'on considère que les atteintes ganglionnaires peuvent être proches de la tumeur primitive et non dissociées de celle-ci par la TEP (manque de résolution) ou être fréquemment microscopiques. En cas de tumeur opérée à un stade avancé cependant, la TEP peut jouer un rôle pour évaluer avant l'intervention la résecabilité des lésions métastatiques [3, 4].

TABLEAU I
RÉSULTATS DE LA TEP DANS LE BILAN INITIAL
DES CANCERS COLORECTAUX

Auteurs [réf.]	Falk [4]	Gupta [5]	Abdel-Nabi [2]
n =	16	17	48
TEP			
Sensibilité	87 %	90 %	100 %
Spécificité	67 %	66 %	43 %
TDM			
Sensibilité	47 %	60 %	
Spécificité	100 %	65 %	

La TEP est plus utile pour détecter une récurrence régionale et effectuer un bilan d'extension secondaire en cas de récurrence démontrée ou suspectée. En particulier, au niveau pelvien, la TEP peut différencier une récurrence tumorale d'une fibrose cicatricielle suspecte en imagerie TDM. Diverses séries publiées dans la littérature confirment la bonne sensibilité et spécificité de la TEP par rapport à la TDM, tous sites confondus (Tableau II), mais plus particulièrement pour la détection des récurrences locorégionales (Tableau III) et des métastases hépatiques [4-15] (Tableau IV). Dans notre expérience cependant, des métastases péritonéales étaient manquées par les deux modalités (Tableau V). Alors que sa sensibilité est un peu plus basse que celle du portoscan, sa spécificité est de loin supérieure [9]. Par rapport à l'échographie endorectale, la TEP a l'avantage de réaliser une exploration élargie au corps entier permettant la détection en un seul examen de métastases locorégio-

TABLEAU II
RÉSULTAT DE LA TEP DANS LE BILAN D'EXTENSION
GLOBAL EN CAS DE RÉCIDIVE DE CANCER
COLORECTAL DÉMONTRÉE OU SUSPECTÉE
(PAR PATIENT)

Auteurs [réf.]	n pts	n sites	Sens. (%)	Spéc. (%)
Schiepers [10]	76		94	98
Pounds [12]	33	47	96	87
Daenen [13]	19	29	95	67
Ogunbiyi [3]	58		96	86
Delbeke [9]	52	166	92	92
TOTAL	238		94	87

TABLEAU III
RÉCIDIVE DU CANCER COLORECTAL
BILAN D'EXTENSION PAR TEP ET IC
(PAR SITES)

		Récidive pelvienne locale				
Auteurs n [réf.]		Schiepers 76 [10]	Hustinx 27 [39]	Ogunbiyi 47 [3]	Ito 37 [14]	Keogan 18 [15]
TEP	Sens.	93	90	91	100	92
	Spéc.	97	71	100	100	80
	Exact.	95	85	95	100	89
TDM	Sens.	60	85	52		
	Spéc.	72	0	80		
	Exact.	65	63	70		
MRI	Sens.			64		
	Spéc.			75		
	Exact.			65		

nales, péritonéales, hépatiques, pulmonaires, ganglionnaires ou osseuses. A noter également que l'échographie endorectale surestime souvent le bilan d'extension tumoral en préopératoire [16].

Plusieurs travaux ont évalué l'impact de la TEP sur la prise en charge des patients et ont démontré une contribution significative à la décision thérapeutique avec abstention d'intervention à visée curative dans plus de 40 % des cas [7-10]. Une des premières études publiées sur l'intérêt de la TEP au ¹⁸F-DG dans les récidives colorectales [8] avait montré un impact de la TEP sur la décision thérapeutique chez 7 patients sur 17. La détection de métastases non suspectées pour 17 patients sur 52 [10] conduit également à une modification du traitement chirurgical chez ces patients avec un changement de l'acte opératoire chez 6 patients et l'abstention de toute chirurgie dans 11 cas.

En cas d'élévation isolée des taux d'ACE, plusieurs équipes ont démontré le rôle de la TEP pour localiser la ou les lésions responsables [8, 9, 17]. Dans une étude menée chez 22 patients, la sensibilité et la valeur prédictive négative sont de 100 % et la spécificité de 71 % [17] (15 vrai positifs, 5 vrai négatifs et 2 faux positifs). L'impact clinique de la TEP apparaît

TABLEAU IV
ÉTUDES COMPARATIVES DES BILANS D'EXTENSION
DES RÉCIDIVES DU CANCER COLORECTAL
PAR TEP ET IC (PAR SITES)

		Métastase hépatique				
Auteurs n [réf.]		Schiepers 76 [10]	Delbeke 52 [9]	Hustinx 64 [39]	Vitola 24 [7]	Ogunbiyi 58 [3]
TEP	Sens.	94	91	97	90	95
	Spéc.	100	95	86	100	100
	Exact.	98	92	92	93	98
TDM	Sens.	85	81	72		74
	Spéc.	98	60	75		85
	Exact.	93	78	81		80
Porto TDM	Sens.		97		97	
	Spéc.		5		9	
	Exact.		80		76	

TABLEAU V
RÉCIDIVE DU CANCER COLORECTAL
BILAN D'EXTENSION PAR TEP ET IC (PAR SITE)

		Localisation extrahépatique		
Auteurs [réf.]		Delbeke [9]	Ogunbiyi [3]	Hustinx [39]
n		39	47	33
TEP	Sensibilité	100	100	62
	Spécificité	40		71
	Exactitude	92		64
TDM	Sensibilité	74	57	
	Spécificité	50		
	Exactitude	71		

significatif dans cette étude. Quatre patients sont opérés à visée curative, 11 patients ont une chimiothérapie en raison de lésions extensives. Cinq patients ne sont pas opérés vu l'absence de lésion démontrée. Ces résultats sont confirmés par un suivi de 9 à 24 mois.

Peu d'études se sont intéressées au suivi thérapeutique dans les cancers colorectaux. Haberkorn [18] a évalué des patients en récurrence avant et après radiothérapie. L'étude de la fixation du FDG ne lui a pas permis de prédire de façon satisfaisante l'évolution thérapeutique des patients individuels. Engerhart [19] constatait par contre que la démonstration d'une activité tumorale résiduelle du FDG indique précocement l'existence d'une récurrence. Des études récentes réalisées par une équipe allemande [20, 21] suggèrent la possibilité d'utiliser le ¹⁸F-Fluoro-Uracyl pour sélectionner les patients répondant à la chimiothérapie au 5Fluoro-Uracyl.

CANCERS DU PANCRÉAS

Le pronostic de cancer du pancréas est particulièrement défavorable. Ceci paraît résulter en partie

des difficultés rencontrées dans le diagnostic de ce cancer qui ne se manifeste que par des symptômes non spécifiques et des signes indirects en imagerie structurale.

Divers examens de médecine nucléaire ont été proposés dans le passé pour l'examen du pancréas mais n'ont pas permis de visualiser spécifiquement la présence de tumeur. Plusieurs acides aminés qui s'accumulent dans le pancréas normal (méthionine, ...) ont été testés [22] afin de détecter les lésions tumorales qui ne captent pas ces traceurs, mais cette absence de captation n'est pas spécifique, car elle est également observée en cas de lésions d'autres étiologies [22, 23].

Plusieurs groupes ont étudié le rôle du FDG dans le diagnostic différentiel de l'adénocarcinome pancréatique et de la pancréatite chronique pseudotumorale [23-28] (Tableau VI). Une fixation tumorale élevée, d'intensité modérée ($SUV > 2$), est généralement observée en cas de cancer (sensibilité supérieure à 90 % selon les études). La fixation du FDG dans le pancréas normal est faible. Elle n'est généralement pas augmentée sensiblement dans la pancréatite chronique. Occasionnellement, on observe une fixation diffuse hétérogène, tandis que, plus rarement une fixation focale élevée est responsable d'un diagnostic faussement positif (spécificité variant en 78 % et 90 % selon les études). Ces résultats sont supérieurs à ceux obtenus en TDM [24, 25].

L'importance d'un contrôle de la glycémie, en particulier en cas de diabète, a été soulignée par Bares [27]. Celui-ci rapporte chez des patients insulino-dépendants des résultats faussement négatifs en cas de tumeur de moins de 13 mm de diamètre. On sait que le glucose entre en compétition avec le FDG au niveau des transporteurs. Une hyperglycémie peut de la sorte diminuer la captation tumorale du FDG et la sensibilité diagnostique. Un contrôle adéquat de la glycémie, en particulier en cas de diabète fréquent dans cette population, devrait limiter ces risques de faux négatif.

Le FDG présente également un intérêt pour détecter les métastases ganglionnaires ou hépatiques, particulièrement fréquentes. Une détection des métastases ganglionnaires était réalisée correctement en TEP dans 76 % des cas pour Bares [27]. Dans ce travail, les résultats de la TEP étaient positifs dans les 3 cas de cholangiocarcinomes. Une étude a d'ailleurs montré la possibilité de détecter de petits cholangiocarcinomes chez des patients porteurs de cholangite sclérosante primitive, pathologie prédisposant à ce type de néoplasie [29].

Shreve [30] a attiré l'attention sur la fréquence des faux positifs en cas de pancréatite aiguë sur pancréatite chronique (12 faux positifs sur 42 cas dans sa série). Ces résultats confirment la nécessité d'une sélection attentive des patients soumis à la TEP pour éviter les cas d'inflammation aiguë (abcès ou poussée de pancréatite aiguë).

TABLEAU VI
VALEUR DIAGNOSTIQUE DE LA TEP ET DE L'IC DANS LE CANCER DU PANCRÉAS

Auteurs [réf.]	n		Sensibilité	Spécificité	Exactitude
Stollfuss [24]	73	TEP TDM	95 80	90 74	
Inokuma [25]	46	TEP TDM US Echoendo	94 89 89 97	82 73 45 64	91 85 78 88
Bares [27]	40	TEP TDM US	93 100 75	85 23 33	90
Friess [26]	80	TEP	94	88	
Zimny [28]	106	TEP	85	84	

TABLEAU VII
TEP ET BILAN D'EXTENSION DU CANCER ŒSOPHAGIEN

Auteurs [réf.]	Tumeur primitive	Métastases à distance	Ganglions locorégionaux
Kole AC [33]	25/26	8/9	12/13
Block MI [35]	56/58	17/17	11/21
Luketich JD [31]	34/35	9/10	9/21
Baretto A [30]	24/25	5/-	8/14
Flanagan FL [34]	36/36	6/7	22/29
Rankin SC [32]	25/23	8/-	4/17

CANCERS DE L'ŒSOPHAGE

Le rôle de la TEP dans le bilan d'extension des cancers de l'œsophage a fait l'objet d'études récentes [31-36]. Le cancer de l'œsophage garde en effet un pronostic très 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 %. Le taux de chirurgie à visée curative est estimé à 20 %. Les techniques radiologiques conventionnelles (angioscannographie spirale, échoendoscopie, et échographie) sous-estiment souvent l'extension de la maladie avec des échecs en cas de métastases locorégionales et à distance. L'échoendoscopie définit le degré de pénétration en profondeur de la tumeur mais ne permet pas de réaliser le bilan ganglionnaire. Le bilan d'extension définitif sera donc réalisé au cours de l'intervention chirurgicale.

La tumeur primitive est visualisée dans quasiment tous les cas (Tableau VII). Dans notre expérience, la sensibilité était de 97 % pour une série de 30 patients [31]. La TEP détecte la présence de métastases à distance avec une excellente sensibilité et spécificité et permet d'identifier les patients pour lesquels la chi-

urgie ne serait pas curative [32-36]. La TEP a également montré son intérêt pour la détection des métastases à distance dans le suivi de patients opérés [31]. Par contre, la TEP ne reconnaît qu'environ la moitié des ganglions locorégionaux envahis lors du bilan initial. Dans certains cas, elle a permis de mettre en évidence une récurrence ganglionnaire locorégionale lors du suivi des patients.

Une autre indication potentielle de la TEP est l'évaluation de la réponse à la thérapeutique (chimiothérapie et/ou radiothérapie néoadjuvante) avant chirurgie. Cette modalité est parfois proposée pour faciliter l'exérèse totale de la tumeur. La TEP devrait permettre de mieux sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de cette nouvelle approche.

CANCER HÉPATIQUE PRIMITIF ET MÉTASTASES HÉPATIQUES

Plusieurs auteurs ont rapporté des résultats dans l'étude du carcinome hépatocellulaire. Ces résultats restent décevants. La fixation du FDG dans ces tumeurs est faible et variable et près de la moitié des lésions ne seraient pas visualisées. Il est possible que l'activité proliférative des lésions positives soient plus élevée, mais l'impact diagnostique du FDG n'apparaît pas clairement dans cette indication [37-38].

Il en va autrement dans la mise au point des métastases hépatiques (Tableau IV). Celles-ci peuvent trouver leur origine dans un grand nombre de tumeurs, non seulement digestives mais également

mammaires, pulmonaires, etc. La sensibilité de la TDM dans la recherche des métastases hépatiques est satisfaisante même si certaines lésions isodenses sont parfois manquées, mais régulièrement la TDM ne permet pas de définir la nature des lésions. Les résultats d'Hustinx [39] confirment la meilleure spécificité de la TEP par rapport à la TDM (tandis que le gain par rapport à l'ultrasonographie porte essentiellement sur la sensibilité).

La TEP est dès lors fréquemment indiquée, soit à titre complémentaire, soit comme premier examen dans le cadre du bilan métastatique d'une récurrence suspectée ou démontrée.

EN CONCLUSION

La TEP au 18FDG présente de nombreuses indications dans l'évaluation des tumeurs digestives. Son rôle principal concerne le bilan d'extension des récurrences tumorales démontrées ou suspectées mais des indications plus ponctuelles concernent également le diagnostic différentiel des masses pancréatiques et le bilan initial du cancer de l'œsophage.

Le principal avantage de la TEP résulte de la nature métabolique du signal, indépendant et complémentaire des modifications anatomiques visibles en imagerie classique. Un autre avantage est lié à l'examen du corps entier aujourd'hui pratiqué systématiquement. La TEP trouve dès lors sa place en première ligne dans ses différentes indications.

RÉFÉRENCES

- WARBURG O. — The metabolism of tumors. Smith RR Inc, New York 1931, 129-169.
- ABDEL-NABI H., DOERR R.J. *et al.* — Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathological and CT findings. *Radiology*, 1998, 206, 755-760.
- OGUNBIYI O.A., FLANAGAN F.L., DEHDASHTI F. *et al.* — Detection of recurrent and metastatic colorectal cancer: comparison of positron emission tomography and computed tomography. *Ann. Surg. Oncol.*, 1997, 4, 613-620.
- FALK P.M., GUPTA N.C., THORSON A.G. *et al.* — Positron emission tomography for preoperative staging of colorectal carcinoma. *Dis. Colon. Rectum*, 1994, 37, 153-156.
- GUPTA N., BRADFIELD H. — Role of positron emission tomography scanning in evaluating gastrointestinal neoplasms. *Sem. Nucl. Med.*, 1996, 26, 65-73.
- LARSON S.M., COHEN A.M., CASCADE M.B.A. — Clinical application and economic implications of PET in the assessment of colorectal cancer recurrence: A retrospective study. Abstract from the 1994 ICP Meeting, Institute for clinical PET, Fairfax, Virginia.
- VITOLA J.V., DELBEKE D., SANDLER M.P. *et al.* — Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am. J. Surg.*, 1996, 171, 21-26.
- BEETS G., PENNINGCKX F., SCHIEPERS C. *et al.* — Clinical value of whole-body positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in recurrent colorectal cancer. *Br. J. Surg.*, 1994, 81, 1666-1671.
- DELBEKE D., VITOLA J., SANDLER M.P. — Staging recurrent metastatic colorectal carcinoma with PET. *J. Nucl. Med.*, 1997, 38, 1196-1201.
- SCHIEPERS C., PENNINGCKX F., DE VADDER N. *et al.* — Contribution of PET in the diagnosis of recurrent colorectal cancer: comparison with conventional imaging. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1995, 21, 517-522.
- VALK P., ABELLA-COLUMNIA E., TESAR R.D. *et al.* — Diagnostic accuracy and cost-effectiveness of whole-body PET imaging in recurrent colorectal cancer. *J. Nucl. Med.*, 1996, 37, 132P.
- POUNDS T.R., VALK P.E., HASEMAN M.K. *et al.* — Whole-body PET-FDG imaging in diagnosis of recurrent colorectal cancer. *J. Nucl. Med.*, 1995, 36, 57P.
- DAENEN F., HUSTINX R., PAULUS P. *et al.* — Detection of recurrent colorectal carcinoma with whole-body FDG PET. *J. Nucl. Med.*, 1996, 37, 261P.
- ITO K., KATO T., OHTA T. *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, 1372-1377.
- KEOGAN M.T., LOWE V.J., BAKER M.E. *et al.* — Local recurrence of rectal cancer: evaluation with F-18 fluoro-deoxyglucose PET imaging. *Abdom. Imaging*, 1997, 22, 332-337.
- TEMPERO M., BRAND R., HOLDEMAN K. — New imaging techniques in colorectal cancer. *Sem. Oncol.*, 1995, 22, 448-471.

17. FLANAGAN F.L., DEDASHTI F., OGUNBIYI O.A. *et al.* — Utility of FDG-PET for investigative unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann. Sur.*, 1998, 227, 319-323.
18. HABERKORN U., STRAUSS L., DIMITRAKOPOULOU A. *et al.* — PET studies of fluorodeoxyglucose metabolism in patients with recurrent colorectal tumors receiving radiotherapy. *J. Nucl. Med.*, 1991, 32, 1485-1490.
19. ENGENHART R., KIMMIG B.N., STRAUB L.G. *et al.* — Therapy monitoring of presacral recurrences after high-dose irradiation: value of PET, CT, CEA and pain score. *Strahlenther. Onkol.*, 1992, 168, 203-212.
20. MOEHLER M., DIMITRAKOPOULOU-STAUB A., OUTZLER F. — 18F-labeled fluorouracil positron emission tomography and the prognoses of colorectal carcinoma patients with metastases to the liver treated with 5-fluorouracil. *Cancer*, 1998, 83, 245-253.
21. DIMITRAKOPOULOU-STAUB A., STRAUSS L.G., SCHLAG P. — Fluorine-18-fluorouracil to predict therapy response in liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Nucl. Med.*, 1998, 39, 1197-1202.
22. SYROTA A., DUQUESNOY N., PARAF A., KELLER-SHOHN C. — The role of positron emission tomography in the detection of pancreatic disease. *Radiology*, 1982, 143, 249-253.
23. KIRCHNER P.T., RYAN J., ZALUTSKY M. *et al.* — Positron emission tomography for the evaluation of pancreatic disease. *Semin. Nucl. Med.*, 1980, 10, 374-391.
24. STOLLFUSS J.C., GLATTING G., FRIESS H. *et al.* — 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-glucose PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. *Radiology*, 1995, 195, 339-344.
25. INOKUMA T., TAMAKI N., TORIZUKA T. *et al.* — Evaluation of pancreatic tumors with positron emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose: comparison with CT and US. *Radiology*, 1995, 195, 345-352.
26. FRIESS H., LANGHANS J., EBERT M. *et al.* — Diagnosis of pancreatic cancer by 2 [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. *Gut*, 1995, 365, 771-777.
27. BARES R., KLEVER P., HAUPTMANN S. *et al.* — F-18 Fluorodeoxyglucose PET *in vivo* evaluation of pancreatic glucose metabolism for detection of pancreatic cancer. *Radiology*, 1994, 192, 79-86.
28. ZIMNY M., BARES R.N., FASS J. *et al.* — Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the differential diagnosis of pancreatic carcinoma: a report of 106 cases. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1997, 24, 678-682.
29. KEIDING S., HANSEN S.B.N., RASMUSSEN H.H. *et al.* — Detection of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis by positron emission tomography. *Hepatology*, 1998, 28, 700-706.
30. SHREVE P.D. — Focal fluorine-18 fluorodeoxyglucose accumulation in inflammatory pancreatic disease. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998, 25, 259-264.
31. BARETTO A., DE BARSY C., PHAM T. *et al.* — Tomographie à émission de positrons au 18FDG dans les cancers de l'œsophage. *Med. Nucl.*, 1998, sous presse.
32. LUKETICH J.D., SCHAUER P.R., CIDIS MELTZER C. *et al.* — Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 1997, 64, 765-769.
33. RANKIN S.C., TAYLOR H., COOK G.J.R., MASON R. — Computed tomography and positron emission tomography in the preoperative staging of oesophageal carcinoma. *Clin. Radiology*, 1998, 53, 659-665.
34. KOLE S.C., PLUKKER J.T., NIEWEG O.E., VAALBURG W. — Positron emission tomography for staging of oesophageal and gastroesophageal malignancy. *Brit. J. Cancer*, 1998, 78, 521-527.
35. FLANAGAN F.L., DEHDASHTI F.H., SIEGEL B.A. *et al.* — Staging of esophageal cancer with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *A.J.R.*, 1997, 168, 417-424.
36. BLOCK M.I., PATTERSON A., SUNDARESAN R.S. *et al.* — Improvement in staging of esophageal cancer with the addition of positron emission tomography. *Ann. Thorac.*, 1997, 64, 770-777.
37. TORIZUKA T., TAMAKI N., INOKUMA T. *et al.* — Value of fluorine-18 FDG-PET to monitor hepatocellular carcinoma after interventional therapy. *J. Nucl. Med.*, 1994, 35, 1965-1969.
38. TORIZUKA T., TAMAKI N., INOKUMO T. *et al.* — *In vivo* assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET. *J. Nucl. Med.*, 1995, 36, 1811-1817.
39. HUSTINX R., PAULUS P., JACQUET N. *et al.* — Clinical evaluation of whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of liver metastases. *Ann. Oncol.*, 1998, 9, 397-401.

The value of imaging techniques and endoscopy in the evaluation of gastrointestinal diseases is constantly increasing. Among these, positron emission tomography (PET) may bring an important contribution for cancer.

Here are briefly reviewed the demonstrated or potential roles of PET in the evaluation of various tumors of the oesophagus, intestine, pancreas, liver and bile ducts.

PHYSIOLOGICAL BASES OF PET IMAGING

It is known since the report from Warburg [1] that malignant transformation is associated with metabolic modifications, especially an increase of glucose metabolism. This is related to an increased expression of genes responsible for the synthesis of glucose transporters, that is to say an increase of associated mRNAs and of mRNAs encoding for the transporters themselves, GLUT 1 in particular. The production of hexokinase isoform II is favored and the regulation of glycolysis modified towards an overall increase. Other

metabolic systems are altered to adapt to the accelerated cell's growth and proliferation, especially the protein and nucleic acid synthesis pathways.

Various tracers have been developed to reveal these metabolic alterations, in particular: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG), a glucidic metabolic tracer; ammonia (¹³NH³⁺), a perfusion tracer; oxygen-15; ¹¹C-methionin, a tracer of protein synthesis and amino acid uptake; thymidine (³H or ¹¹C), a tracer of nucleic acid synthesis. Among these tracers, FDG has been the most commonly used. It is a glucose analogue labelled with 18-fluorine. FDG is a competitive substrate for glucose transporters and hexokinase. It penetrates inside the cell where it gets phosphorylated. However, it is not a substrate for glucose-6-phospho-isomerase. Therefore, the FDG-6P remains trapped inside the cell. In its phosphorylated form. Enzymes able to catalyse dephosphorylation the reaction are only present in very low amounts (with the exception of the liver) and thus do not allow the reverse transformation into FDG.

In cancer, FDG appears as a marker of the number of viable cells as well as of tumor cell proliferation in some models.

IMAGING TECHNIQUES WITH 18-FDG

Patients must fast at least 6 hours before FDG injection in order to decrease their glycemia and favor the uptake of FDG in tumors (an increase in glycemia enhances the competitive uptake of cold glucose at the expense of FDG, as well as a myocardial fixation of FDG). The injection is performed at rest after possible premedication (a diuretic drug such as furosemide to increase the urinary elimination of the tracer; a musculotrope colic antispasm drug such as mebeverine-Duspatalin™, a myorelaxing drug such as diazepam in order to prevent a possible accumulation of the tracer within striated muscles). Around 200 MBq (6mCi) of FDG are injected intravenously 60 minutes before performing the examination. This time delay allows for a decrease of the normal blood and tissue activity, for a diminution of liver activity and favors the concentration of FDG within the tumor. The best signal-to-noise ratio is generally obtained after 90 minutes, that is to say at half-time through the examination. Examinations are performed with a PENN PET 240H scanner (UGM, Philadelphia, USA) that allows the acquisition of whole body images. The effective axial field is 128 millimeters and the examination is performed by overlapping steps of 64 millimeters. Eight to 12 steps are usually required to cover the zone of clinical interest (in general from the base of the head to the inguinal folds). A transmission acquisition is performed in alternance with emission acquisitions or after those by using a cesium-137 source operating in single photon mode. Reconstruction of data uses an iterative filter (OS-EM). Images are viewed in the three orthogonal plans: transverse axial, coronal and sagittal, as well as in tridimensional projection and in 'cine' mode. Reconstruction of data with an iterative filter and correction of attenuation dramatically improves the quality of images when compared to older techniques of filtered backprojection. The clinical value of these technical improvements appears very likely when results from different teams are compared. However, a thorough scientific validation is still needed.

COLORECTAL CANCERS

Among the different gastrointestinal tumors, the largest experience has been obtained in colorectal cancer. These represent around 15 % of malignant tumors in both sexes. Surgery is possible in 70 % of primary cancers, but one third of patients shall relapse within two years.

The circumstances of the diagnosis are frequently non-specific: constipation, abdominal pain, haemorrhages, degradation of the general condition..., or result from complications. Clinical examination, besides rectal examination, is generally inconclusive. Radiological examinations (abdomen without preparation, baryum enema, chest X-ray, liver echotomography and abdominal scanner) and colonoscopy complete the exploration, but staging is principally performed by the surgeon during laparotomy.

PET has little role in the initial pre-surgical staging (in the absence of known metastatic lesions). The tumor can be revealed as well as some metastases, especially liver metastases [2] (Table I). For the detection of liver metastases, its sensitivity appears as good and its specificity equals that of CT. However, the detection of lymph node metastases does not seem to be accurate since it was only possible in 4 cases out of 14. These results may be explained, if one considers that lymph node invasions can be found in contiguity of the tumor, therefore non detected by PET (lack of resolution), or can frequently be of microscopic size. In case of advanced tumors, however, PET may play a role in the pre-surgical evaluation of potential metastatic resection [3, 4].

TABLE I
RESULTS OF PET IN COLORECTAL CANCER
INITIAL STAGING

Authors [ref]	Falk [4]	Gupta [5]	Abdel-Nabi [2]
n =	16	17	48
PET Sensitivity	87 %	90 %	100 %
PET Specificity	67 %	66 %	43 %
TDM Sensitivity	47 %	60 %	
TDM Specificity	100 %	65 %	

PET is more useful to detect a regional recurrence and to perform secondary staging in case of demonstrated or suspected relapse. In particular, in the pelvic region, PET can differentiate between tumor recurrence and a suspicious scar fibrosis as seen by CT imaging. Several published series confirm the good sensitivity and specificity of PET when compared to CT all sites included (Table II), but more especially for the detection of locoregional recurrences (Table III) and liver metastases [4-15] (Table IV). According to our own experience, however, peritoneal metastases were missed by both procedures (Table V). Even though its sensitivity is slightly lower than the one of portoscan, its specificity is far better [9]. When compared to endorectal ultrasound, PET has the advantage of exploring the whole body, allowing the detection during a single examination of locoregional, peritoneal, liver, lung, lymph node or bone metastases. It is noteworthy that endorectal ultrasound often overestimates disease extension [16].

TABLE II
RESULTS OF PET IN COLORECTAL CANCER
GLOBAL STAGING IN CASE OF DEMONSTRATED
OR SUSPECTED RECURRENCE
(PER PATIENT)

Authors [ref]	patients n	sites n	sensitivity (%)	specificity (%)
Schiepers [10]	76		94	98
Pounds [12]	33	47	96	87
Daenen [13]	19	29	95	67
Ogunbiyi [3]	58		96	86
Delbeke [9]	52	166	92	92
TOTAL	238		94	87

TABLE III
COMPARATIVE STUDIES OF COLORECTAL CANCER
RECURRENCE STAGING BY PET AND CI,
BY SITES [1]

		Local pelvic recurrence				
Authors n [ref]		Schiepers 76 [10]	Hustinx 27 [39]	Ogunbiyi 47 [3]	Ito 37 [14]	Keogan 18 [15]
PET	Sens.	93	90	91	100	92
	Spec.	97	71	100	100	80
	Accur.	95	85	95	100	89
TDM	Sens.	60	85	52		
	Spec.	72	0	80		
	Accur.	65	63	70		
MRI	Sens.			64		
	Spec.			75		
	Accur.			65		

TABLE IV
COMPARATIVE STUDIES OF COLORECTAL CANCER
RECURRENCE STAGING BY PET AND CI,
BY SITES [2]

		Liver metastase				
Authors n [ref]		Schiepers 76 [10]	Delbeke 52 [9]	Hustinx 64 [39]	Vitola 24 [7]	Ogunbiyi 58 [3]
PET	Sens.	94	91	97	90	95
	Spec.	100	95	86	100	100
	Accur.	98	92	92	93	98
TDM	Sens.	85	81	72		74
	Spec.	98	60	75		85
	Accur.	93	78	81		80
Porto TDM	Sens.		97		97	
	Spec.		5		9	
	Accur.		80		76	

Several reports evaluated the impact of PET on patient care management and demonstrated a significant contribution to therapeutic decision with a rate of non-intervention decision for a curative purpose in more than 40 % of cases [7-10]. One of the first published studies about the value of ¹⁸F-FDG PET in colorectal cancer recurrences [8] showed an impact of PET on therapeutic decision in 7 patients out of 17. The detection of previously unsuspected metastases in 17 patients out of 52 [10] also resulted in a modification of the surgical treatment in these patients, with a change of the operating procedure in 6 patients and an abstention from any surgery in 11 cases.

In case of isolated increased ACE rate, several teams demonstrated the value of PET for localising the single or multiple lesions involved [8, 9, 17]. In a case study involving 22 patients, the sensitivity and the negative predictive value were 100 % and the specificity 71 % (15 true positives, 5 true negatives and 2 false positives) [17]. The clinical impact of PET appears a significant one in this study. Four patients underwent curative surgery, eleven patients underwent chemotherapy due to extensive lesions. Five patients did not undergo surgery due to an absence of demonstrated lesion. These

TABLE V
COMPARATIVE STUDIES OF COLORECTAL CANCER
RECURRENCE STAGING BY PET AND CI,
BY SITES [3]

		Non-hepatic localization		
Authors [ref]		Delbeke [9]	Ogunbiyi [3]	Hustinx [39]
n		39	47	33
PET	Sensitivity	100	100	62
	Specificity	40		71
	Accuracy	92		64
TDM	Sensitivity	74	57	
	Specificity	50		
	Accuracy	71		

results were confirmed during a follow-up of 9 to 24 months.

Few studies have considered the therapeutic follow-up of colorectal cancers. Haberkorn [18] analyzed patients in recurrence before and after radiotherapy. The analysis of FDG fixation did not allow him to predict in a satisfactory way the therapeutic evolution of individual patients. Engerhart [19] found, however, that the demonstration of a residual tumoral activity of FDG precociously indicates the existence of a recurrence. Recent studies performed by a German team [20, 21] suggest the possibility to use ¹⁸F-Fluorouracyl in order to select patients responsive to 5-Fluorouracyl chemotherapy.

PANCREATIC CANCERS

Prognosis in pancreatic cancer is particularly severe. This seems to result partly from difficulties encountered during the diagnosis of this cancer, that only reveals itself by non-specific symptoms and indirect signs in structural imaging.

Several nuclear medicine examination procedures has been proposed in the past for the exploration of the pancreas but none allowed to specifically demonstrate the presence of a tumor. Several amino acids that accumulate in the pancreas (methionin...) have been tested [22] in order to detect tumoral lesions as uptake defects, but this absence of uptake is non-specific, since it is also observed in lesions of other origin [22, 23].

Several teams studied the role of FDG in the differential diagnosis between pancreatic adenocarcinoma and pseudo-tumoral chronic pancreatitis [23-28] (Table VI). An increased tumoral uptake, of moderate intensity (SUV > 2), is generally observed in case of cancer (sensitivity above 90 % according to different studies). The uptake of FDG in normal pancreas is low. It is generally not significantly increased in chronic pancreatitis. From time to time, an heterogeneous diffuse fixation may be observed whereas, less often, an enhanced focussed fixation is responsible for a false positive diagnosis (specificity ranging from 78 % to 90 % depending on study). These results are better than the ones obtained with CT [24, 25].

TABLE VI
DIAGNOSTIC VALUE OF PET AND CI
IN PANCREATIC CANCER

Authors [ref]	n		Sensitivity	Specificity	Accuracy
Stollfuss [24]	73	PET TDM	95 80	90 74	
Inokuma [25]	46	PET TDM US US endo	94 89 89 97	82 73 45 64	91 85 78 88
Bares [27]	40	PET TDM US	93 100 75	85 23 33	90
Friess [26]	80	PET	94	88	
Zimny [28]	106	PET	85	84	

The importance of glycemia control, especially in cases of diabetes, was mentioned by Bares [27]. This author reports in insulin dependant patients, false negative results in case of tumors of less than 13 mm in diameter. It is known that glucose competes with FDG for transporters. Thus, hyperglycemia can decrease the tumoral uptake of FDG and the diagnosis sensitivity. An adequate control of glycemia, especially in case of diabetes which is frequently present in this population, should decrease these risks for false negatives.

FDG is also valuable for detecting lymph node or liver metastases, which are particularly frequent. Detection of lymph node metastases was accurate with PET in 76 % of cases for Bares [27]. In this report, PET results were positive in the 3 cases of cholangiocarcinoma. Indeed, another study showed that it was possible to detect small cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis, a pathology that predispose to this type of cancer [29].

Shreve [30] pointed out the frequency of false positives cases in acute pancreatitis when compared to chronic pancreatitis (12 false positives in 42 cases in his series). These results confirm the necessity for a careful selection of patients undergoing PET in order to avoid cases of acute inflammation (abscesses or spurt of acute pancreatitis).

OESOPHAGEAL CANCERS

The value of PET in the staging of oesophageal cancers has been recently studied [31-36]. In fact, prognosis of oesophageal cancer remains very bad and its staging is still very difficult to perform. Following oesophagectomy, the median survival is 18 to 20 months with a survival rate at 5 years of approximately 10 %. The rate of curative surgery procedures is estimated at 20 %. Conventional radiological techniques (spiralised angioscanning, ultrasound endoscopy and ultrasound scan) often underestimate the extension of the disease with failures in case of locoregional or distant metastases. Ultrasound endoscopy measures the degree of

in-depth penetration of the tumor but does not allow to check lymph node involvement. Definitive staging will then be performed during surgery.

The primary tumor is viewed in almost every case (Table VII). According to our experience, sensitivity was 97 % in a series of 30 patients [31]. PET detects the presence of distant metastases with excellent sensitivity and specificity and allows to identify patients for whom surgery would not be a curative procedure [32-36]. On the other hand, PET only recognizes around half of the invaded locoregional lymph nodes at the initial staging. In some cases, it allowed to reveal a lymph node or metastatic recurrence during the patients' follow-up.

Another potential indication of PET is the assessment of the therapeutic response (chemotherapy and/or neoadjuvant radiotherapy) before surgery. This modality is sometimes proposed to ease the removal of the whole tumor. PET should help to better select the patients likely to benefit from this novel approach.

PRIMARY LIVER CANCERS AND LIVER METASTASES

Several authors reported results in the study of hepatocellular carcinoma. These results remain inconclusive. The fixation of FDG in these tumors is weak and inconsistent and nearly half of the lesions would not be seen. It is possible that the proliferative activity of positive lesions is higher, but the diagnostic value of FDG does not clearly appear in this indication [37-38].

Results are quite different when liver metastases are considered (Table IV). These can originate from many different tumors, not only from the digestive tract but also from breast, lung etc. The sensitivity of CT in the search for liver metastases is satisfactory even if some isodense lesions are sometimes missed, but in most cases CT does not allow to define the nature of the lesions. The results of Hustinx [39] confirm a better specificity for PET when compared to CT (whereas the benefit when compared to ultrasonography mostly comes from a better sensitivity).

Thus, PET is frequently recommended, either as a complementary examination or as first examination in the metastatic staging of a suspected or demonstrated recurrence.

TABLE VII
PET AND OESOPHAGEAL
CANCER STAGING

Authors [ref]	Primary tumor	Distant metastases	Locoregional lymph nodes
Kole AC [33]	25/26	8/9	12/13
Block MI [35]	56/58	17/17	11/21
Luketich JD [31]	34/35	9/10	9/21
Baretto A [30]	24/25	5/-	8/14
Flanagan FL [34]	36/36	6/7	22/29
Rankin SC [32]	25/23	8/-	4/17

CONCLUSION

PET with 18-FDG can play many roles in the staging of digestive tumors. Its principal values are its use in the staging of suspected or demonstrated recurrences but other indications also include the differential diagnosis of pancreatic masses and the initial staging of oesophageal cancer.

The main advantage of PET comes from the metabolic nature of the signal, independent and complementary of the anatomical modifications that can be viewed by classical imaging. Another advantage is linked to the whole-body examination which is currently systematically performed. Then PET finds its role in first line for these different indications.