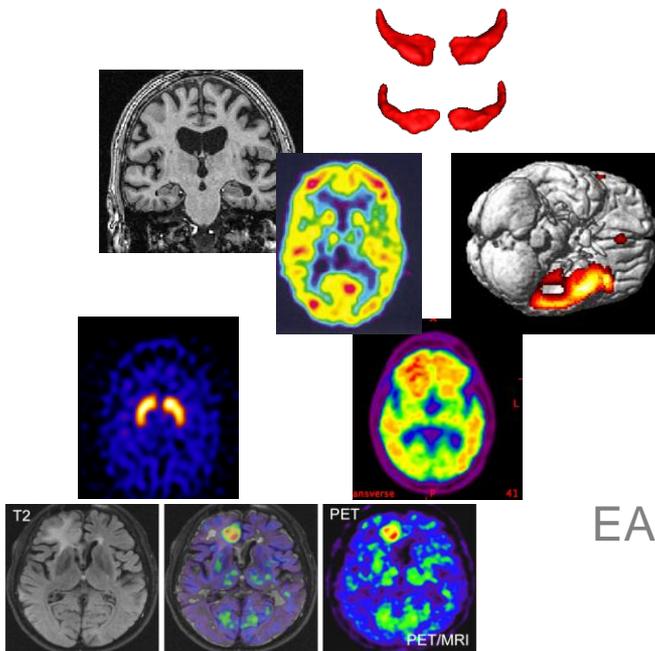


# L'IMAGERIE MÉTABOLIQUE CÉRÉBRALE

## EN NEURO-ONCOLOGIE



**Pr Florence Le Jeune**

Service de Médecine Nucléaire

Centre Eugène Marquis

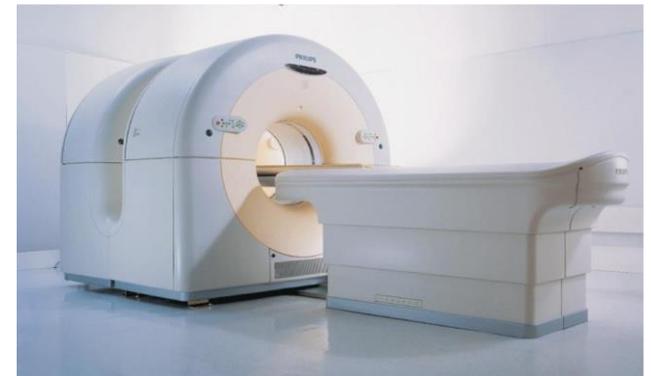
EA 4712 « Comportement et Noyaux Gris Centraux »

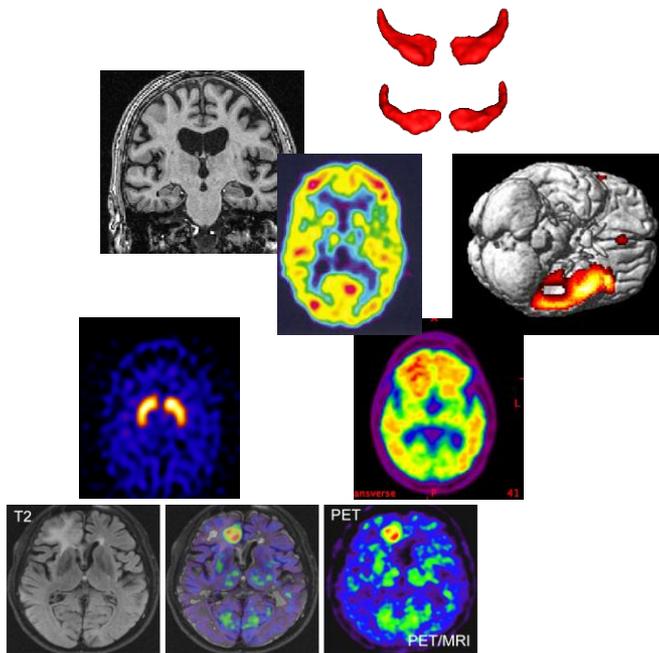
Université de Rennes 1



# QU'EST CE QUE L'IMAGERIE METABOLIQUE ?

- ✓ Technique d'imagerie fonctionnelle
  - Complémentaire de l'imagerie morphologique (IRM, scanner)
  
- ✓ Mesure quantitative volumique de la concentration radioactive d'un traceur dans un organe
  - Obtention d'une cartographie 3D de la distribution du traceur radioactif dans le cerveau
  
- ✓ Injection d'un radiopharmaceutique (traceur radioactif) par voie veineuse
  - Molécule marquée par un radio-isotope artificiel
  - En TEP:  $^{18}\text{F}$ Fluor en routine
  - En neuro-onco
    - Marquage d'un sucre :  $^{18}\text{F}$ -FDG
    - Marquage d'acides aminés :  $^{18}\text{F}$ FET,  $^{18}\text{F}$ -DOPA
  
- ✓ Détection et acquisition des images sur une caméra dédiée : TEP-SCAN





# LES TRACEURS



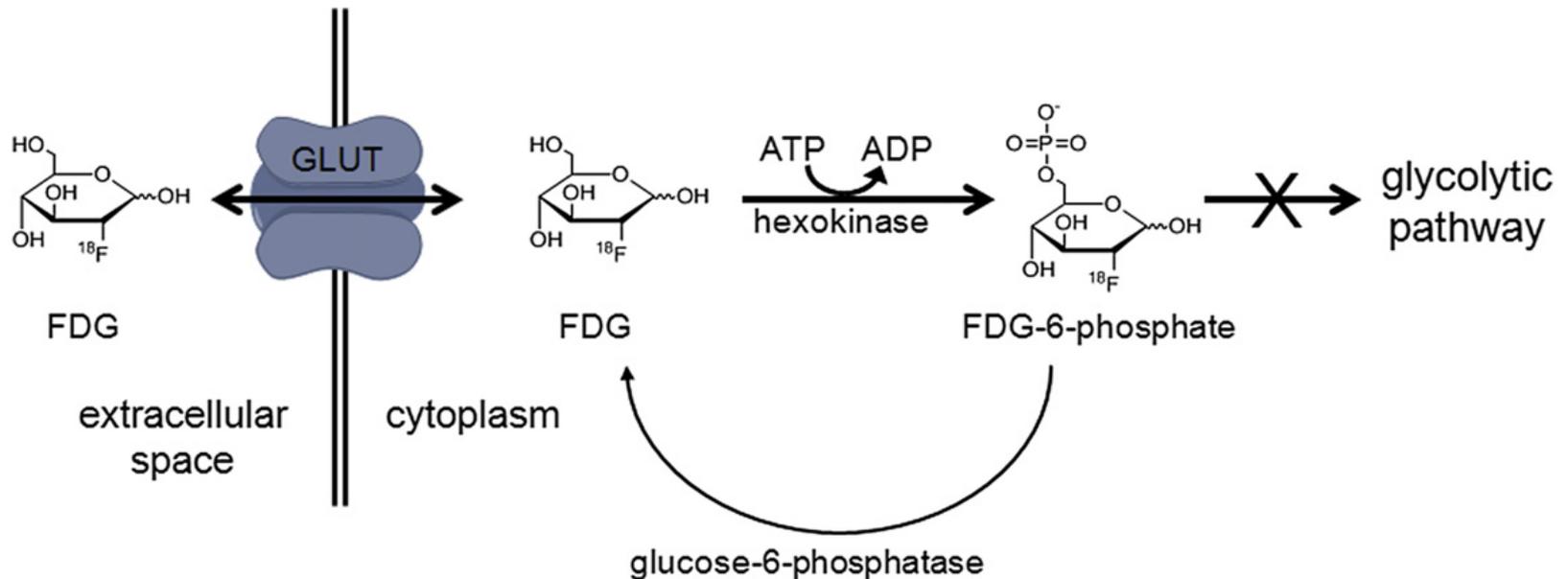
# TRACEURS TEP : $^{18}\text{F}$ -FDG

✓ **AMM en neurologie : épilepsie**

- *localisation des foyers épileptogènes dans le cadre du bilan pré-opératoire des épilepsies temporales pharmaco-résistantes »*

✓ **AMM en neuro-oncologie :**

- *possibilité de détecter l'activité métabolique des tumeurs en exploitant leur forte consommation de glucose*

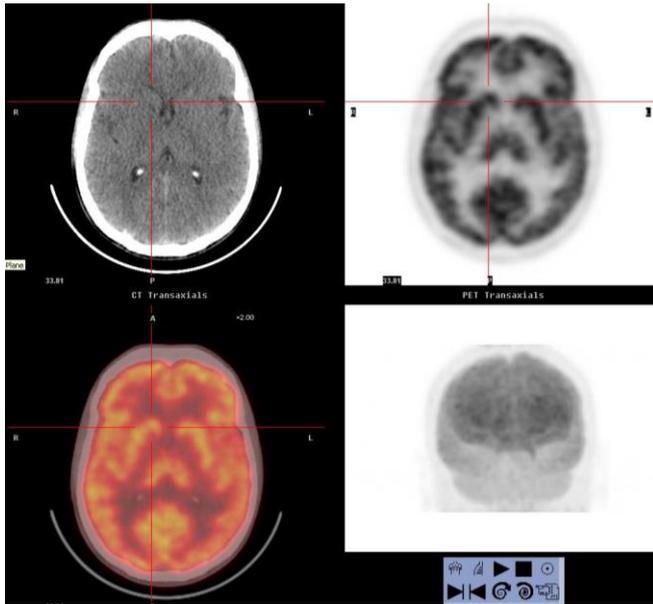


# TRACEURS TEP : $^{18}\text{F}$ -FDG

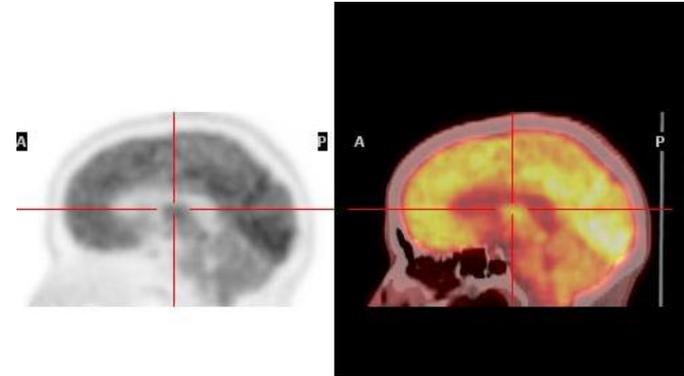
- ✓ Procédure de l'examen
  - Recommandations de la Société Européenne
  - Patient à jeun depuis 4h.
  - Injection intraveineuse de 150 -200 MBq en 3D
    - Irradiation 5 mSv (scanner TAP : 15-20 mSv)
  - Acquisition débute 1 heure après l'injection
  - Dure 10-15 min d'acquisition en 3D
  
- ✓ En double phase
  - 2 acquisitions 1h et 5h après l'injection de 150 MBq de  $^{18}\text{F}$ -FDG
    - ⇒ amélioration du contraste des images : augmentation de la distinction entre tumeur et substance grise (élimination + rapide par le tissu sain)
    - ⇒ intérêt dans le suivi des bas grades pour diagnostiquer les dégénérescences anaplasiques

# TRACEURS TEP : $^{18}\text{F}$ -FDG

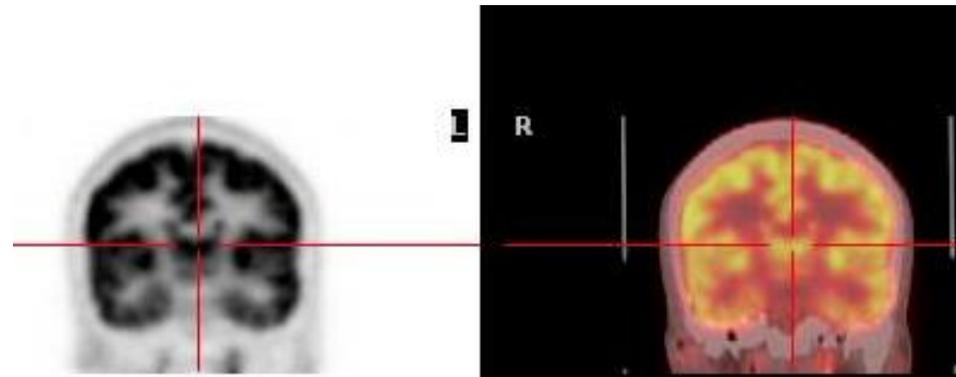
✓ **Fixation normale**



Coupes transverses



Coupes sagittales

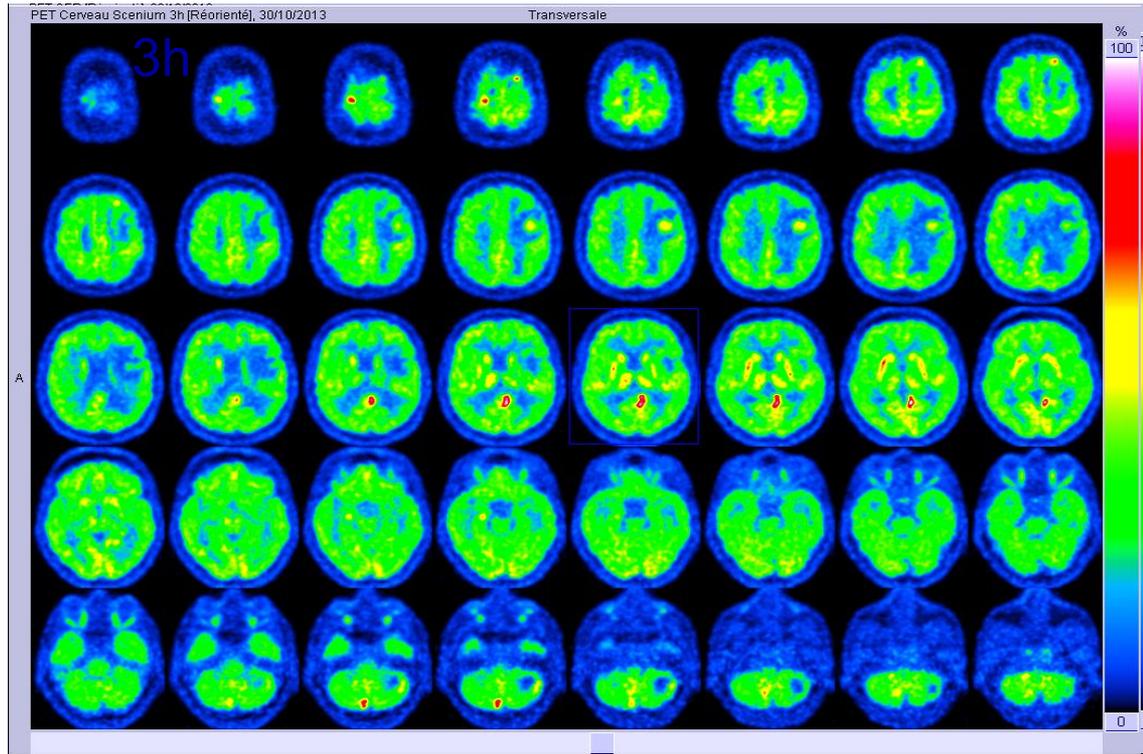
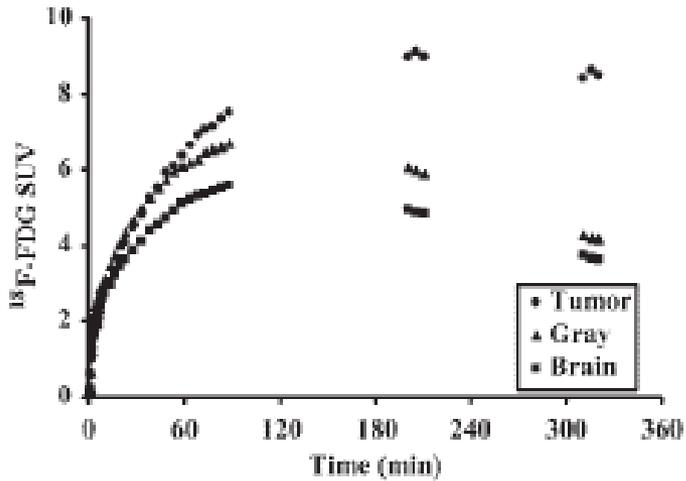


Coupes coronales

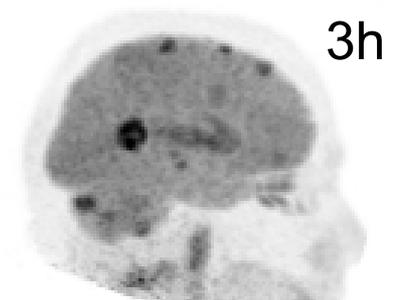
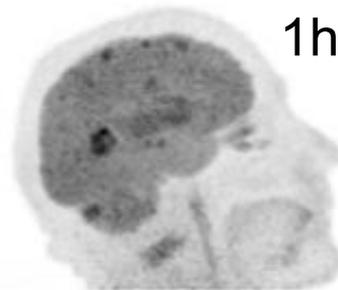
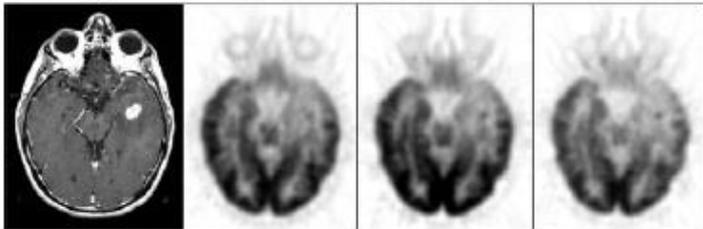
# TRACEURS TEP : $^{18}\text{F}$ -FDG

- ✓ Intérêt des images  $^{18}\text{F}$ FDG tardives

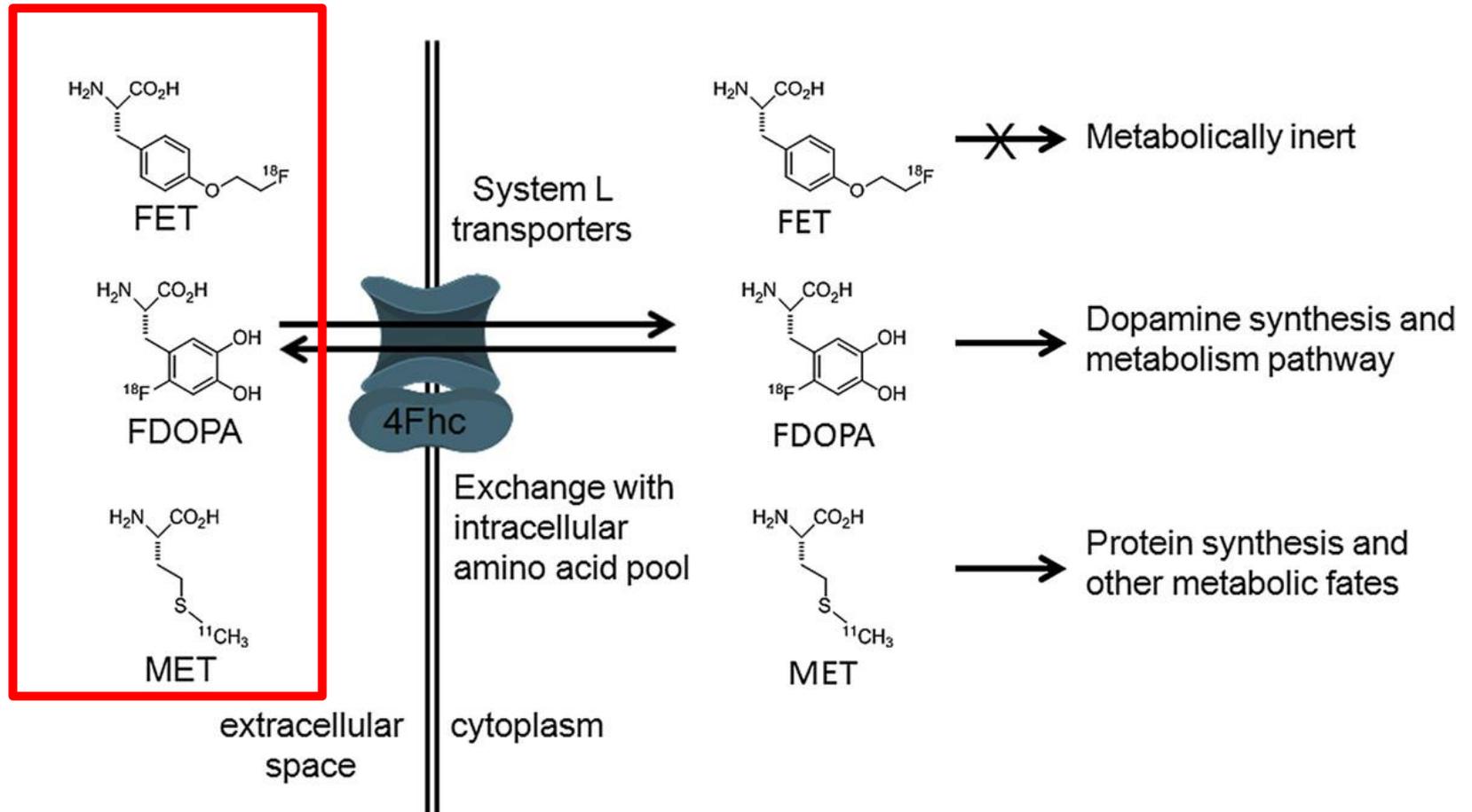
Image à  $> 3$  heures



MRI TIGd 45 min 82 min 415 min



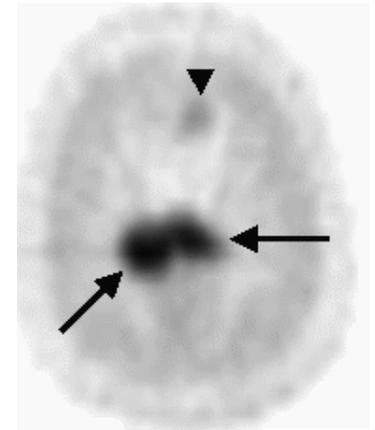
# TRACEURS DÉRIVÉS DES ACIDES AMINÉS



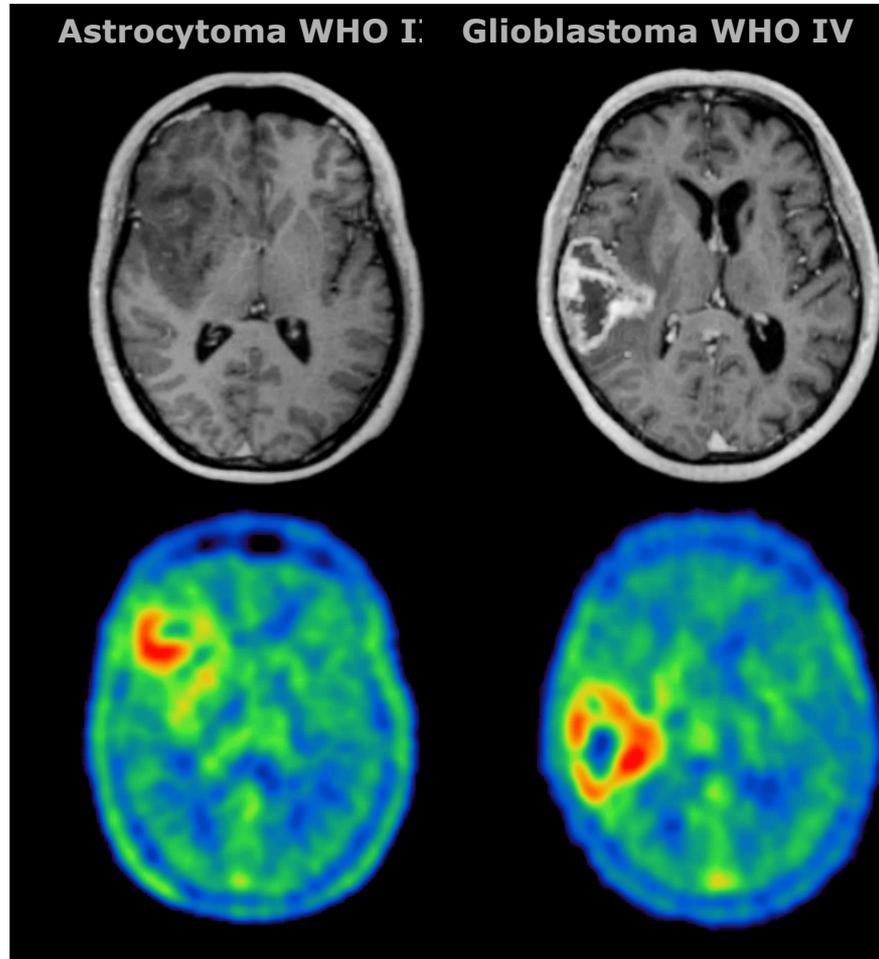
Mesure l'augmentation du transport médié par le transporteur des AA : système L (LAT1), surexprimé par le tissu tumoral en rapport avec l'augmentation de l'activité cellulaire

# TRACEURS DÉRIVÉS DES ACIDES AMINÉS

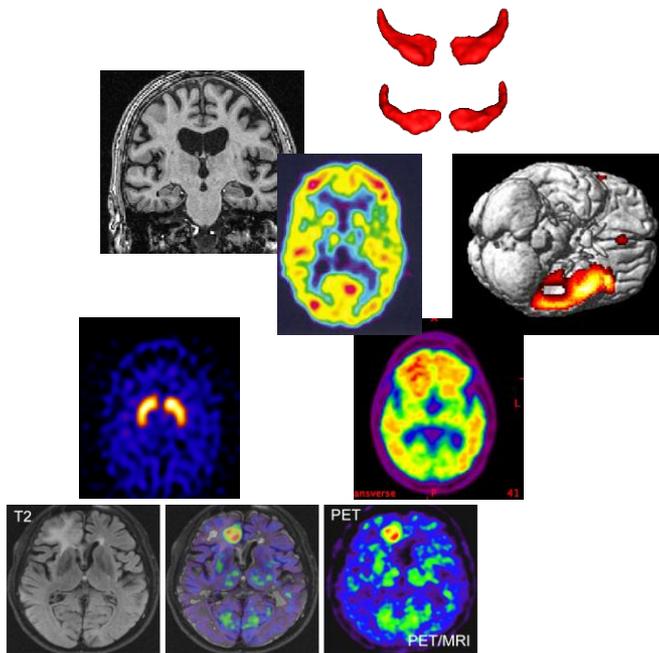
- Forte fixation du traceur sur le tissu tumoral par rapport au tissu sain
- Pas de rupture de la BHE
  - Se fixent l'absence de rupture de la BHE, indépendamment de la PDC en IRM (Herholtz 1998 )
  - Intérêt dans les tumeurs de bas grade



# TRACEURS DÉRIVÉS DES ACIDES AMINÉS



Images © K. Tatsh – Munich – Germany



# LES INDICATIONS



# PLACE DE L'IMAGERIE ISOTOPIQUE

- ✓ **Diagnostic différentiel récurrence tumorale et nécrose post radiothérapie +++**
  - Diagnostic souvent difficile à établir avec l'imagerie morphologique : PDC hétérogène, œdème, séquelles post-thérapeutiques
  - Guidage des biopsies : tumeurs souvent hétérogènes, intérêt de la fusion des images avec IRM
  
- ✓ **Autres**
  - Diagnostic initial
  - Grading histologique : TDM et IRM pris en défaut dans 40% des cas
  - Pronostic
  - Planning thérapeutique
    - Planning chirurgical
    - Aide à la délimitation des champs d'irradiation de radiothérapie
  - Suivi sous traitement de chimiothérapie
  
- ✓ **Intérêt dans les bas grades ?**

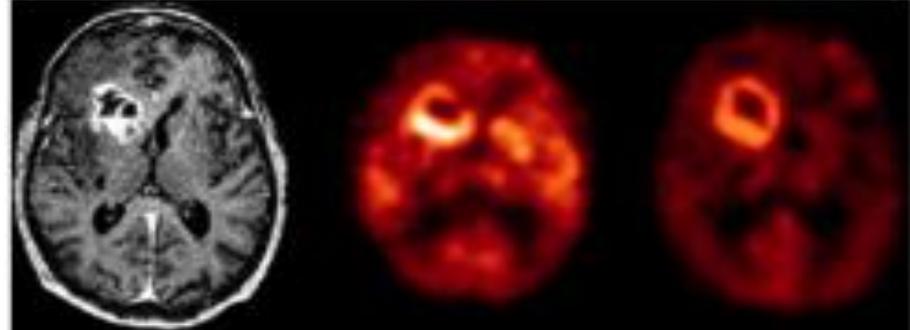
# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE

✓ « Règle générale » pour les traceurs TEP

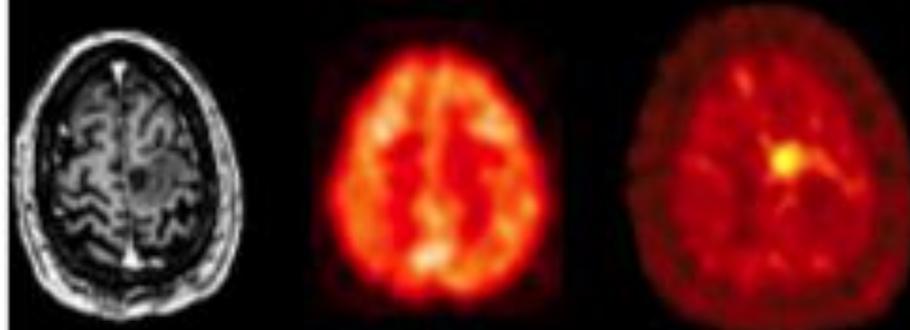
**FDG**

**MET**

RECIDIVE HAUT GRADE



RECIDIVE BAS GRADE



RADIONÉCROSE



# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE

- Traceur  $^{18}\text{F}$ -FDG : intérêt des images doubles phase
- Calcul d'index de fixation entre les images précoces et tardives
  - $L1/GM1$  et  $L2/GM2$  et  $[L2/GM2) - (L1/GM1)] / (L1/GM1)$
  - Augmentation supérieure à 20% de ce dernier est en faveur d'une récurrence tumorale avec une sensibilité de 95%, spécificité de 100% et exactitude diagnostique de 96,4%

J Neurooncol (2011) 103:137–146  
DOI 10.1007/s11060-010-0365-8

---

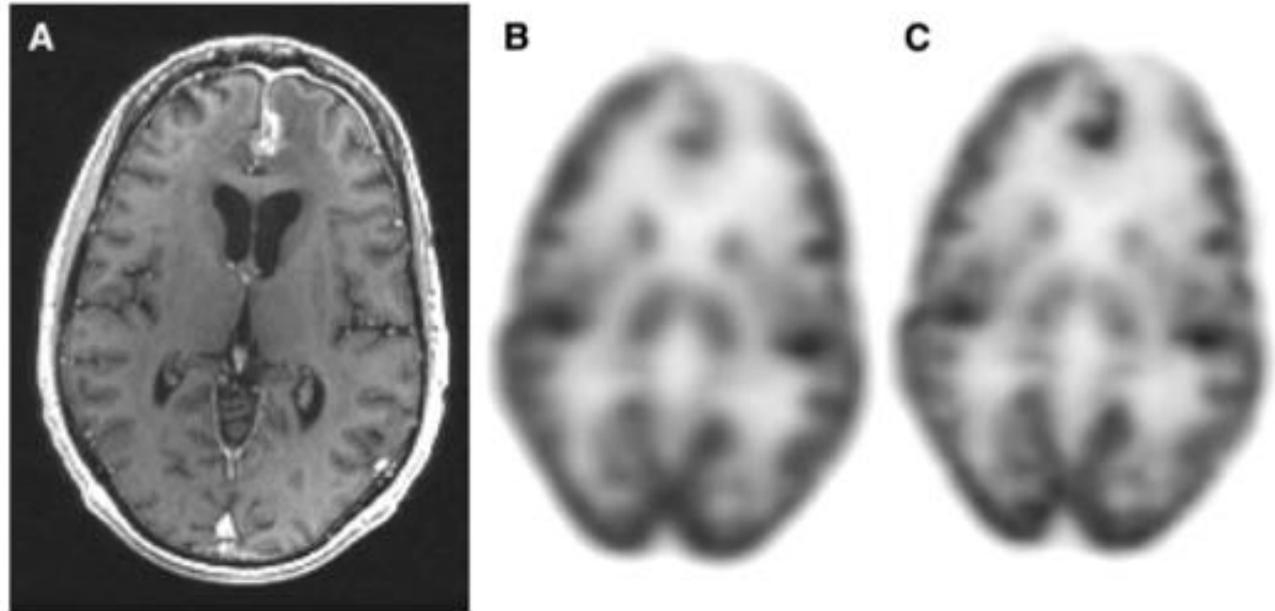
CLINICAL STUDY - PATIENT STUDY

## **Dual phase FDG-PET imaging of brain metastases provides superior assessment of recurrence versus post-treatment necrosis**

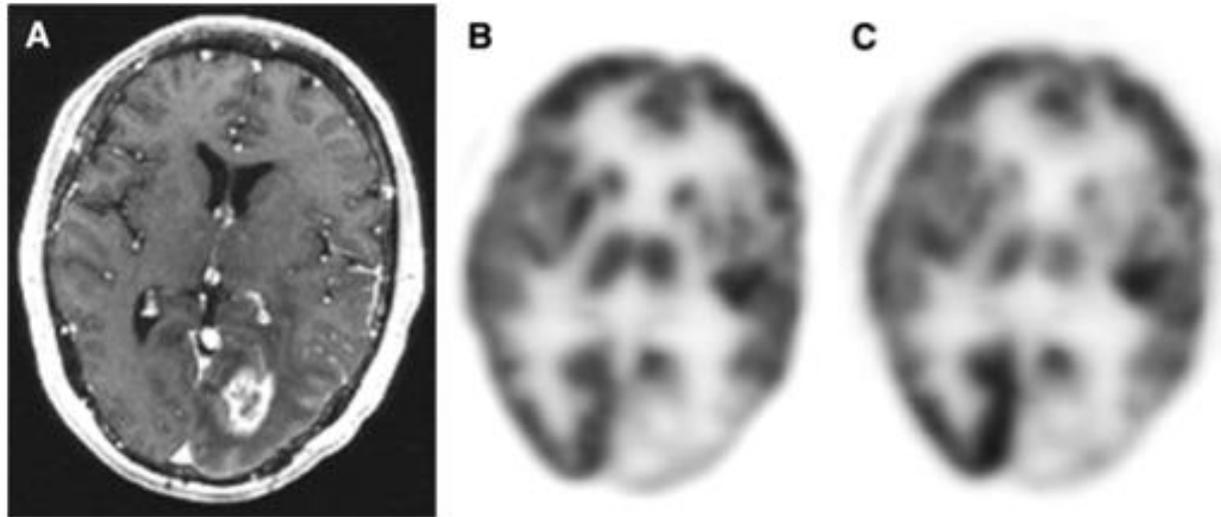
Laura L. Horkey · Edward M. Hsiao ·  
Stephanie E. Weiss · Jan Drappatz ·  
Victor H. Gerbaudo

# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE

**Fig. 2** Patient #11: MRI (a), early (b) and late FDG-PET (c) images. MRI demonstrates a midline frontal contrast-enhancing lesion suspicious for recurrent non-small cell lung cancer. Relative to normal contralateral gray matter, the SUVmax of the lesion increased by 42.9%. This was confirmed by surgical biopsy 9 weeks after the PET scan



# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE



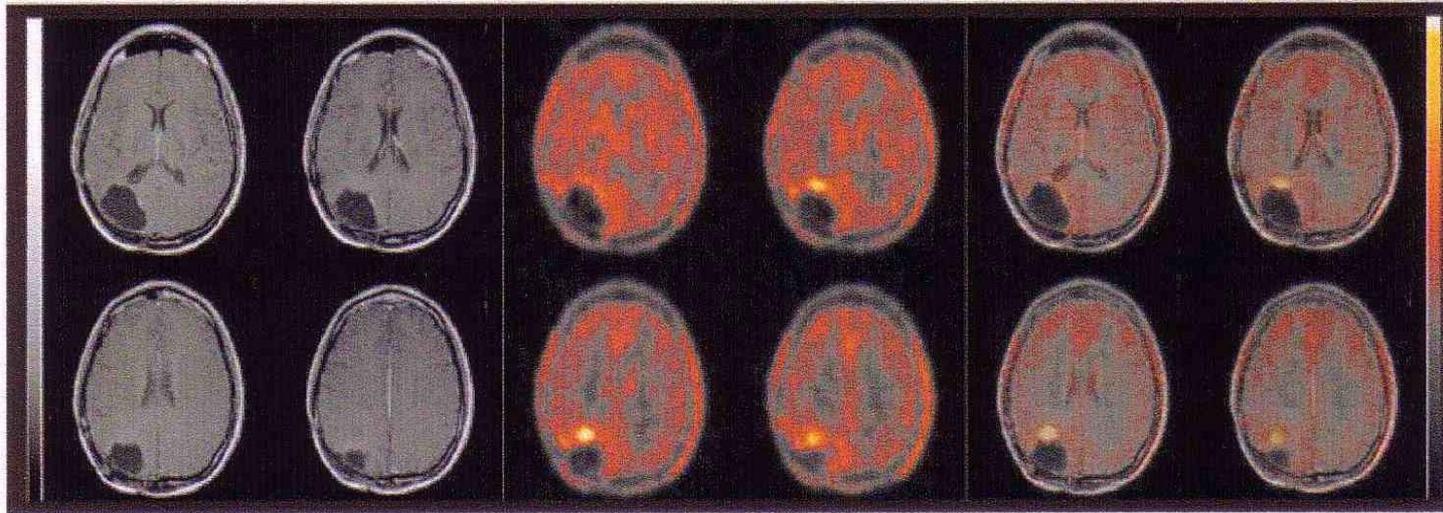
**Fig. 5** Patient #21: MRI (a), early (b) and late FDG-PET (c) images. This is a 47-year-old female status post radiosurgery 4 years ago to metastatic lung adenocarcinoma. Low uptake in the region on early images decreases on delayed images, consistent with radiation

necrosis. SUVmax relative to the normal contralateral gray matter decreased by 7.3%. Follow-up serial MRI scans demonstrated lesion stability over the next 22 months

# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE

- ✓ Le traceur  $^{18}\text{F}$ -fluoroethyltyrosine (Pöpperl 2004)
  - 42 patients suspects de récurrence
  - Diagnostic histologique de certitude chez 26 patients dans les 4 semaines après la TEP, 16 autres ont une évolution clinique péjorative rapide
  - Analyse semi quantitative :  $\text{SU}_{\text{max}}$  sur les images tardives (>30 min post injection)
  - Diagnostic différentiel récurrence / modifications post thérapeutiques en utilisant le rapport  $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{BG}$  :  
**exactitude diagnostique dans 100% des cas, même en l'absence de PDC sur l'IRM**

# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE



Astrocytome anaplasique traité initialement par chirurgie, radiothérapie et immunoradiothérapie intralésionnelle

Suspicion de récurrence 20 mois après le traitement initial

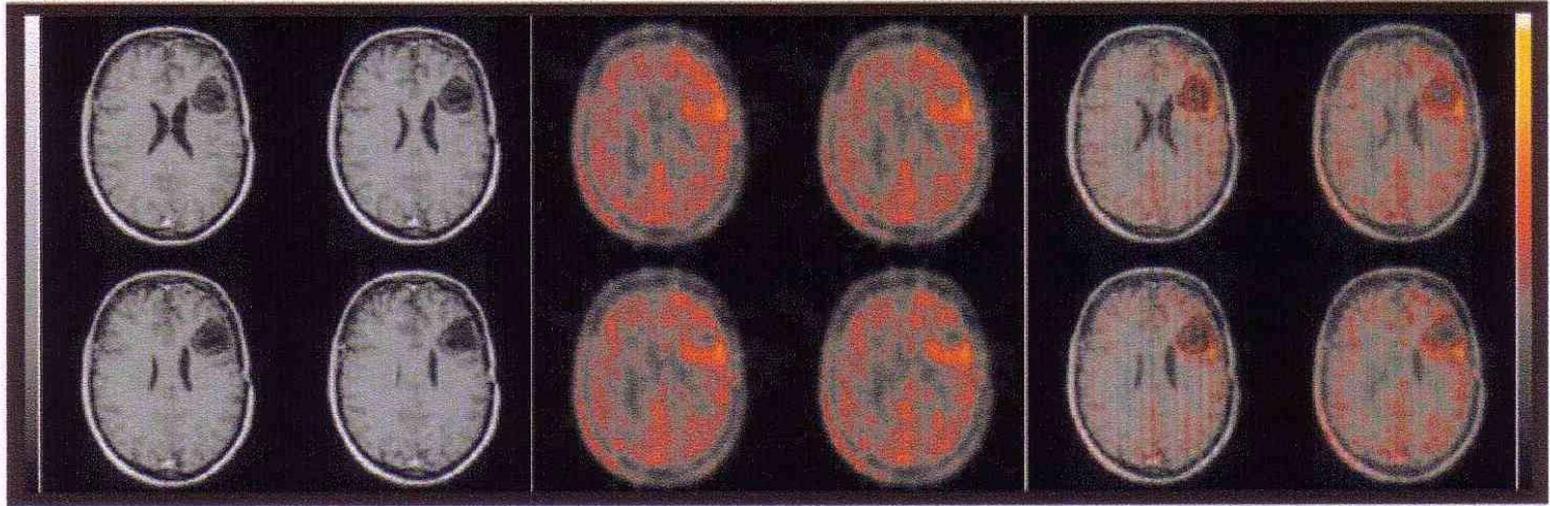
→ pas de PDC suspecte en IRM

→  $^{18}\text{F}$ -FET :  $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{BG} = 4$

→ Biopsie : grade IV

*(Pöpperl 2004)*

# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE

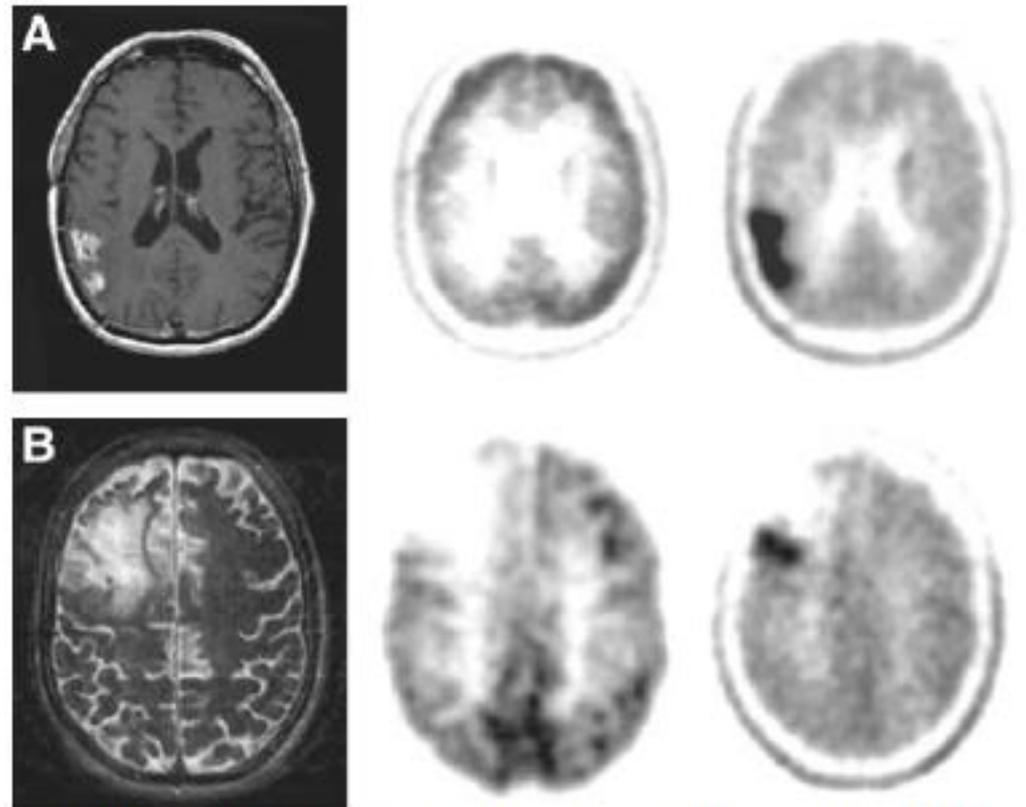


Astrocytome de grade II traité initialement par chirurgie, radiothérapie  
Suspicion de récurrence 67 mois après le traitement initial

- PDC modérée sur les bords de la cavité en IRM
- $^{18}\text{F}$ -FET :  $\text{SUV}_{\text{max}}/\text{BG} = 1.7$
- Biopsie : pas de récurrence tumorale

# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE

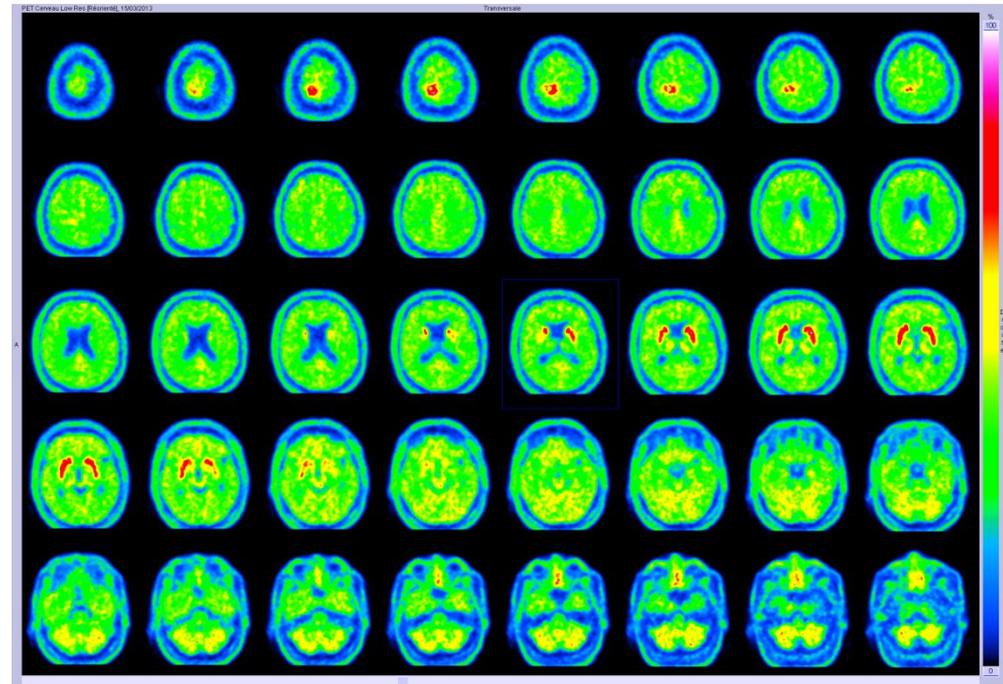
- **$^{18}\text{F}$ -DOPA et récidence**



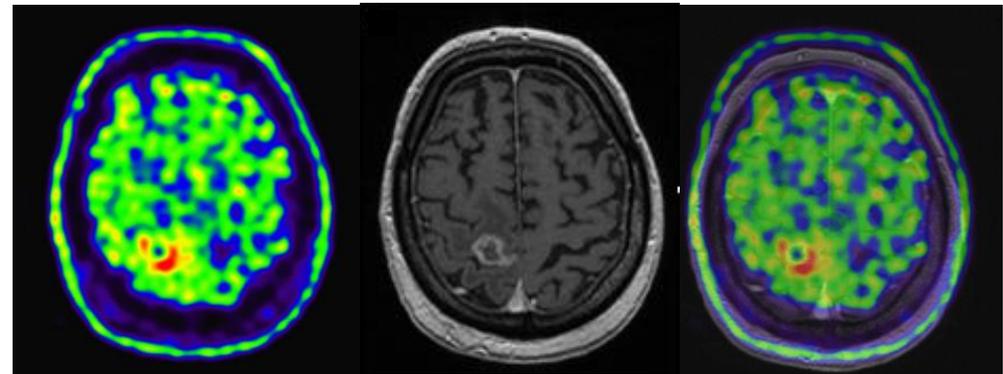
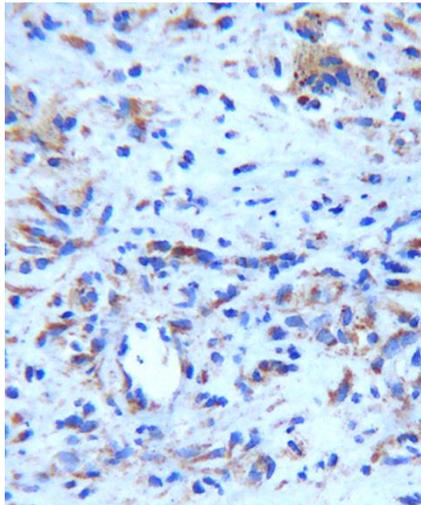
**FIGURE 3.** MRI (left),  $^{18}\text{F}$ -FDG PET (middle), and  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET (right) for evaluating recurrent tumors. (A) Recurrent glioblastoma. (B) Recurrent grade II oligodendroglioma.

## ■ 18F-DOPA et récurrence

- Homme de 66 ans
- Métastase pariétale droite (poumon) traitée par Cyber Knife
- Récurrence ou radionécrose ?
- Chirurgie: radionécrose



Astrocytes  
réactionnels  
exprimant LAT1



# Diagnostic initial

## Grading

### ✓ Traceur 18F-FDG

#### – Grading histologique +++

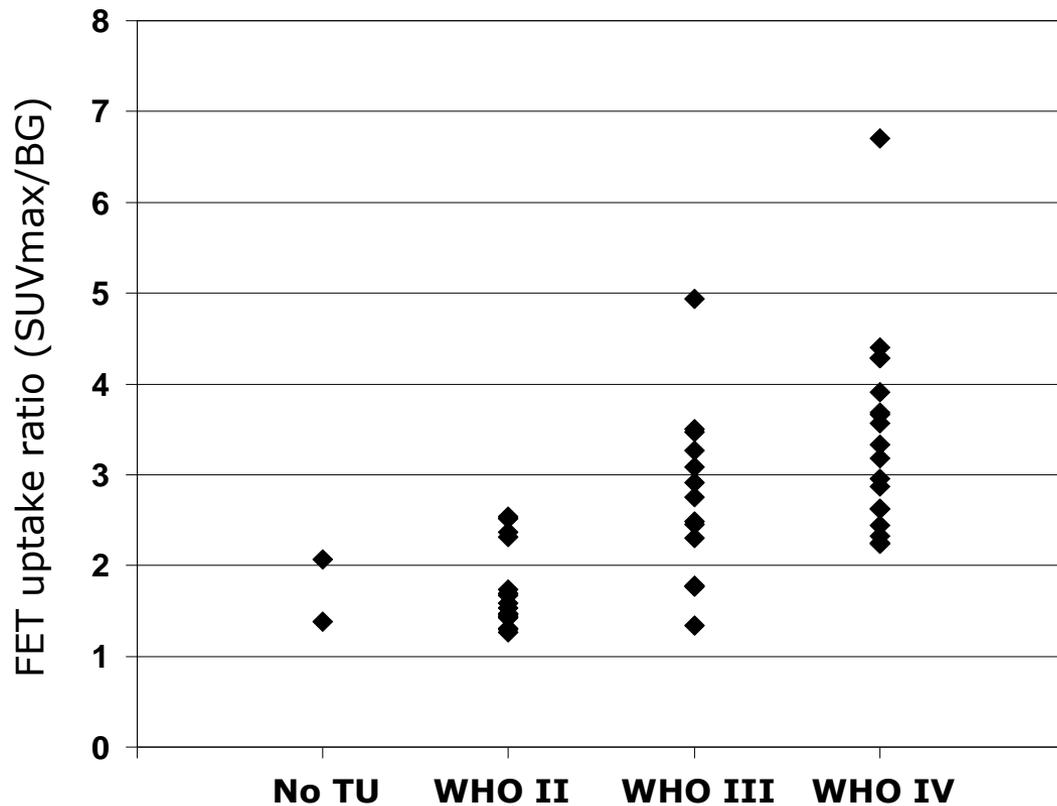
- 1982 Di Chiro : corrélation positive entre le grade tumoral et l'activité glycolytique de la tumeur
- 2003 Padma : étude rétrospective sur 331 patients avant traitement et histologie
  - » Fixation faible : 86% bas grade
  - » Fixation élevée : 94% haut grade, 7% faux positifs (11 bas grade avec évolution péjorative rapide)
- 2012 Gulyas :
  - » Se : 70-100%, Spe : 70-80%
  - » Haut /bas grade : Se = 70%, Spe = 100%

# Diagnostic initial

## Grading

✓ **Acides aminés**

$^{18}\text{F}$ -FET



*Pöpperl et al. EJNMMI 2004 and unpublished data 2004-2006*

# Diagnostic initial

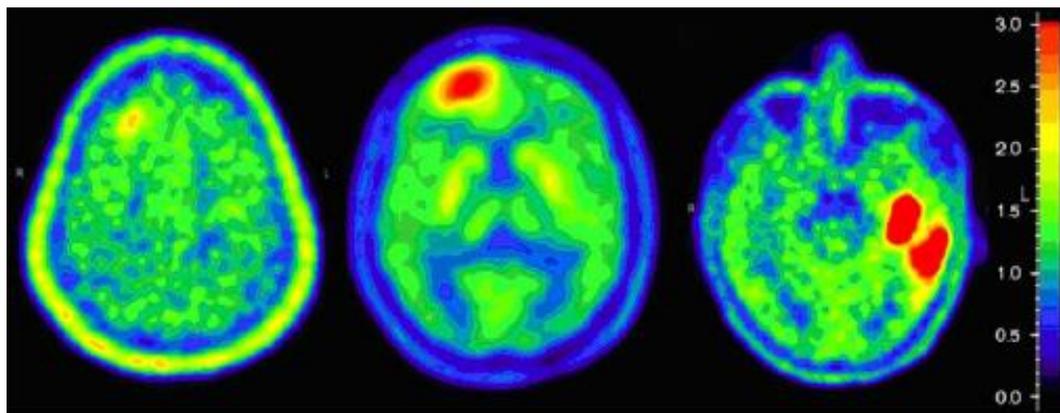
## Grading

### ■ Acides aminés

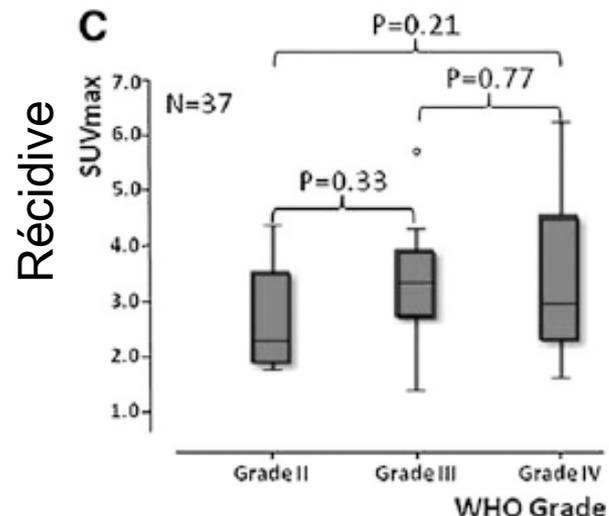
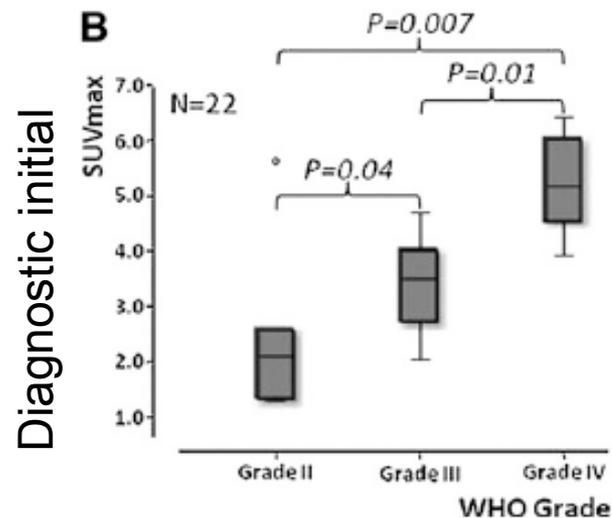
$^{18}\text{F}$ -FDOPA

Fixation  $^{18}\text{F}$ -FDOPA serait corrélée au grade seulement pour le diagnostic initial

Fueger B... Chen W et al. JNM 2010



WHO grade:	II	III	IV
Histology:	oligodendroglioma	oligoastrocytoma	glioblastoma
Ki-67:	1%	25%	40%
SUVmax:	2.39	3.49	6.42



# Diagnostic initial

## Pronostic

### ✓ Traceur 18F-FDG

#### – **Facteurs pronostiques +++**

– Valeur pronostique : index de fixation corrélée à la survie (Padma 2003)

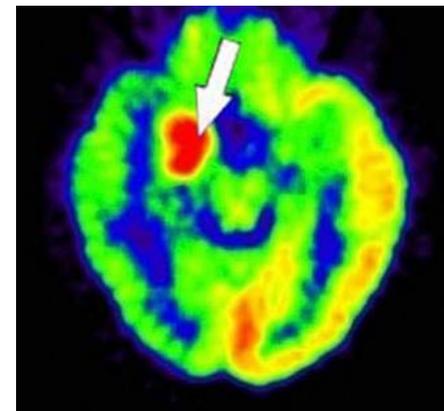
- Captation faible : 94% de survie à 1 an et 20 % à 5 ans

- Captation élevée : 29% de survie à 1 an et 0% à 5 ans

– Diminution de la consommation de glucose par le tissu sain (DelaPaz 1983, Hölzer 1993)

- Autour de la tumeur (haut grade) : oedème, inactivation fonctionnelle, infiltration

- À distance : controlatéral, cervelet : oedème, corticothérapie, régions fonctionnellement liées à la zone tumorale : réorganisation des circuits neuronaux



# Diagnostic initial

## Pronostic

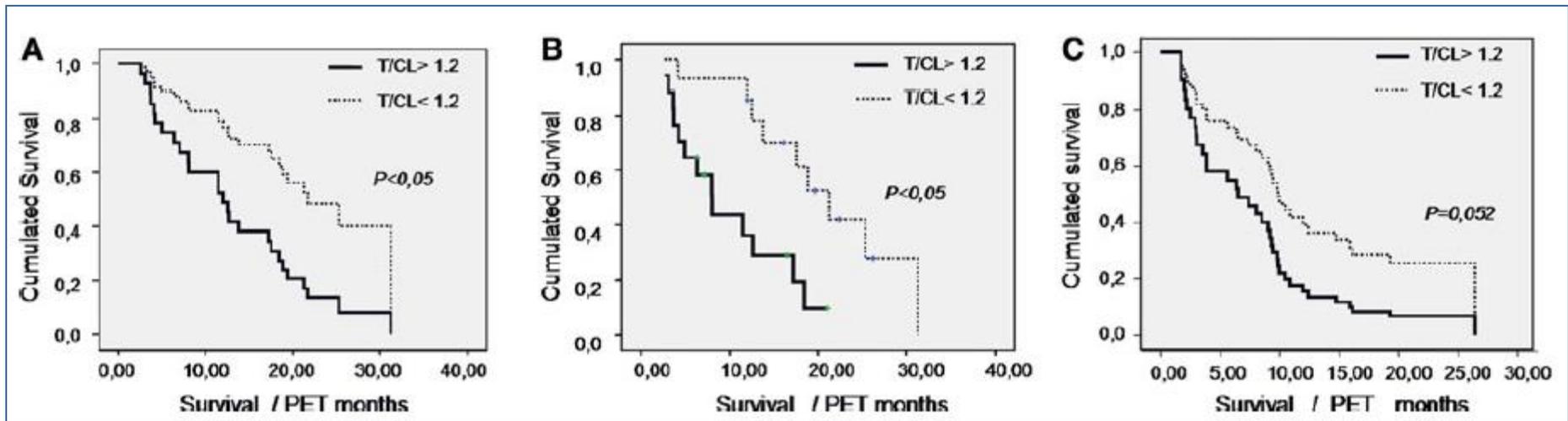
### ■ $^{18}\text{F}$ -FDG

Fixation corrélée au pronostic

Overall Survival  
High grade Glioma

Overall Survival  
Glioblastoma

Event Free Survival  
High grade Glioma



## Independent prognostic value of pre-treatment $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in high-grade gliomas

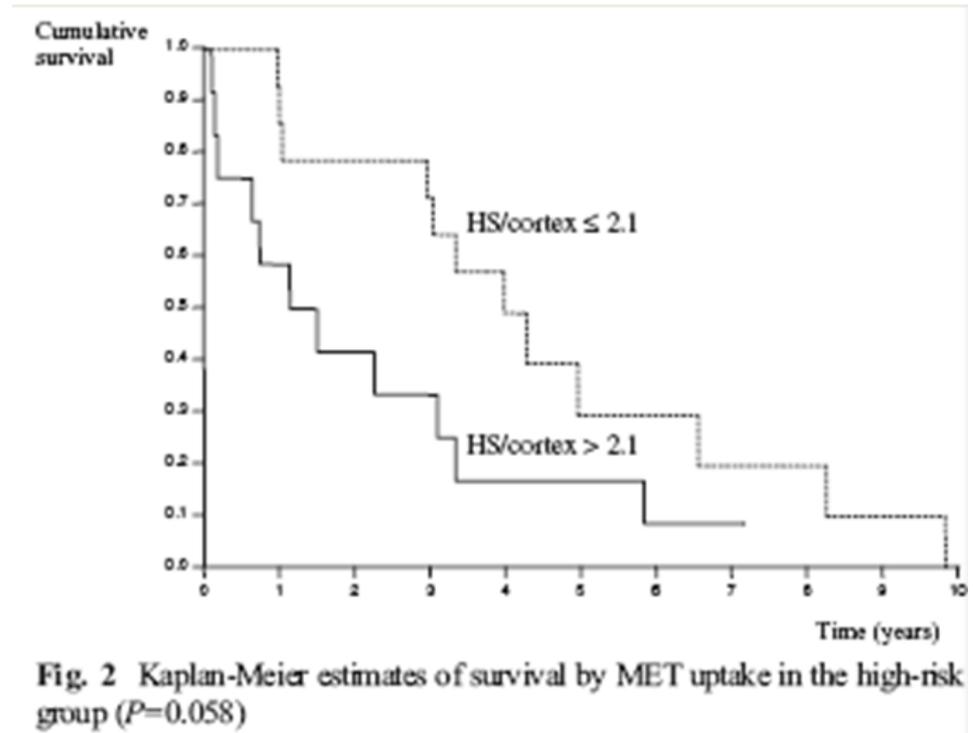
Cécile Colavolpe · Philippe Metellus · Julien Mancini · Maryline Barrie ·  
Céline Béquet-Boucard · Dominique Figarella-Branger · Olivier Mundler ·  
Olivier Chinot · Eric Guedj

J Neurooncol (2012) 107:527–535

# Diagnostic initial

## Pronostic

- Acides aminés



Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) 35:65–71  
DOI 10.1007/s00259-007-0531-1

ORIGINAL ARTICLE

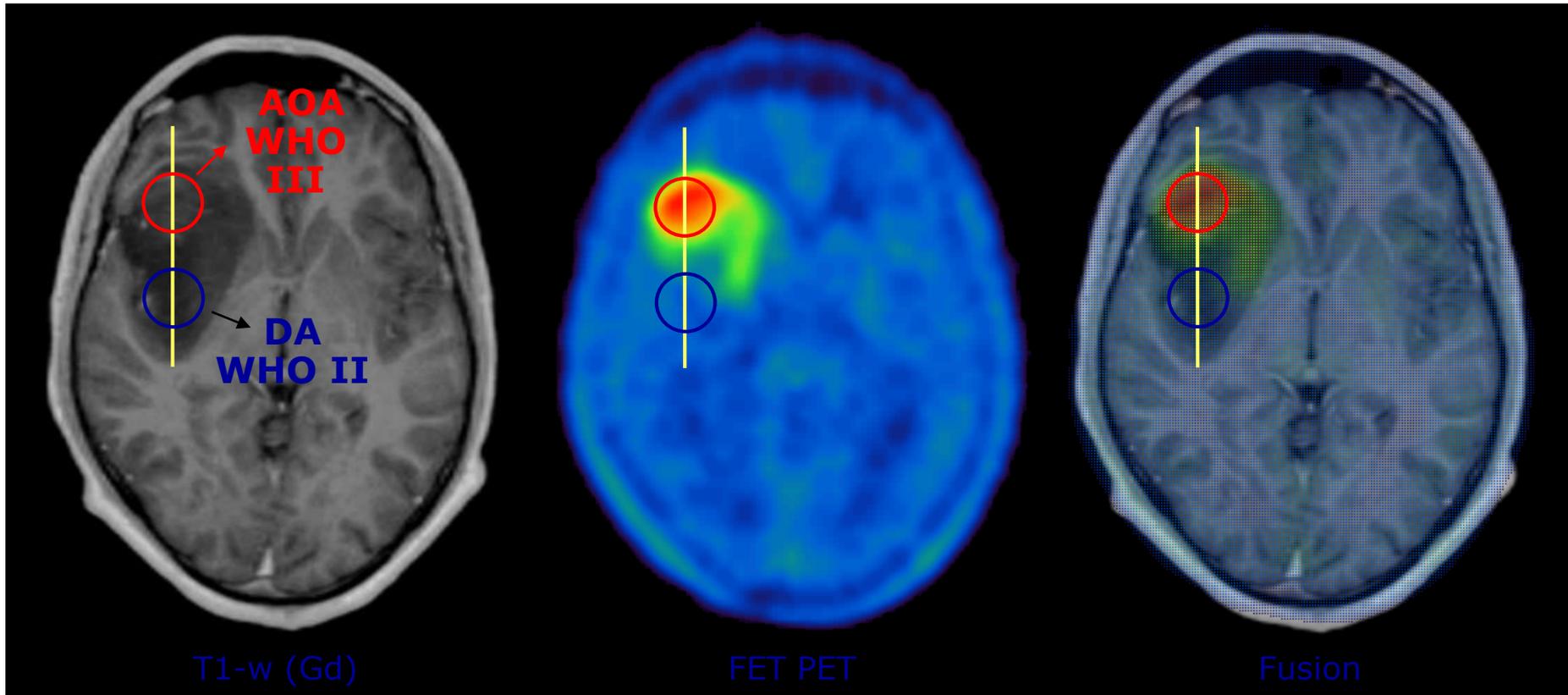
## Adding $^{11}\text{C}$ -methionine PET to the EORTC prognostic factors in grade 2 gliomas

A. Smits · E. Westerberg · D. Ribom

# Diagnostic initial / Récidive

## Guidage des biopsies

- Acides aminés > FDG

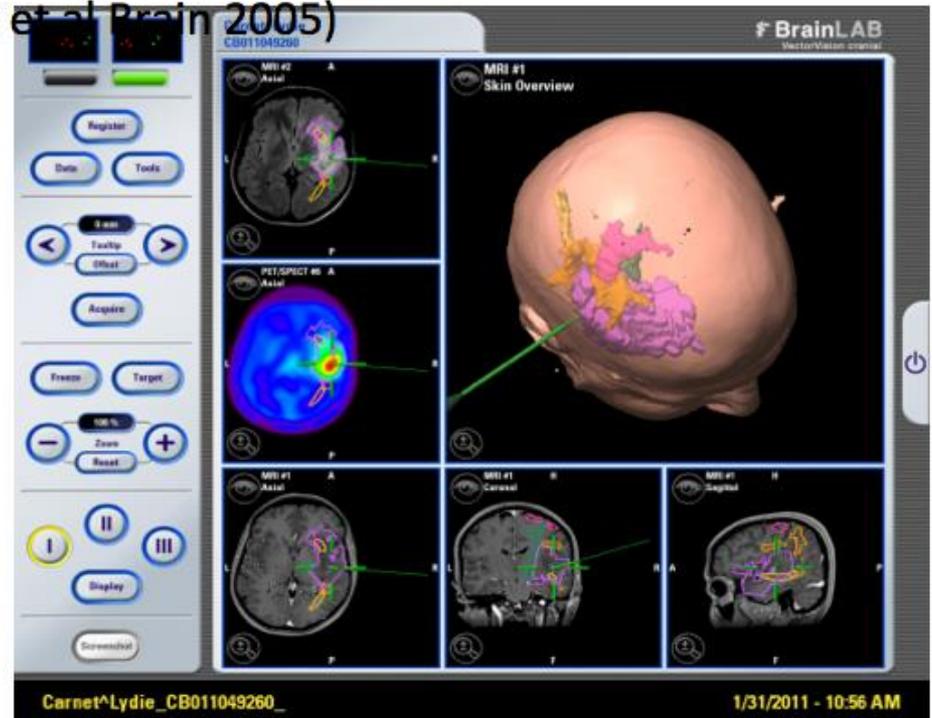


# CIBLAGE BIOPSIE

Biopsie ciblées selon PET FET associée IRM : 31 patients (52 pvmts)

Se identique mais meilleure spécificité (93 % vs 53% IRM exclusive)

Leit et al Brain 2005)



# Planning thérapeutique

## Planning chirurgical

### ■ Acides aminés > FDG

Intégration de la TEP =  
amélioration de l'exérèse  
Amélioration de la survie

Benoît J.M. Pirotte, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery,  
Erasmus Hospital,  
Université Libre de Bruxelles,  
Brussels, Belgium

Marc Levivier, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery,  
Erasmus Hospital,  
Université Libre de Bruxelles,  
Brussels, Belgium

Serge Goldman, M.D., Ph.D.

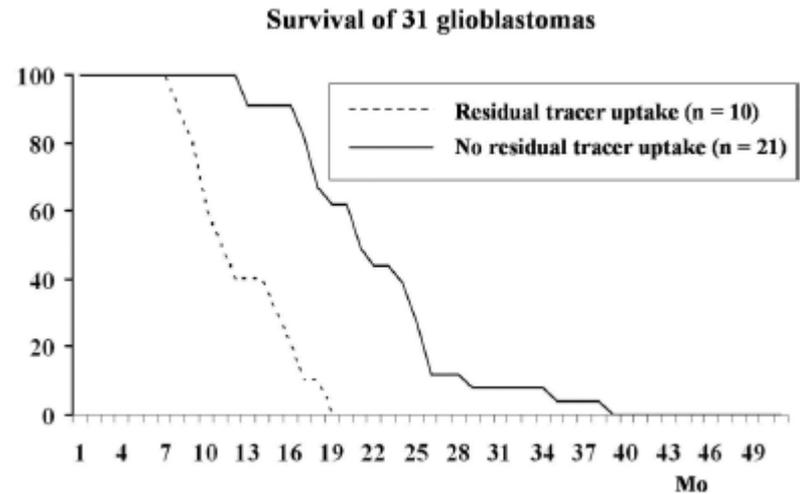
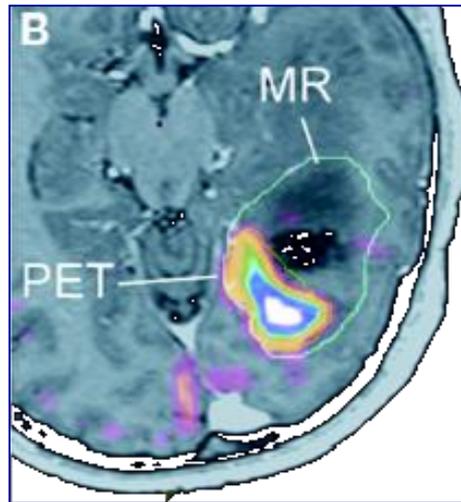
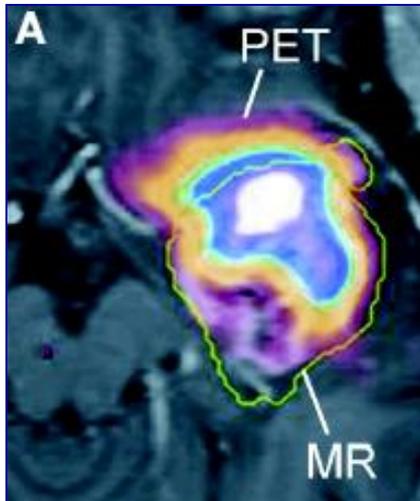
PET-Cyclotron Biomedical Unit,  
Erasmus Hospital,  
Université Libre de Bruxelles,

CLINICAL STUDIES

Neurosurgery 2009

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY-GUIDED  
VOLUMETRIC RESECTION OF SUPRATENTORIAL  
HIGH-GRADE GLIOMAS: A SURVIVAL ANALYSIS  
IN 66 CONSECUTIVE PATIENTS

$^{11}\text{C}$ -MET

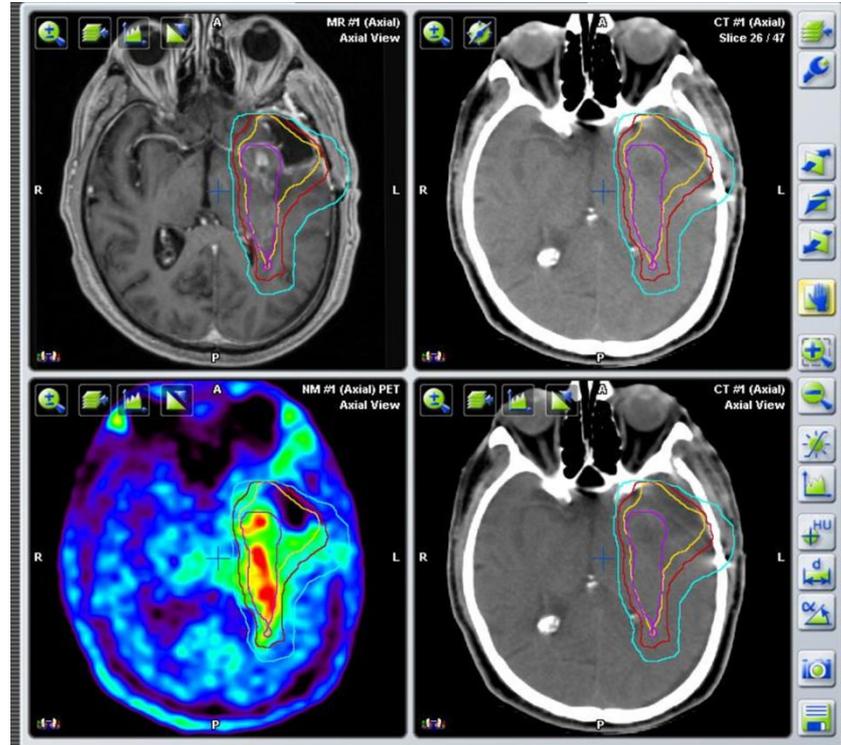


# Planning thérapeutique

## Planning de la radiothérapie

- Acides aminés > FDG

Intégration des données TEP dans la délimitation du volume à irradier



Accuracy of amino acid PET for brain tumour delineation in comparison with histologic evaluation.

Author	N <sup>a</sup>	Technique	Sensitivity <sup>b</sup> (%)	Specificity <sup>b</sup> (%)
Braun	32	MET-PET	87 (26/30)	75 (3/4)
Pirotte	32	MET-PET	100 (61/61)	100 (9/9)
Kracht	30	MET-PET	87 (87/100)	89 (16/18)
Pauleit	31	FET-PET	93 <sup>c</sup>	94 <sup>c</sup>
		MRI <sup>d</sup>	96	53

[Radiotherapy and Oncology 96 \(2010\) 325–327](#)

Review

PET for radiation treatment planning of brain tumours

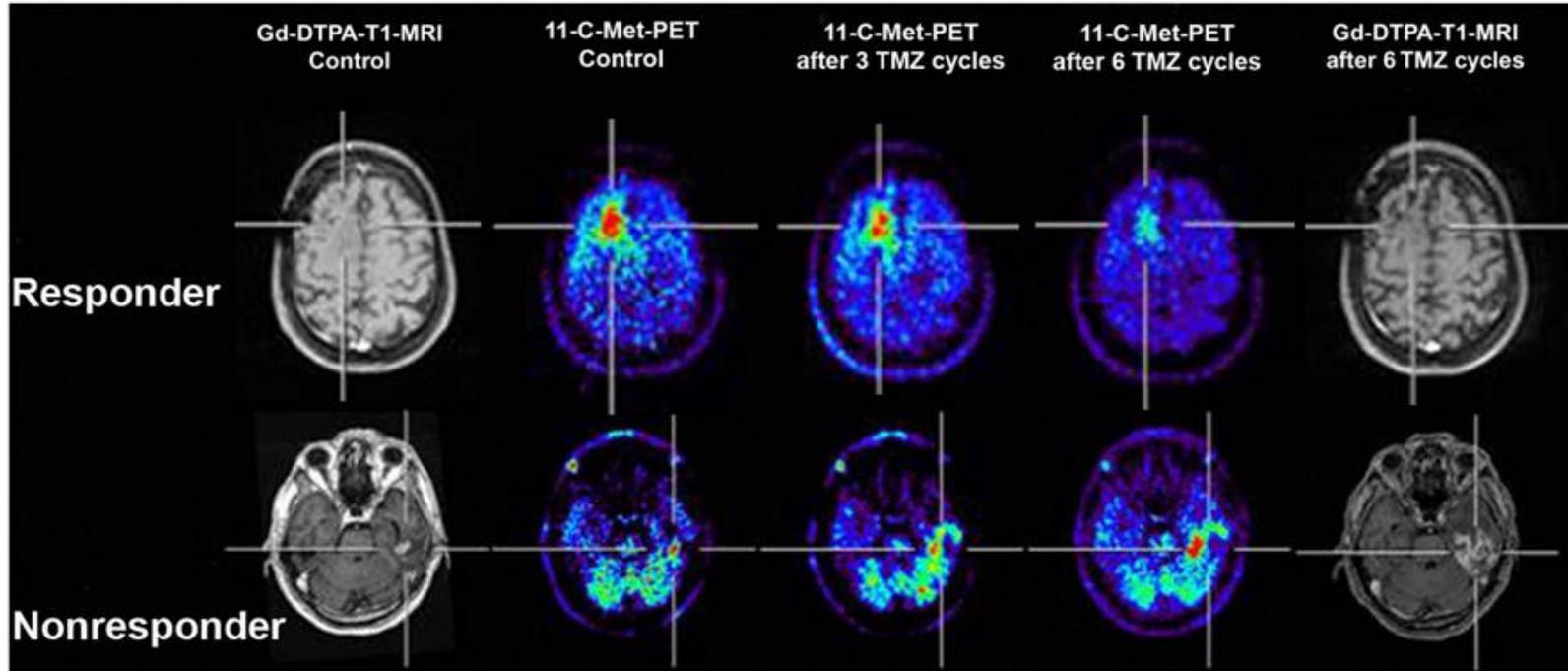
Anca-L. Grosu<sup>a,\*</sup>, Wolfgang A. Weber<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Radiation Oncology, University of Freiburg, Germany; <sup>b</sup>Department of Nuclear Medicine, University of Freiburg, Germany

# Suivi

## Evaluation de l'efficacité des traitements

### ✓ Acides aminés



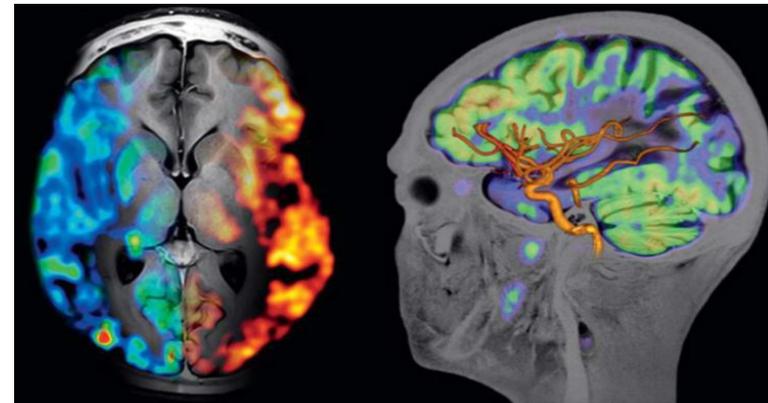
### Use of $^{11}\text{C}$ -methionine PET to monitor the effects of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas

Norbert Galldiks<sup>1</sup>, Lutz W. Kracht<sup>1</sup>, Lothar Burghaus<sup>1</sup>, Anne Thomas<sup>1</sup>, Andreas H. Jacobs<sup>1</sup>, Wolf-Dieter Heiss<sup>1</sup>, Karl Herholz<sup>1</sup>

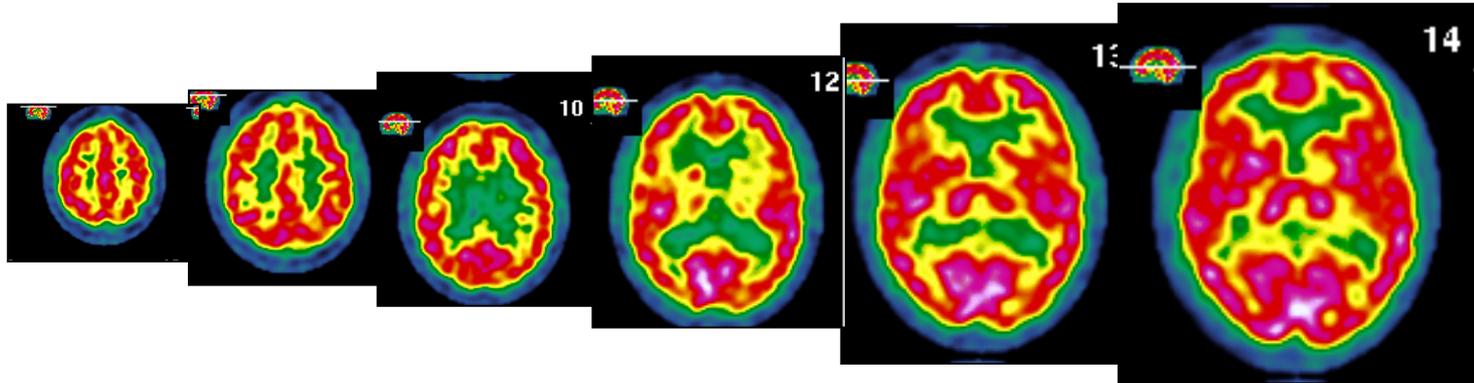
<sup>1</sup>Department of Neurology, University of Cologne and Max Planck-Institute for Neurological Research, Cologne, Germany

# Systemes couplés TEP - IRM

- ✓ TEP - IRM : imagerie multimodale de demain
  
- ✓ TEP et IRM complémentaires et synergiques
  - IRM examen de référence:
    - Anatomie macroscopique
    - Analyse moléculaire
    - Exploration vasculaire
  
  - TEP: radio-traceurs marqueurs de récepteurs, de processus métaboliques spécifiques.



# Systemes couplés TEP - IRM



Acquisition TEP dynamique (FDG ou neurorécepteurs)



*t = 60 min*

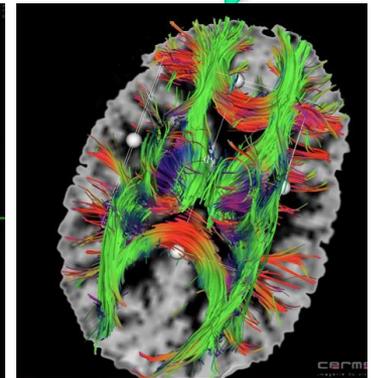
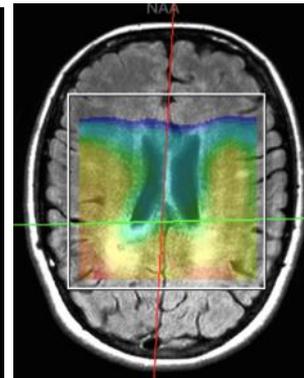
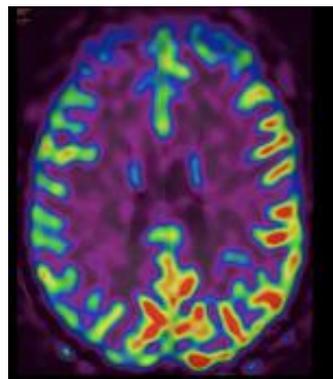
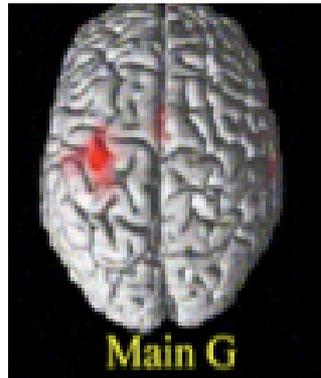
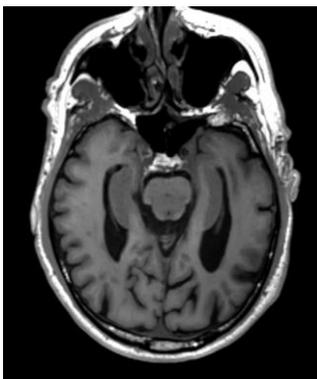
Anatomie

IRM f

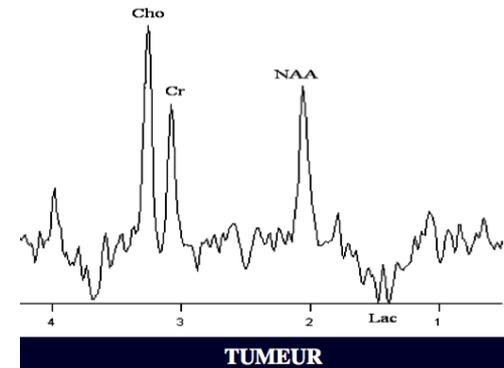
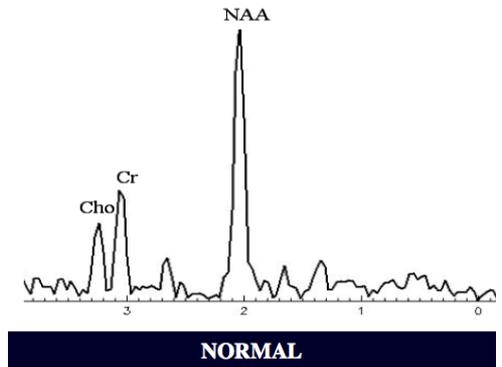
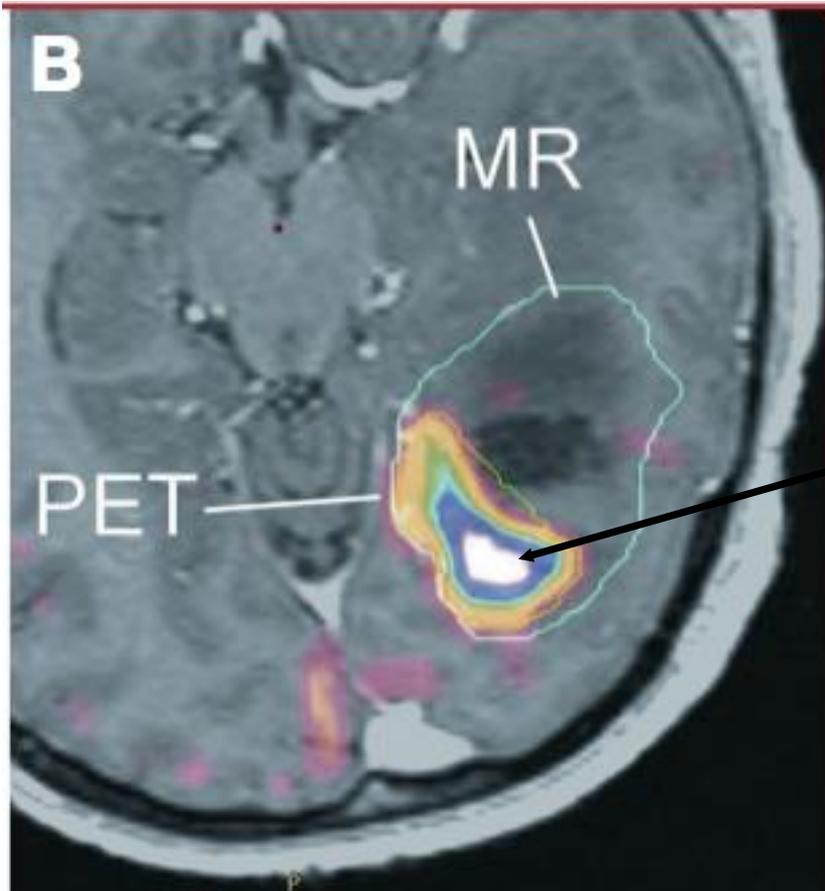
ASL

Spectro

Tractographie



# Systèmes couplés TEP - IRM



# En pratique ?

**Diagnostic  
?**

**Grade ?**

**Suivi  
réponse ?**

**Où  
biopsier ?**

**récidive ?**

**Limites  
tumoraux  
?**

**Pronostic  
?**

**complicati  
ons ?**



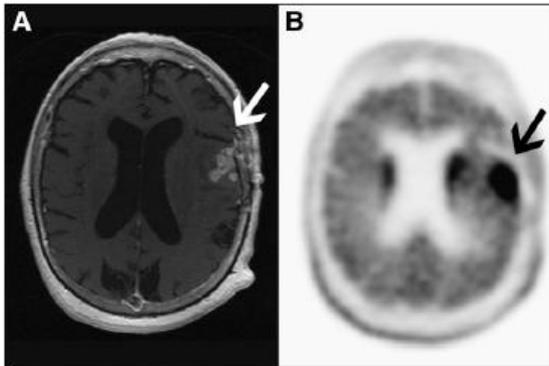
INDICATIONS	TRACEURS TEP				
	<sup>18</sup> FDG	<sup>11</sup> CMET	<sup>18</sup> FET	<sup>18</sup> FDOPA	<sup>18</sup> FLT
Grading initial	non	X	X BAS GRADE	X	non
Pronostic, survie	X	X	X	X	x Haut grade
Récidive, radionécrose	+/- Haut grade	X	X	X	Haut grade
Efficacité sous traitement	+/- Haut grade	X	X	X	X
Pré-planning de radiothérapie	non	X	X	X	Pas d'étude

## ■ 18F-DOPA : impact sur la prise en charge des patients

- Dans 41% des cas

### Impact of 3,4-Dihydroxy-6-<sup>18</sup>F-Fluoro-L-Phenylalanine PET/CT on Managing Patients with Brain Tumors: The Referring Physician's Perspective

Franziska Walter<sup>1,2</sup>, Timothy Cloughesy<sup>2</sup>, Martin A. Walter<sup>1,2\*</sup>, Albert Lar<sup>2</sup>, Phooanh Nghiemphu<sup>2</sup>, Naveed Wagie<sup>2</sup>, Barbara Fueger<sup>1,2</sup>, Nagichettiar Satyamurthy<sup>1</sup>, Michael E. Phelps<sup>1</sup>, and Johannes Czernin<sup>1,2</sup>

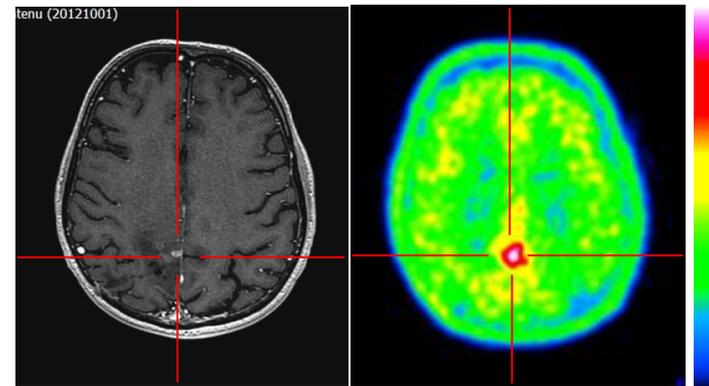


J Nucl Med 2012; 53:393-398

- 58 patients (7 initiales; 51 récidives)
- Evaluation visuelle (vs striatum)
- Questionnaires aux prescripteurs

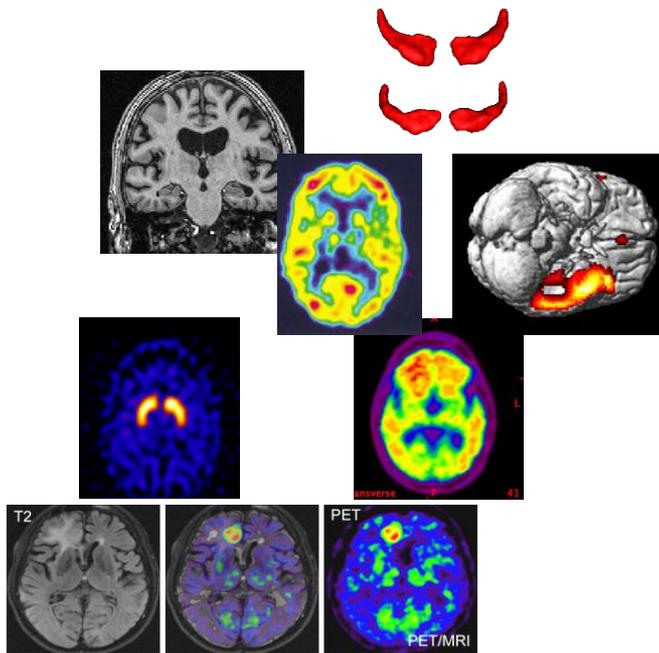
F. Walter et al. JNM 2012

- Dans 38.5% des cas



- 52 TEP chez 30 pts (tous des récidives)
- Evaluation visuelle échelle de couleur dédiée (vs striatum)
- Etude prospective des propositions de la RCP de neuro-oncologie sans et avec les résultats de la 18F-FDOPA : étude POSEIDON

J. Darcourt et al. EANM 2013



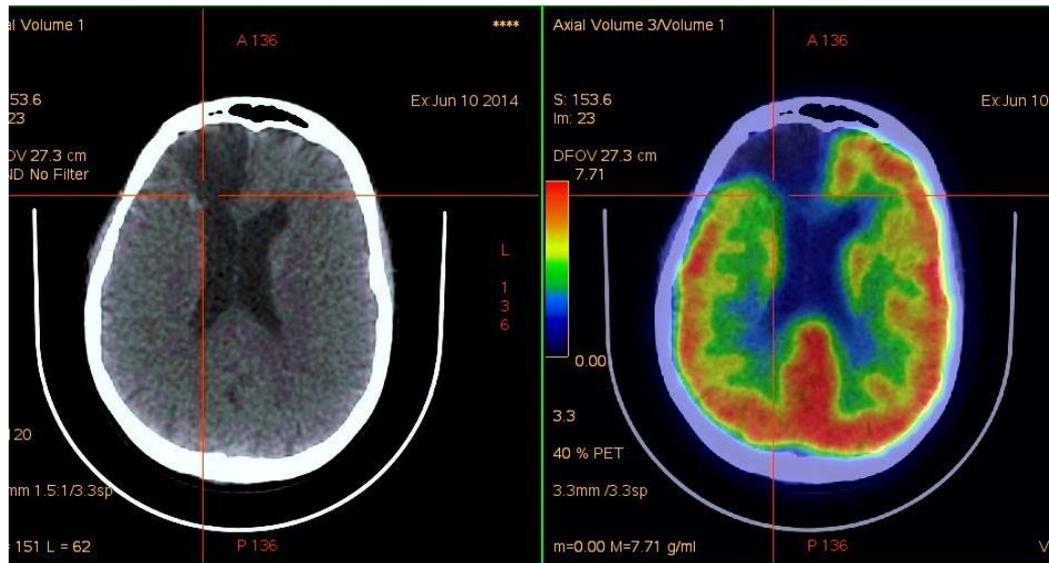
# CAS CLINIQUES



# Cas 1

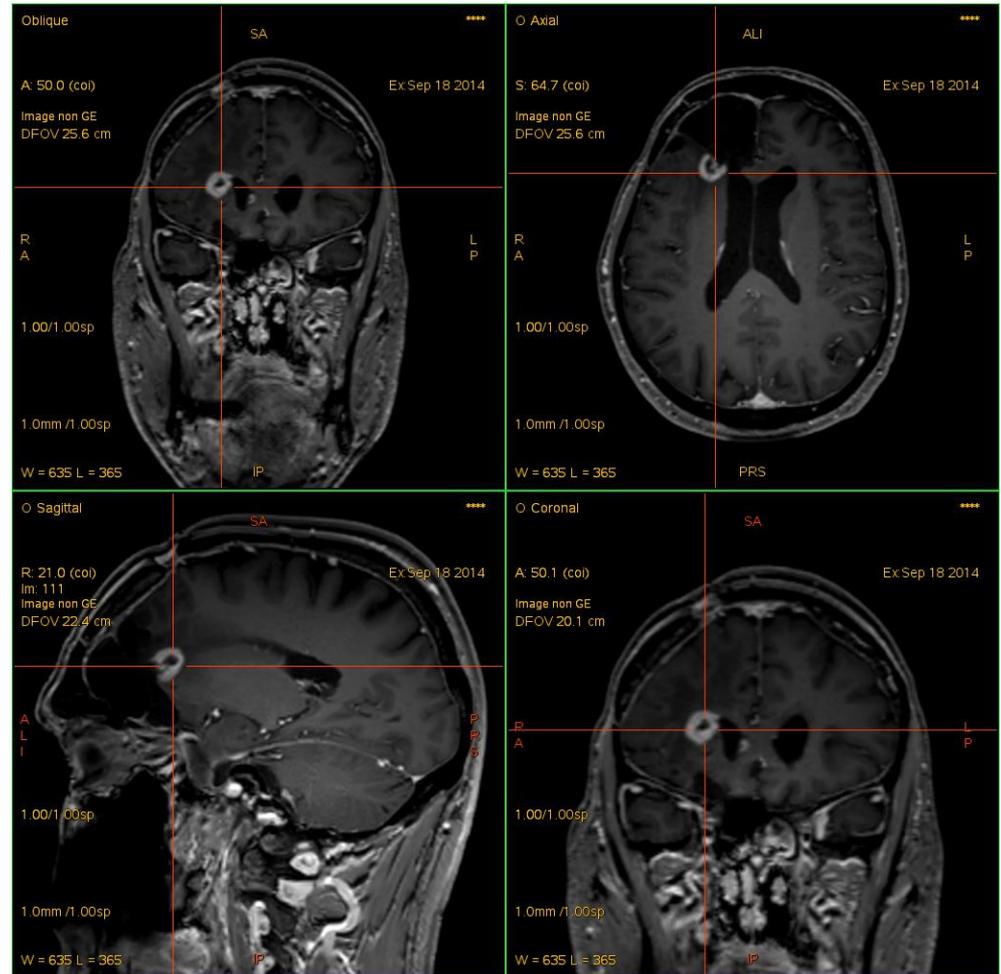
✓ Monsieur R. 59 ans

- 2013 céphalées: Oligoastrocytome de GIII opéré + radiot stéréotaxique



# Cas 1

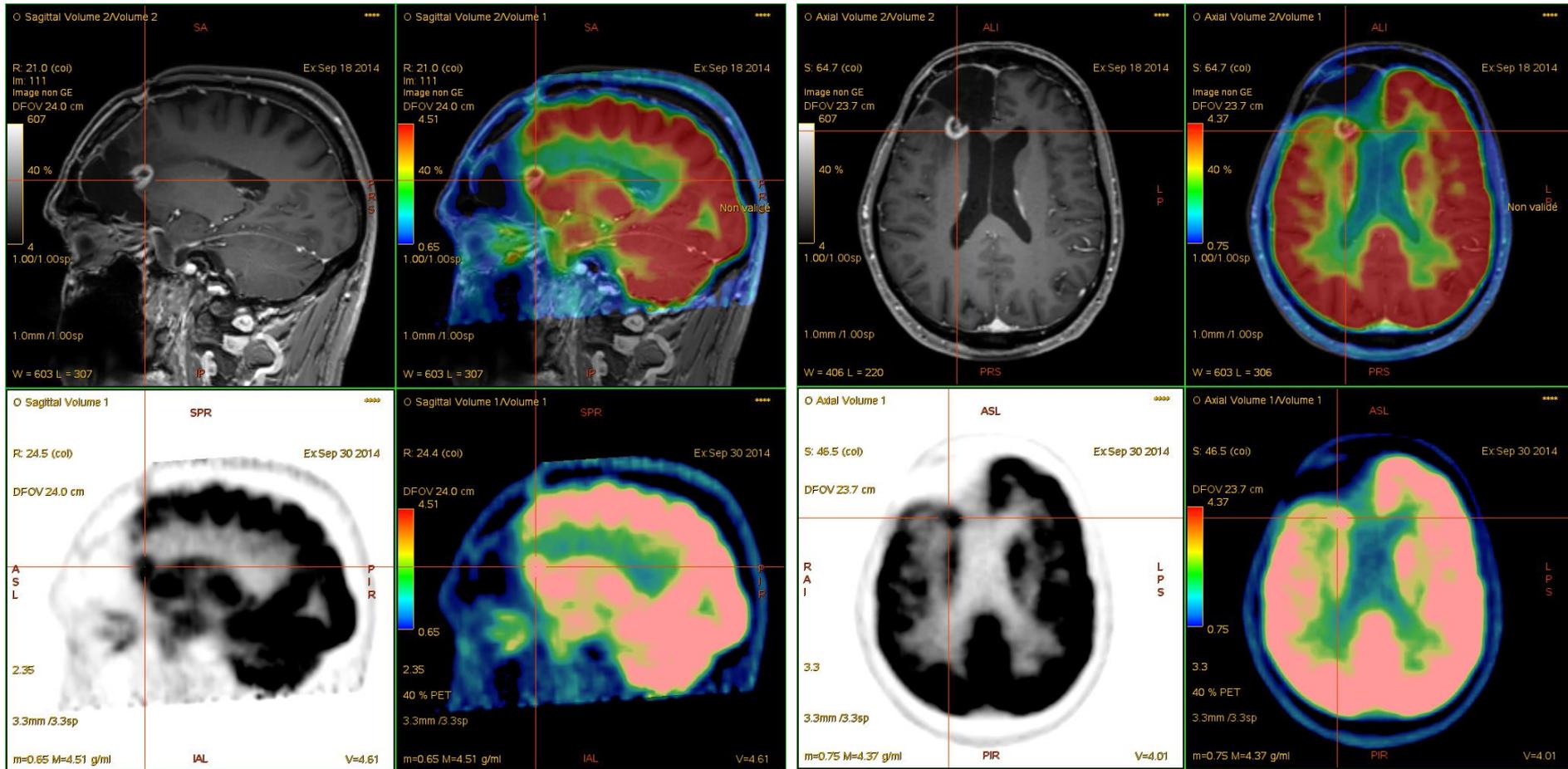
- ✓ Monsieur R. 59 ans
- Septembre 2014 contrôle IRM



- RCP: récidence vs lésions post-radiques?

# Cas 1

$^{18}\text{F}$ FDG 1H post injection 200 MBq



RCP: probable récurrence de l'OA, chirurgie, confirmation de la récurrence de haut grade à l'anapath

# Take home message

- $^{18}\text{F}$ FDG-TEP = bonne performances pour le diagnostic différentiel entre récurrence et radionécrose pour les hauts grades
- Les métastases sont également un enjeu (diagnostic de récurrence ++)
- Importance de la fusion avec l'IRM +++

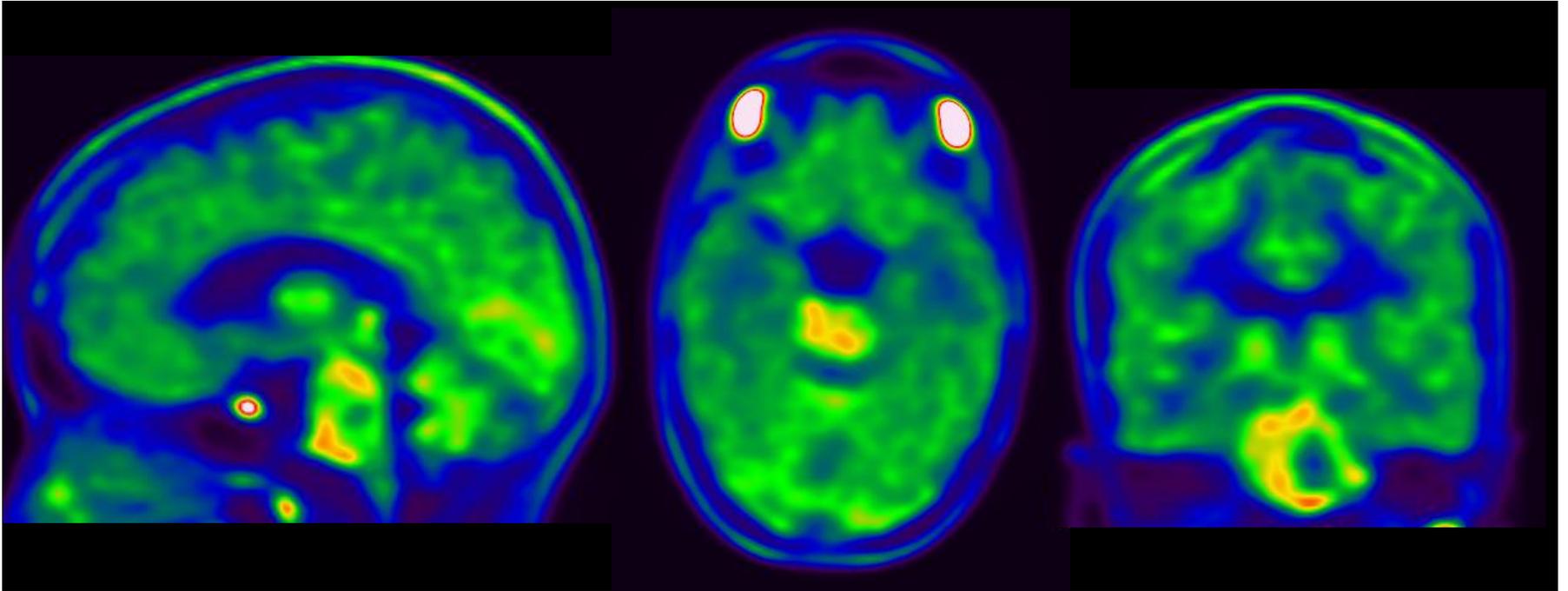
## Cas 2

- ✓ Femme de 21 ans
- 2011: Tumeur du tronc cérébral (Biopsie: astrocytome Grade II)
- Traitement radio et chimiothérapie.
- 2012 IRM: radionécrose
- 2013 IRM: augmentation de la taille et du rehaussement avec gadolinium suspects de récurrence.
- Questions:
  - Récurrence ou radionécrose?
  - Transformation en haut grade?
  
- Que proposer ?

# Cas 2

$^{18}\text{F}$ -FET-TEP

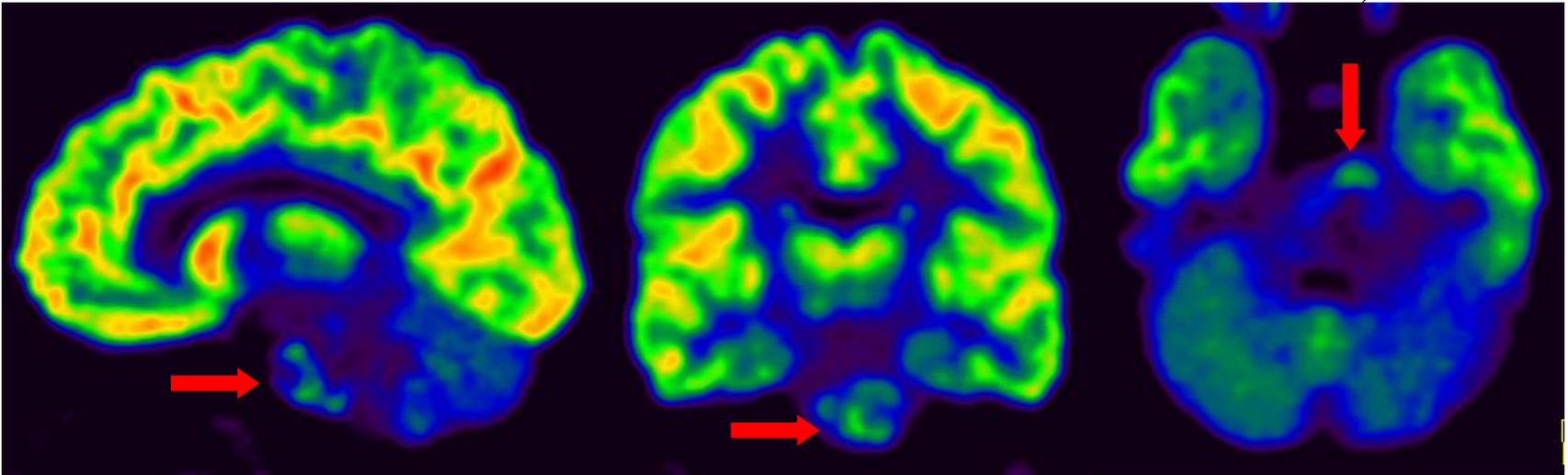
T/N ratio = 1,72



## Cas 2

On réalise une TEP au  $^{18}\text{F}$ -FDG

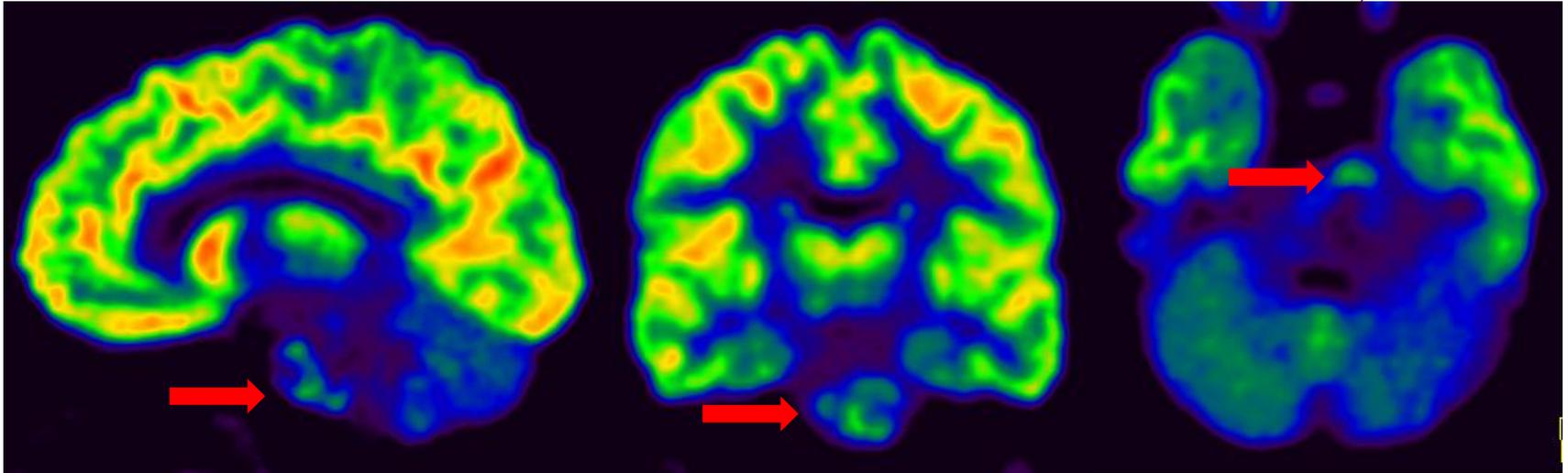
T/N ratio = 0,97



# Cas 2

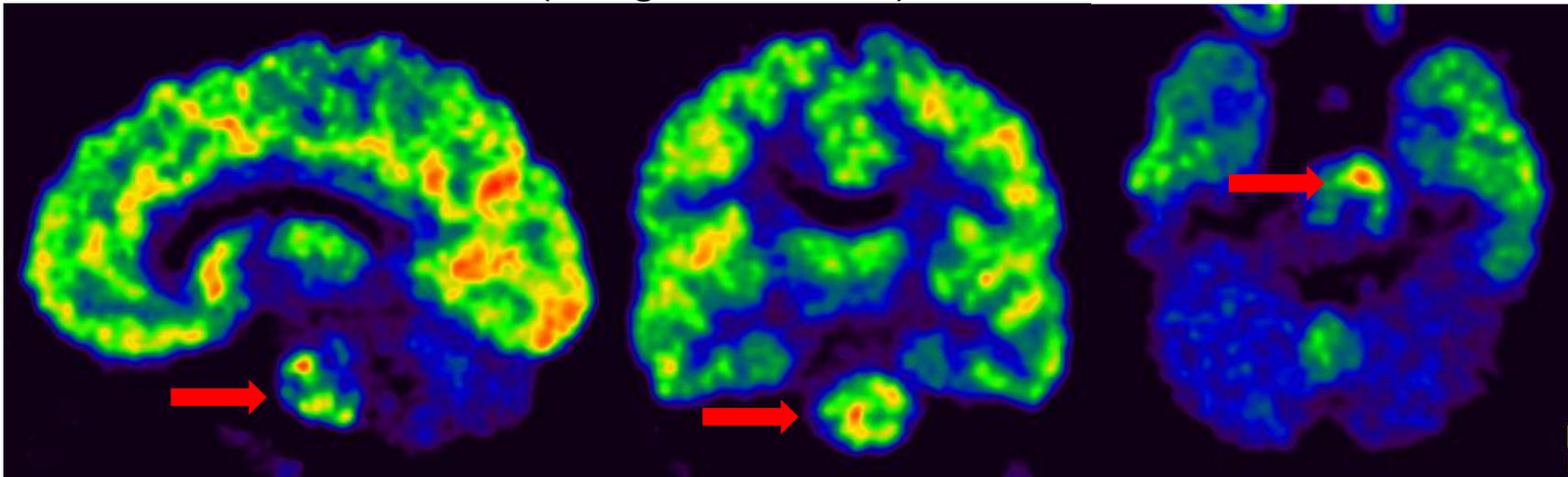
TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG à 60min

T/N ratio = 0,97



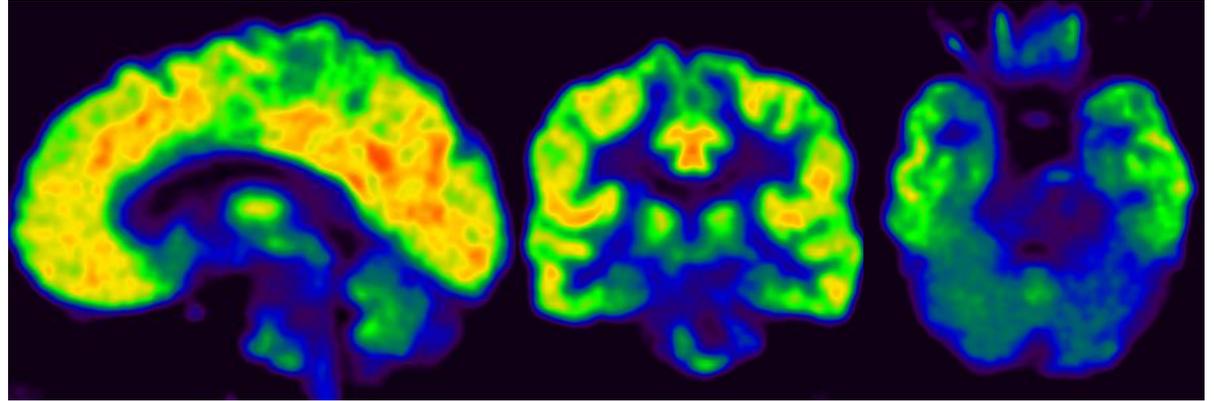
TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG 360 min (images tardives)

T/N ratio = 1,64

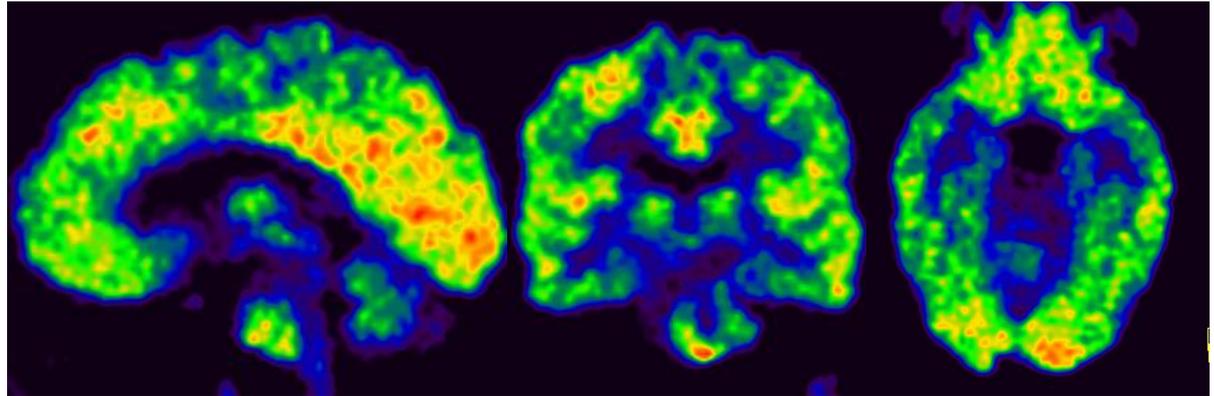


## Cas 2

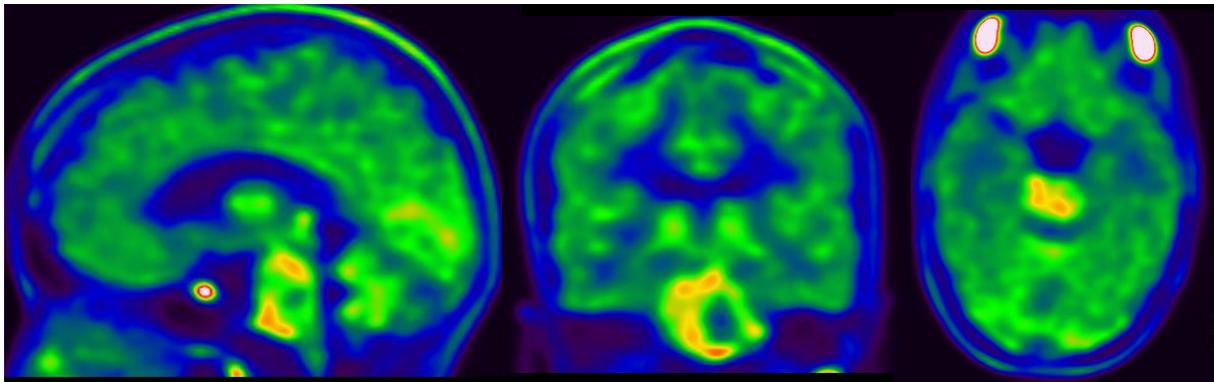
✓ TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG à 60min



■ TEP  $^{18}\text{F}$ -FDG à 360 min



■ TEP  $^{18}\text{F}$ FET



# Take home message

- ✓ Intérêt des traceurs des acides aminés pour la détection des tumeurs de bas grade
- ✓ Intérêt des images  $^{18}\text{F}$ -FDG TEP (très) tardives, environ 5 heures
- ✓ Hétérogénéité tumorale +++ surtout dans la récurrence tumorale
- ✓ Intérêt du  $^{18}\text{F}$ -FDG pour les transformations en haut grade



# RÉCIDIVE VERSUS RADIONÉCROSE

## ✓ Acides aminés > FDG ?

**Table 3** The role of PET in the differential diagnosis between radiation necrosis and glioma recurrence

PET	Advantages	Disadvantages	References	No. of patients	Level of evidence	Sensitivity (%)	Specificity (%)
<sup>18</sup> F-FDG	Widely available	Tracer uptake in healthy brain	1988 - Di Chiaro [79]	95	IV	100	100
			1987 - Doyle et al. [80]	9	IV	100	100
			1992 - Kim et al. [81]	68	IV	100	100
			1988 - Valk et al. [82]	34	IV	80	94
			1991 - Glantz et al. [83]	10	IV	88	81
			1998 - Ricci et al. [85]	84	IV	86	22
			2008 - Gomez-Rio et al. [87]	76	III	100	84
			1994 - Kahn et al. [88]	19	III	81	40
			1999 - Stokkel et al. [89]	16	III	62	N/A
			<sup>11</sup> C-MET	Markedly lower background activity in normal gray and white matter	Requirement for on-site cyclotron due to short half-life of C-11	Terakawa et al. [90]	77
Tsuyuguchi et al. [91]	11	IV				100	60
<sup>18</sup> F-FDOPA	Low normal brain tissue uptake	Limited experience	Chen et al. [97]	81	IV	98	86
<sup>18</sup> F-FET	Efficient radiosynthesis	Tracer uptake in healthy brain	Pöpperl et al. [99]	53	IV	100	100
	In vivo stability		Rachinger et al. [100]	36	IV	93	100

## Glioma recurrence versus radiation necrosis: accuracy of current imaging modalities

George A. Alexiou · Spyridon Tsiouris ·  
Athanasios P. Kyritsis · Spyridon Voulgaris ·  
Maria I. Argyropoulou · Andreas D. Fotopoulos

J Neurooncol (2009) 95:1–11