

# TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITONS AU <sup>18</sup>FDG ET ADÉNOCARCINOME PANCRÉATIQUE

F. DAENEN (1), R. HUSTINX (2), T. BELHOCINE (1), CH. FOCAN (3), P. HONORÉ (4), P. RIGO (5)

**RÉSUMÉ :** La TEP au <sup>18</sup>FDG étudie de façon non invasive le métabolisme glucidique tissulaire. Ce dernier est le plus souvent augmenté dans les tumeurs malignes. Nous avons évalué les performances de la TEP dans la détection précoce du cancer du pancréas et de sa récurrence. Dans notre série de 24 examens, la TEP apparaît jouer un rôle complémentaire aux autres techniques d'imagerie médicale, montrant par rapport à la TDM moins de résultats faussement positifs au niveau du pancréas et se révélant également plus sensible. La TEP en mode corps entier permet en outre d'établir le bilan d'extension de la maladie.

**FDG-PET IMAGING OF PANCREATIC CARCINOMA**  
**SUMMARY :** FDG-PET imaging non invasively studies the glucose metabolism which is usually increased in malignant lesions. We evaluated the clinical performance of PET for detecting pancreatic cancer and its recurrence. In our series of 24 studies, PET appears to complement other imaging modalities. As compared to CT, in particular, it demonstrated fewer false positive results in the pancreas and it was also more sensitive. Moreover, whole-body FDG-PET allows for the entire staging of the disease.

**KEYWORDS :** FDG - PET - Pancreatic carcinoma

## INTRODUCTION

Le diagnostic du cancer du pancréas reste actuellement très difficile. La détection en imagerie conventionnelle des cancers de petite taille potentiellement résecables est difficile.

La tomographie à émission de positons (TEP) au <sup>18</sup>FDG est une méthode d'imagerie métabolique récente dont les indications en oncologie se multiplient. L'utilisation du <sup>18</sup>FDG comme analogue du glucose permet d'étudier le métabolisme glucidique des tissus (1). L'augmentation très nette de celui-ci est en rapport avec une augmentation du nombre des transporteurs membranaires du glucose et avec une augmentation de l'activité des enzymes glycolytiques. Dans le compartiment cellulaire, le FDG s'accumule sous forme de FDG-6-phosphate, celui-ci ne constituant pas un substrat pour la 6-phosphogluconase.

L'intérêt de la technique résulte également des propriétés radiophysiques du <sup>18</sup>F, émetteur de positons, dont la réaction d'annihilation émet deux photons d'énergie 511 keV, dans des directions opposées (de  $\pm 180^\circ$ ). La détection en coïncidence confère à la technique sa grande résolution et sa haute sensibilité (2).

Le but de ce travail, associant une révision de notre expérience locale depuis le 1.1.1997 à une brève revue de la littérature est de définir la place de la tomographie à émission de positons au <sup>18</sup>F-fluorodéoxyglucose (<sup>18</sup>FDG) dans une stratégie diagnostique du cancer du pancréas et de sa récurrence. En effet, seule une prise en charge précoce à un stade curable du cancer du pan-

créas pourrait en améliorer le pronostic, très défavorable (3 % de survie à 5 ans après chirurgie tous stades confondus) (3).

## PATIENTS ET MÉTHODES

De janvier 1997 à septembre 1999, 24 examens ont été réalisés chez 21 patients se répartissant en 10 hommes et 11 femmes, d'âge s'étalant de 47 à 80 ans pour un âge moyen de 70 ans. Ces patients peuvent être arbitrairement répartis en trois groupes distincts en fonction de l'indication exacte de l'examen.

Le premier groupe concerne les examens TEP réalisés dans le cadre d'une suspicion de néoplasie pancréatique sur base d'anomalie(s) d'imagerie structurelle (notamment échocendoscopie (EE) et cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) (n = 10). Le suivi de ces patients s'étend d'une période de 3 à 24 mois pour un suivi moyen de 11,5 mois.

Le deuxième groupe est celui des examens réalisés chez les patients suspects de récurrence de cancer pancréatique après traitement chirurgical ou adjuvant (un patient seulement après traitement par radio- et chimiothérapie) (n = 10). Le troisième groupe concerne les examens réalisés dans le cadre du bilan d'extension initial d'un cancer du pancréas connu (n = 4).

Le protocole d'examen des patients explorés pour atteinte pancréatique est identique à celui des explorations pour tumeurs ou métastases intra-abdominales. Six à huit mCi de <sup>18</sup>FDG sont injectés au patient par voie intraveineuse, 60 minutes avant l'acquisition. Celle-ci s'effectue sur le tomographe Penn PET 240 H (UGM, Philadelphie, USA). Le <sup>18</sup>FDG a été synthétisé au CRC de Liège à l'aide du module "coïncidence".

À l'admission du patient, deux dragées de Duspatalin® 135 mg (chlorydrate de mébévé-

(1) Assistant, (2) Résident Spécialiste, (5) Chargé de Cours, Université de Liège, Service de Médecine nucléaire.

(3) Chef du Service d'Oncologie, Les Cliniques Saint-Joseph, Liège.

(4) Chef de Travaux, Université de Liège, Chef de Service associé, Service de Chirurgie abdominale, CHU.

rine) sont administrées per os à titre spasmolytique musculotrope du tube digestif. Dans certains cas, 10 à 20 mg de Lasix® (furosémide) par voie intraveineuse peuvent être utiles pour améliorer la qualité de l'examen, essentiellement en favorisant le drainage rénal et en réduisant après miction la concentration urinaire du FDG au moment de l'acquisition.

Il existe des fixations physiologiques du traceur (myocardique, urinaires et digestives, notamment gastrique) (4). Les examens sont protocolés par analyse visuelle des images brutes et corrigées pour l'atténuation. Une lésion est constituée par un foyer hyperfixant ne se projetant pas dans l'aire d'une fixation physiologique, ni au niveau d'une structure tubulaire digestive.

## RÉSULTATS

Nous avons réalisé 24 examens par TEP chez 21 patients, 3 d'entre eux bénéficiant à deux reprises de l'exploration. Quarante-huit sites ont retenu globalement notre attention, tous étant considérés comme suspects d'infiltration néoplasique sur base de la TEP ou de l'imagerie conventionnelle. Ces sites se distribuent de la façon suivante : 16 sites locaux ou pancréatiques, 11 sites hépatiques, 7 sites ganglionnaires loco-régionaux, ou à distance (sus-ou sous-diaphragmatiques), 5 sites péritonéaux, 5 sites pulmonaires, 2 sites osseux, 1 site splénique et 1 site surrénalien. Ces 48 sites ont fait l'objet d'un protocole en TEP, soit parce qu'ils étaient hypermétaboliques, soit parce qu'ils étaient suspectés par l'imagerie structurale. Trois sites visualisés en TEP n'ont pu être confrontés à la TDM, celle-ci n'ayant pas été réalisée. Les résultats figurent dans le tableau I.

Parmi les 16 lésions pancréatiques suspectées (tableau II), 10 se révélaient néoplasiques dont 8

TABLEAU I. RÉSULTATS DE LA TEP ET DE LA TDM : TOUS SITES CONFONDUS.

Sites étudiés	VP	FP	VN	FN	
TEP	48	34	2	8	4
TDM	45	24	6	3	12

VP : vrai positif; FP : faux positif; VN : vrai négatif; FN : faux négatif

TABLEAU II. RÉSULTATS DE LA TEP ET DE LA TDM : 16 LÉSIONS PANCRÉATIQUES SUSPECTÉES

	VP	FP	VN	FN
TEP	10	0	6	0
TDM	9	4	2	1

ont été confirmées par anatomopathologie. Les 2 autres n'ont pas été confirmées par anatomopathologie en raison de multiples lésions à distance contre-indiquant la chirurgie.

Ces 10 lésions pancréatiques ont été reconues par la TEP, 1 lésion sur 10 étant manquée par la TDM. Par contre, les 6 lésions suspectées par l'imagerie conventionnelle (TDM ou par échocoscopie) mais infirmées par un suivi minimum de 6 mois étaient négatives en TEP. Quatre de ces 6 lésions étaient suspectées par TDM, les 2 dernières par échocoscopie.

Trente-deux sites secondaires suspectés ont fait l'objet d'un protocole TEP lors du bilan d'extension d'une tumeur ou lors de la recherche d'une récurrence, tandis que 29 sites faisaient l'objet d'un protocole TDM. Les résultats de la TEP et de la TDM sont rapportés, par site, dans le tableau III.

TABLEAU III. RÉSULTATS DE LA TEP ET DE LA TDM : LÉSIONS SECONDAIRES.

	VP	FP	VN	FN
Sites hépatiques (n = 11)				
TEP	9	0	0	2
TDM	7	0	0	4
Sites ganglionnaires (n = 7)				
TEP	5	1	0	1
TDM	4	1	0	2
Autres sites secondaires (n = 14 en TEP; n = 11 en TDM)				
TEP	10	1	2	1
TDM	5	1	1	4

Le premier groupe de notre série est constitué des examens réalisés dans un contexte d'anomalie radiologique dont la nature n'est pas précisée, mais est compatible avec une néoplasie pancréatique. Ce groupe inclut 10 examens (n = 10). Au niveau du pancréas, la TEP se révèle 4 fois "vrai-positif", preuve histologique à l'appui dans chacun des cas, et 6 fois "vrai-négatif" confirmée par un suivi variant de 6 à 23 mois. La figure 1 montre une lésion maligne du corps

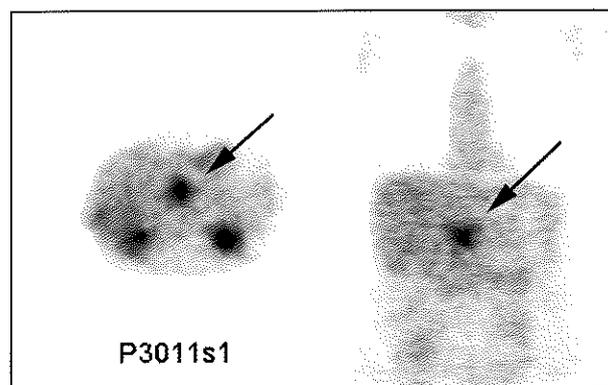


Fig. 1. Adénocarcinome moyennement différencié du corps pancréatique.

pancréatique. La TDM qui décelait les 4 lésions néoplasiques, se révélait deux fois "vrai-négative" mais 4 fois faussement positive.

Un envahissement hépatique était décelé par les deux techniques (fig. 2), confirmé par anatomopathologie tandis que l'on ne notait aucun faux positif ou faux négatif au niveau du foie. Deux envahissements ganglionnaires régionaux étaient prouvés par anatomopathologie, l'un d'eux était décelé par TEP et manqué par la TDM, l'autre étant manqué par la TEP et détecté par TDM. Enfin, d'autres sites faisaient l'objet d'une exploration diagnostique. Une lésion surrénalienne suspectée par TDM était correctement infirmée par TEP (suivi de 6 mois), tandis que des métastases pulmonaires chez 2 patients étaient décelées par TEP, alors que la TDM tho-

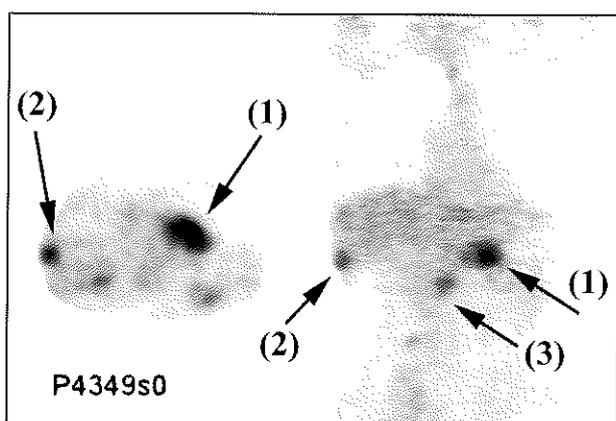


Fig. 2. Douleurs abdominales. Adénocarcinome de la queue du pancréas (1), métastase hépatique (2) confirmée par anatomopathologie et métastase ganglionnaire (3).

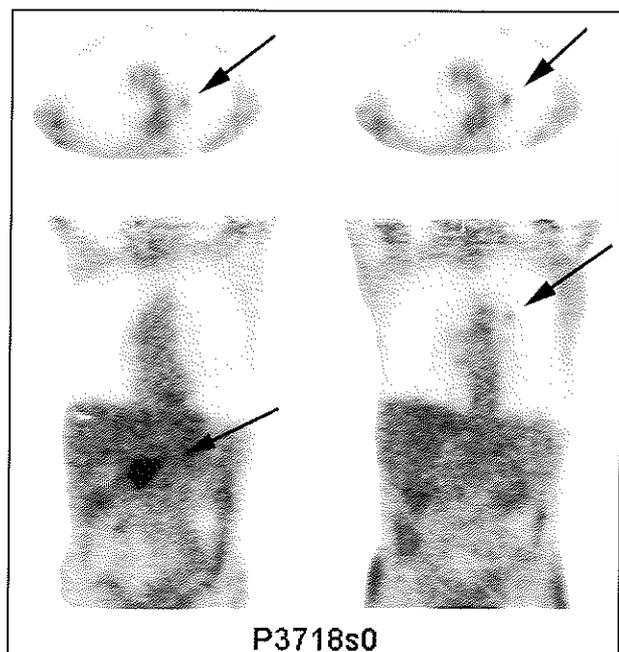


Fig. 3. Adénocarcinome du pancréas. Bilan d'extension : métastases pulmonaires.

racique n'était pas réalisée chez un patient et était négative chez l'autre (fig. 3). Enfin, un envahissement péritonéal prouvé par laparoscopie était noté par la TEP mais manqué en TDM.

Le deuxième groupe est constitué des examens réalisés à la recherche d'une récurrence après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC). Dix examens sont inclus dans ce groupe. Deux récurrences locales étaient détectées par TEP et par TDM. Sept récurrences hépatiques, prouvées par anatomopathologie ou par concordance TEP-TDM étaient constatées chez ces 10 patients (fig. 4). La TEP montrait 2 faux négatifs (métastases infracentimétriques) et la TDM manquait également 2 récurrences hépatiques dont une détectée par TEP et confirmée par imagerie 3 mois après la TEP. Au niveau ganglionnaire, deux récurrences dont l'une prouvée par anatomopathologie étaient décelées par TEP et TDM. Trois récurrences péritonéales étaient détectées dont deux prouvées par anatomopathologie, la TEP en décelant deux sur trois, et la TDM n'en décelant qu'une seule sur trois. Trois envahissements pulmonaires étaient détectés par TEP, deux confirmés par TDM; dans le troisième cas, la TDM, n'étant disponible que 6 mois après la TEP, confirmait l'envahissement. Enfin, un envahissement splénique était détecté par les deux techniques, mais une suspicion de lésion osseuse dorsale en TEP n'est pas confirmée 6 mois plus tard.

Quatre examens ont été réalisés dans le cadre du bilan d'extension d'une néoplasie du pancréas connue. Toutes les lésions pancréatiques malignes ont été détectées par TEP (fig. 5). Une décelée par EE chez un patient ictérique avec CA 19.9 élevé échappait à la TDM.

Six lésions secondaires étaient détectées par TEP chez ces 4 patients (3 sites hépatiques, 2 sites ganglionnaires régionaux et 1 site osseux lombaire). La TDM manquait l'envahissement

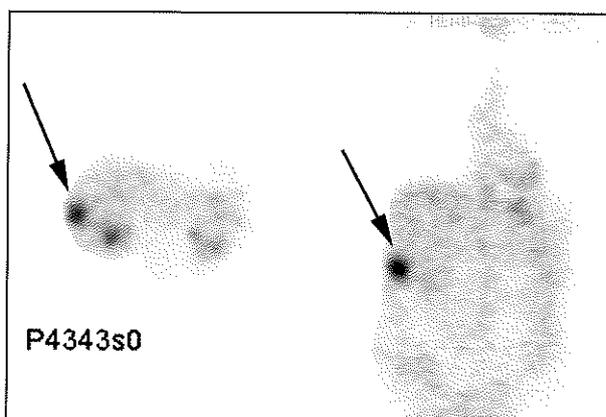


Fig. 4. Récidive de néoplasie pancréatique suspectée par élévation des marqueurs tumoraux : métastase hépatique.

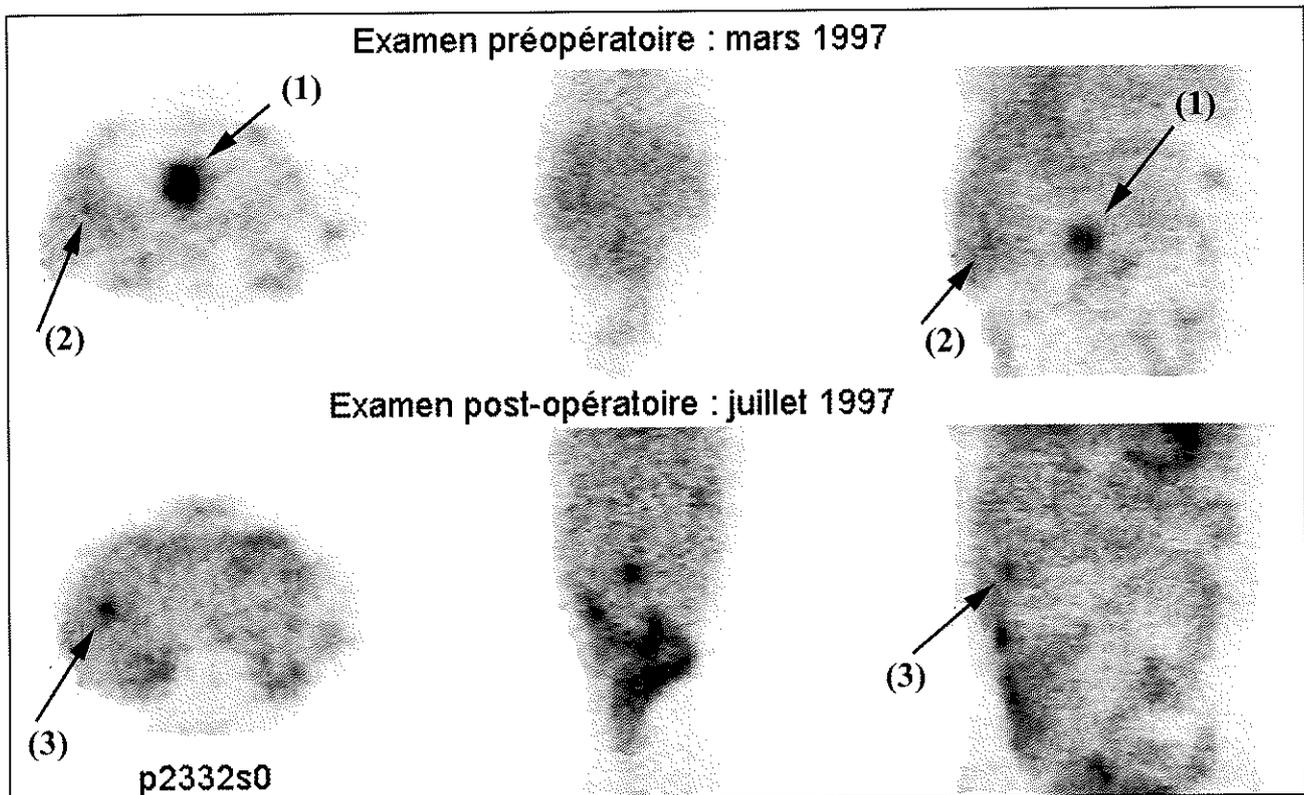


Fig. 5. Bilan préopératoire d'un cancer du pancréas (1) en mars 1997 : métastase hépatique décelée par TEP (2); TDM négative au niveau hépatique. Examen postopératoire en juillet 1997 montrant la persistance de la métastase hépatique (3). Carcinomatose hépatique confirmée en TDM en septembre 1997.

hépatique dans 2 cas, l'envahissement ganglionnaire 1 fois sur 2 et la métastase osseuse lombaire, confirmée par RMN. Il n'y a pas eu de faux négatif ni de faux positif en TEP sur base d'un suivi de minimum 7 mois.

## DISCUSSION

Plusieurs études récentes concernent la valeur diagnostique de la TEP dans l'exploration pré-

thérapeutique d'une masse pancréatique. Certaines de ces études établissent la comparaison avec les diverses explorations d'imagerie conventionnelle. Le tableau IV reprend les scores obtenus (sensibilité, spécificité, exactitude) par chaque auteur.

Notre expérience de 10 patients confirme l'intérêt de la TEP qui mène à un diagnostic correct dans les 10 cas (4 VP, 6 VN), la TDM décelant les 4 néoplasies mais aboutissant à 4 FP.

TABLEAU IV.

Auteur	Référence	Année	N		Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Stollfuss	5	1995	73	TEP	95	90
				TDM	80	74
Inokuma	6	1995	46	TEP	94	82
				TDM	89	73
				US	89	45
				EE	97	64
Bares	7	1994	40	TEP	93	85
				TDM	100	23
				US	75	33
Keogan	8	1998	37	TEP	88	83
Imdahl	9	1999	48	TEP	96	100
				TDM	81	89
Zimny	10	1997	106	TEP	85	84
Friess	11	1995	80	TEP	94	88
Sendler	12	1998	46	TEP	86	67
Delbeke	13	1999	65	TEP	92	65
				TDM	85	61

Comme le suggèrent Keogan et coll. (8), l'intérêt de la TEP est particulièrement évident en cas de résultat équivoque de la TDM (masse de nature indéterminée) afin d'augmenter la spécificité des explorations diagnostiques d'un patient.

Delbeke et coll. (13) ont comparé chez 65 patients les résultats de la TEP et de la TDM dans un contexte de suspicion de carcinome pancréatique et rapportent une sensibilité et une spécificité supérieures pour la TEP (voir tableau IV). Des lésions à distance, notamment hépatiques, sont détectées uniquement par la TEP chez 7 patients/65 et la prise en charge thérapeutique est modifiée sur base de la TEP chez 28/65 patients (43 %).

Récemment enfin, Higashi et coll. (14) ont publié le résultat d'une étude suggérant une modification plus rapide du métabolisme que de la taille de la tumeur après traitement néo-adjuvant par radiothérapie préopératoire d'une tumeur pancréatique non résécable. Une indication potentielle de la TEP au <sup>18</sup>FDG serait donc l'évaluation de la réponse tumorale à un traitement néo-adjuvant initié après confirmation par la TEP de la nature néoplasique d'une lésion.

Une étude concernant la recherche de récurrence d'une néoplasie pancréatique est parue récemment (15), confrontant cet examen à l'échographie et à la TDM. Sur 19 patients étudiés (10 après résection de la tumeur primitive, 9 après traitement d'une tumeur non résécable), les résultats des explorations concordaient dans 15 cas avec toutefois des métastases supplémentaires décelées par TEP chez 2 de ces 15 patients. Chez 2 patients sur 19, une récurrence était diagnostiquée par TEP malgré une échographie et une TDM négatives. Dans 2 cas, la TEP était faussement négative (glycémie élevée dans un cas, chimiothérapie locorégionale récente dans l'autre cas). Dans plus de la moitié des cas, la TEP modifiait la stratégie thérapeutique de ces patients.

La sensibilité et la spécificité de la CPRE pour le diagnostic positif sont d'environ 90 % (16). L'écho-endoscopie constitue un outil de référence à la fois pour le diagnostic positif, en particulier lorsqu'il s'agit de tumeurs de petite taille et le bilan d'extension locorégional. Toutefois, aucun de ces deux examens ne permet le bilan d'extension à distance.

Après un diagnostic récent de néoplasie pancréatique, l'indication de la TEP peut correspondre avec le bilan d'extension de la tumeur en vue de sa classification TNM. Dans notre expérience, la TEP établit correctement l'envahissement ganglionnaire pré-aortique dans 2 cas sur 4.

La littérature reste muette à ce propos et une étude à large échelle est nécessaire pour évaluer les performances de la TEP dans ce domaine.

Les performances de la TEP dans la recherche de métastases, notamment hépatiques, ont été démontrées. Une étude sur 34 patients porteurs d'une néoplasie du pancréas est publiée par Nakamoto (17). Cet auteur rapporte une sensibilité de détection des métastases hépatiques de 90 %, *versus* respectivement 69 % et 82 % pour la TDM et l'échographie. Deux lésions non détectées par la TEP avaient une taille inférieure à 5 mm de diamètre, tandis qu'une métastase de 2 cm de diamètre, correctement identifiée par TDM et par échographie, était manquée par TEP chez un patient présentant un diabète déséquilibré. Une glycémie élevée diminue la sensibilité de la technique (18). Ceci a été démontré par Diederichs et coll. (19). En effet, parmi leurs 171 patients, le taux de détection et le SUV ("Standardized Uptake Value") moyen des tumeurs pancréatiques malignes étaient de 86 % et 42 % (taux de détection) et de 4,2 et 2,3 (SUV moyen) selon que la glycémie se situait sous et au-dessus de 130 mg/dl.

Par ailleurs, une étude menée sur 168 patients par Frohlich et coll. (18) sur la détection des métastases hépatiques de cancer du pancréas révèle un taux de détection par la TEP de 97 % pour les lésions supracentimétriques. Notons toutefois que la dilatation des voies biliaires intrahépatiques peut induire des faux positifs en TEP (18). La reconnaissance d'une invasion métastatique péritonéale participe également au choix thérapeutique. En effet, ce site métastatique ôte tout espoir d'un effet favorable sur la survie d'une chimiothérapie intra-artérielle peropératoire lors d'un geste de résection de tumeur pancréatique. La sensibilité de la TEP en matière de bilan d'extension péritonéale constitue dès lors, à nos yeux, une bonne indication de la TEP.

Enfin, Nakata et coll. (20) rapportent l'efficacité du SUV comme facteur pronostique du cancer pancréatique.

De cette brève casuistique et de notre revue de la littérature, il nous apparaît que les indications de la TEP en matière de pathologie pancréatique se résument en 4 points :

- 1) diagnostic différentiel d'un nodule de pancréatite chronique ou d'une tumeur maligne de petite taille (1 à 2 cm);
- 2) bilan d'extension à distance dans l'exploration d'une tumeur pancréatique ou de sa récurrence; recherche en particulier de métastases péritonéales;

- 3) diagnostic de la récurrence, en particulier lorsque l'imagerie conventionnelle n'est pas contributive;
- 4) confirmation de la nature néoplasique d'une lésion avant traitement néo-adjuvant et évaluation de la réponse thérapeutique à ce traitement. Cette dernière indication reste toutefois à valider cliniquement.

## CONCLUSION

La TEP au <sup>18</sup>F-DG est une technique non invasive fiable dans l'exploration et le bilan d'extension du cancer pancréatique ou de sa récurrence.

## RÉFÉRENCES

1. Warburg O.— *The metabolism of tumors*. Smith RR Inc, New York 1931, 129-169.
2. Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK, et al.— Whole-body positron emission tomography : Part I. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med*, 1992, **33**, 1191-1199.
3. Reimund JM, Dvon K, Duclos P, et al.— Le cancer du pancréas : du diagnostic au traitement. 2. Traitement. *Hépatogastro*, 1997, **4**, 467-471.
4. Rigo P, Paulus P, Kaschten BJ, et al.— Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *Eur J Nucl Med*, 1996, **23**, 1641-1674.
5. Stofffuss JC, Glatting G, Friess H, et al.— 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in detection of pancreatic cancer : value of quantitative image interpretation. *Radiology*, 1995, **195**, 339-344.
6. 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.
7. 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.
8. Keogan MT, Tyler D, Clark L, et al.— Diagnosis of pancreatic carcinoma : role of FDG-PET. *Am J Roentgenol*, 1998, **171**, 1565-1570.
9. Imdahl A, Nitzsche E, Krautmann F, 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**, 194-1999.
10. Zimny M, Bares R, 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.
11. 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, **36**, 771-777.
12. Sendler A, Avril N, Roder JD, et al.— Can the extent of pancreatic tumors be evaluated reliably enough by positron emission tomography. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 1998, **115**, 1485-1487.
13. Delbeke D, Rose DM, Chapman WC, et al.— Optimal interpretation of FDG PET in the diagnosis, staging and management of pancreatic carcinoma. *J Nucl Med*, 1999, **40**, 1784-1791.
14. Higashi T, Sakahara H, Torizuka T, et al.— Evaluation of intraoperative radiation therapy for unresectable pancreatic cancer with FDG PET. *J Nucl Med*, 1999, **40**, 1424-1433.
15. 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**, 2437-2442.
16. Reimund JM, Dvon K, Duclos P, et al.— Le cancer du pancréas : du diagnostic au traitement. 1. Diagnostic. *Hépatogastro*, 1997, **4**, 397-403.
17. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, et al.— Contribution of PET in the detection of liver metastases from pancreatic tumours. *Clin Radiol*, 1999, **54**, 248-252.
18. Frohlich A, Diederichs CG, Staib L, et al.— Detection of liver metastases from pancreatic cancer using FDG-PET. *J Nucl Med*, 1999, **40**, 250-255.
19. Diederichs CG, Staib L, Glatting G, et al.— FDG PET : elevated plasma glucose reduces both uptake and detection rate of pancreatic malignancies. *J Nucl Med*, 1998, **39**, 1030-1033.
20. Nakata B, Chung YS, Nishimura S, et al.— 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Cancer*, 1997, **79**, 695-699.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R. Hustinx, Service de Médecine nucléaire, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.