

# **L'imagerie par tomographie à émission de positons** **en pathologie tumorale cérébrale.**

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

**Le développement des différents radiotraceurs pour l'étude de différentes pathologies cérébrales, en particulier les pathologies tumorales, est resté pendant longtemps une préoccupation majeure de la recherche en imagerie par émission de positons.**

**Cet engouement a été largement encouragé par la mise au point de méthodes quantitatives permettant, entre autres, la mesure du métabolisme du glucose et du débit sanguin cérébral par l'utilisation du  $^{18}\text{F}$ FDG <sup>(1,2)</sup> et de l'oxygène  $^{15}\text{O}$  <sup>(3,4)</sup>.**

Actuellement, un large spectre de radiotraceurs a été développé et utilisé dans les différentes composantes de la pathologie cérébrale, tant en neurologie, voire en psychiatrie, qu'en pathologies cérébrales malignes <sup>(5,6)</sup>.

Plus récemment, l'imagerie TEP utilisant des radiotraceurs appropriés a été le support de plusieurs études concernant les effets thérapeutiques de certaines médications et s'est également intéressée aux études de neurotransmission.

## **• Pathologie cérébrale maligne**

Le développement des radiotraceurs pour l'étude des tumeurs cérébrales s'est essentiellement focalisé sur les points suivants :

- la détection de tissu malin et l'appréciation du degré de malignité ;
- la différenciation entre le tissu tumoral et le tissu normal ou entre le tissu tumoral et le tissu lésionnel mais non tumoral telles que les nécroses post-radiothérapie ;
- la détection des récepteurs, antigènes tumoraux et facteurs de croissance ;
- l'appréciation de l'efficacité d'une médication cytotoxique.

## **Etude du métabolisme.**

Une des caractéristiques biochimiques prédominantes de la croissance cellulaire rapide est sa capacité à supporter des taux élevés de glycolyse anaérobie.

Bien que le métabolisme du glucose dans les gliomes humains ait été étudié avec le  $^{18}\text{F}$ FDG et utilisé pour la gradation tumorale <sup>(7,8)</sup> et pour la différenciation entre récurrence tumorale et nécrose post-thérapeutique <sup>(9,10)</sup>, des questions restent encore à éluder entre le niveau de captation du FDG et le grade tumoral.

En plus du métabolisme du glucose, l'oxygène marqué ( $^{15}\text{O}$ ] O<sub>2</sub> et [ $^{15}\text{O}$ ] H<sub>2</sub>O) ont été utilisés pour tenter d'établir une corrélation entre la fourniture en oxygène et la demande tumorale <sup>(11)</sup>.

L'accroissement de la synthèse protéique dans les tumeurs peut constituer un paramètre biochimique utile pour l'évaluation du grade tumoral.

La méthionine marquée a été utilisée de manière extensive pour tenter de délimiter le tissu tumoral bien que le mécanisme de séquestration ne soit pas complètement éludé.

Le carbone 11 [ $^{11}\text{C}$ ] D- et la L-méthionine ont été utilisés pour montrer que le transport de la méthionine dans la tumeur est non sélectif <sup>(12)</sup>.

Cependant, seulement la [ $^{11}\text{C}$ ] L-méthionine a montré un trapping continu et irréversible dans certaines tumeurs <sup>(13)</sup>.

L'étude de la synthèse protéique dans les tumeurs utilisant la 2 [ $^{18}\text{F}$ ] fluorotyrosine peut constituer une alternative crédible.

### **Autres radiotraceurs.**

L'incorporation de Thymidine tritiée (tritium) ou  $^{14}\text{C}$  dans les cellules resta longtemps le gold standard pour mesurer la prolifération tissulaire et la cinétique de croissance <sup>(14)</sup>.

Ultérieurement les travaux se sont concentrés sur les aspects cinétiques de la  $^{11}\text{C}$ -Thymidine dans les tumeurs <sup>(15,16)</sup> aussi bien que par l'imagerie TEP <sup>(17)</sup>.

La 5-Fluorouridine et la 5-fluoro-2-deoxyuridine marquées au  $^{18}\text{F}$  ont aussi été préparées et expérimentées chez les petits animaux <sup>(18)</sup>.

La biosynthèse de Polyamine qui accompagne la croissance la croissance cellulaire rapide a été étudiée dans les gliomes avec la [ $^{11}\text{C}$ ]-Putrescine.

D'autres traceurs plutôt spécifiques de l'hypoxie cellulaire tel le [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluoromisonidazole ont été utilisés.

### **Evaluation clinique des tumeurs cérébrales primitives.**

Les acides aminés radiomarqués ont été largement utilisés pour le diagnostic de tumeurs cérébrales <sup>(19)</sup> par imagerie TEP-Scan, le traceur le plus communément retrouvé est la [ $^{11}\text{C}$ ]méthionine (MET) qui semble refléter l'extension tumorale de manière plus précise que les techniques d'imagerie morphologique <sup>(20,21)</sup>.

Le rapport signal/bruit de la captation du MET est généralement plus haute dans les gliomes grade III / IV que dans les gliomes de bas grade, mais les prédictions précises du grade tumoral dans les cas individuels n'est pas possible <sup>(22)</sup>. Le MET PET a aussi montré son utilité dans le monitoring des gliomes de bas grade <sup>(23,24)</sup>.

Un autre acide aminé, la L-3- [ $^{123}\text{I}$ ]iodo- $\alpha$ -methyl-tyrosine (IMT) est également communément utilisé pour la visualisation des tumeurs cérébrales par imagerie SPECT. La biodistribution au niveau de la cible tumorale de l'IMT est assez comparable à celle du MET <sup>(25)</sup>.

Les résultats de l'IMT SPECT concernant le staging histologique des tumeurs cérébrales sont controversés <sup>(26,27)</sup> mais il apparaît que, comparé aux techniques d'imagerie conventionnelle, l'IMT SPECT fournit seulement une petite quantité d'information additionnelle sur le staging et le pronostic <sup>(28)</sup>.

Néanmoins, l'IMT SPECT est utile pour la détection des récidives et dans la différenciation entre récidive et radionécrose <sup>(29,30)</sup>.

Puisque la captation des aminoacides tel que l'IMT reflète l'extension tumorale, l'IMT semble prometteuse pour la guidance des biopsies et éventuellement pour des objectifs thérapeutiques de la même manière que le MET <sup>(31)</sup>.

Le potentiel de l'IMT SPECT reste cependant limité par la faible résolution spatiale du SPECT.

Récemment, le O-(2[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) a été introduit pour le diagnostic des tumeurs cérébrales <sup>(32,33)</sup>.

Le FET semble disposer d'un potentiel diagnostique similaire que le MET <sup>(34,35)</sup>. Les expérimentations animales et les cultures cellulaires ont démontré que le FET entre dans les cellules par un mécanisme de transport des acides aminés mais n'est pas incorporé dans les protéines <sup>(33, 36, 37)</sup>. Néanmoins la délimitation tumorale semble identique à celle réalisée par le MET <sup>(37)</sup>.

### **• Intérêt du 0-(2-[18F]-Fluoroethyl)-L-tyrosine dans les récidives de gliome.**

Un diagnostic fiable et précoce de récidive tumorale ou de poussée de tumeur résiduelle après thérapeutique initiale chez les patients avec tumeurs cérébrales malignes a une importance capitale pour le pronostic.

Des options thérapeutiques additionnelles telles que es ré interventions ou alternatives de thérapeutiques palliatives telles que l'administration locale d'anticorps radiomarqués <sup>(38)</sup> ou

chimiothérapeutiques <sup>(39)</sup> doivent être entreprises également aussi précocement que possible pour prolonger potentiellement les durées de survie.

La différenciation entre une récurrence de tumeur cérébrale et une lésion bénigne induite par un choix thérapeutique reste, parfois, un challenge diagnostique pour différentes méthodes d'imagerie basées soit sur le concept morphologique (CT Scan, IRM) ou fonctionnel (imagerie SPE CT ou TEP).

L'étape diagnostique ultérieure est la distinction entre les récurrences de haut et de bas grade histologique.

Bien que certaines modalités d'imagerie morphologique fournissent une information utile, spécialement dans la mise en évidence pré thérapeutique d'un astrocytome <sup>(40)</sup>, ni l'IRM ni le CT Scan n'ont prouvé leur capacité à distinguer entre récurrence tumorale et lésion bénigne après la thérapie initiale <sup>(41,42)</sup>.

De fait, ces méthodes se heurtent aux difficultés d'exclure une récurrence de bas grade au sein de lésions visualisées sans une prise significative de contraste en cours d'examen <sup>(43)</sup>.

L'imagerie TEP (FDG) a montré sa capacité à bien différencier une récurrence tumorale d'une nécrose <sup>(44)</sup>. Plusieurs études ont confirmé une haute sensibilité et spécificité de la EP (FDG) dans cette indication <sup>(45,46)</sup>.

Cependant, des études plus récentes ont remis en question l'efficacité et l'utilité du FDG PET dans cette optique, en insistant sur une faible spécificité <sup>(47,48)</sup>.

L'imagerie TEP utilisant des aminoacides radiomarqués a aussi été utilisée pour l'étude des tumeurs intra cérébrales <sup>(49)</sup>. Contrairement au FDG, la captation d'acides aminés a été démontrée augmentée par référence au tissu cérébral normal dans la plupart des tumeurs de bas ou de haut grade <sup>(23,50)</sup> et les acides aminés radiomarqués peuvent alors être préférables pour l'imagerie des tumeurs cérébrales.

Plus récemment, un acide aminé prometteur marqué au fluor 18, le O-(2-[18 F] Fluoroethyl)-L-tyrosine (FET) a été développé et biologiquement évalué <sup>(33,36)</sup>. C'est un analogue de la tyrosine qui n'est pas métabolisé ou incorporé dans les protéines <sup>(36)</sup>. Les premières études cliniques sont encourageantes et indiquent que la captation du FET au sein des tumeurs cérébrales est comparable à celle du (MET) <sup>(34)</sup>.

Au sein d'une population de 53 patients avec tumeurs cérébrales, le TEP FET a pu faire valablement la distinction entre récurrence de tumeur et changement tissulaire induit par la thérapie, avec un pouvoir discriminant préliminaire de 100% <sup>(51)</sup>.

Ces résultats accréditent largement l'hypothèse selon laquelle le PET peut être un bon outil pour l'évaluation des récurrences de tumeurs cérébrales.

1. **Reivich M, Kuhl D, Wolf AP, Greenberg J, Phelps M, et al.** *The [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization in man.* *Circ. Res* 1979; 44 : 127.
2. **Fowler JS, Wolf AP.** *2-Deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluorD-glucose for metabolic studies: current status.* *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 1986; 37 : 663.
3. **Ter-Pogossian MM, Eichling JO, Davis DO, Welch MJ, and Metzger JM.** *The determination of regional cerebral blood flow by means of water labeled with radioactive oxygen 15.* *Radiology* 1969; 93 : 31.
4. **Ter-Pogossian MM and Herscovitch P.** *Radioactive oxygen-15 in the study of cerebral blood flow, blood volume and oxygen metabolism.* *Sem. Nucl. Med.* 1985; XV : 377.
5. **Phelps ME, Mazziotta JC and Schelbert H R Eds.** *Positron Emission Tomography and Autoradiography: Principles and Applications for de Brain and Heart.* Raven Press, New York, 1986.
6. **Lucignani G, Moresco R, and Fazio F.** *PET based neuropharmacology: state of the art.* *Cereb. Vascular Brain Metab. Rev.* 1989; 1: 281.
7. **Di Chiro G, Brooks RA, Patronas NJ, Bairamian D, Kornblith PL, Smith BH, Mansi L, and Barker J.** *Issues in the in vivo measurement of glucose metabolism of human central nervous system tumors.* *Ann. Neurol.* 1984; Suppl. 15 : S138.
8. **Alavi JB, Alavi A, Chawluk J, Kushner M, Powe J, Hickey W, and Reivich M.** *Positron emission tomography in patients with glioma.* *Cancer* 1988; 62 : 1074.
9. **Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks RA, DeLaPaz RL, Kornblith PL, Smith BH, Rizzoli HV, Kessler RM, Manning RG, Channing M, Wolf AP, and O'Connor CM.** *Work in progress: [<sup>18</sup>F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain.* *Radiology* 1982; 44 : 885.

10. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, and Guttin PH. *Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by [<sup>18</sup>F] FDG and <sup>82</sup>Rb positron emission tomography.* J. Comp. Assist. Tomog. 1987; 11 : 563.
11. Jacobson HG. Ed. *Positron emission tomography in oncology.* JAMA 1988; 259 : 2126.
12. Schober O, Duden C, Meyer G-J, Muller JA, and Hundeshagen H. *Non selective transport of [<sup>11</sup>C-methyl]-L-and D-methionine into a malignant glioma.* Eur. J. Nucl. Med. 1987; 13 : 103.
13. Bergstrom M, Muhr C, Lundberg PO, Bergstrom K, Lundqvist H, Antoni G, Fasth K-J, and Langstrom B. *Amino acid distribution and metabolism in pituitary adenomas using positron emission tomography with D-[<sup>11</sup>C]methionine and L-[<sup>11</sup>C]methionine.* J. Comp. Assist. Tomog. 198; 711 : 384.
14. Cronkite EP, Fliedner TM, Bond VP, Rubini JR, Brecher G, and Quastler H. *Dynamics of hemopoietic proliferation in man and mice studied by H<sup>3</sup>-thymidine incorporation into DNA.* Ann. N.Y. Acad. Sci. 1959; 77 : 803.
15. Shields AF, Coonrod DV, Quackenbush R C, and Crowley JJ. *Cellular sources of thymidine nucleotides: studies for PET.* J. Nuc. Med. 1987; 28 : 1435.
16. Shields AF, Larson SM, Grunbaum Z, and Graham MM. *Short-term thymidine uptake in normal and neoplastic tissues: studies for PET.* J. Nuc. Med. 1984; 25 : 759.
17. Martiat Ph, Ferrant A, Labar D, Cogneau M, Bol A, Michel C, Michaux JL, and Sokal G. *In vivo measurement of carbon-11 thymidine uptake in non-Hodgkin's lymphoma using positron emission tomography.* J. Nuc. Med. 1988; 29 : 1633.
18. Fowler JS and Wolf AP. *Positron emitter labeled compounds-priorities and problems,* in Positron Computed Tomography, Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., and Schelbert, H., Eds., Raven Press, New York, 1986, 391 and references therein.
19. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. *Radiolabeled amino acids: basics aspects and clinical applications in oncology.* J. Nucl. Med. 2001; 42 : 432-45.
20. Bergström M, Collins VP, Ehrin E, Ericson K, Eriksson L, Greitz T, et al. *Discrepancies in brain tumor extent as shown by computed tomography and positron emission tomography using [<sup>68</sup>Ga]EDTA, [<sup>11</sup>C]glucose, and [<sup>11</sup>C]methionine.* J. Comput. Assist. Tomogr. 1983; 7 : 1062-66.
21. Pirotte B, Goldman S, Massager N, David P, Wikler D, Vandesteene A, et al. *Comparison of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>11</sup>C-methionine for PET-guided stereotactic brain biopsy of gliomas.* J. Nucl. Med. 2004; 45(8) : 1293-98.
22. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B, Deprez M, et al. *Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine.* J. Nucl. Med. 1998; 39 : 778-85.
23. Herholz K, Hölzer T, Bauer B, Schröder R, Voges J, Ernestus RI, et al. *<sup>11</sup>C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas.* Neurology 1998; 50 : 1316-22.
24. Würker M, Herholz K, Voges J, Pietrzyk U, Treuer H, Bauer B, et al. *Glucose consumption and methionine uptake in low-grade gliomas after iodine-125 brachytherapy.* Eur. J. Nucl. Med. 1996; 23 : 583-86.
25. Langen KJ, Ziemon K, Kiwit JCW, Herzog H, Kuwert T, Bock WJ, et al. *[<sup>123</sup>I]-Iodo- $\alpha$ -methyltyrosine SPECT and [<sup>11</sup>C]-L-methionine uptake in cerebral gliomas: a comparative study using SPECT and PET.* J. Nucl. Med. 1997; 38 : 517-22.
26. Matheja P, Rickert CH, Weckesser M, Palkovic S, Löttgen J, Riemann B et al. *Sequential scintigraphic strategy for the differentiation of brain tumours.* Eur. J. Nucl. Med. 2000; 27 : 550-58.
27. Woesler B, Kuwert T, Morgenroth C, Matheja P, Palkovic S, Schäfers M, et al. *Non-invasive grading of primary brain tumours: results of a comparative study between SPET with <sup>123</sup>I-alpha-methyl tyrosine and PET with <sup>18</sup>F-deoxyglucose.* Eur. J. Nucl. Med. 1997; 24 : 428-34.
28. Riemann B, Papke K, Hoess N, Kuwert T, Weckesser M, Matheja P, et al. *Noninvasive grading of untreated gliomas: a comparative study of MR imaging and 3-(iodine 123)-L-alpha-methyltyrosine SPECT.* Radiology 2002; 225 : 567-74.
29. Bader JB, Sannick S, Moringlane JR, Feiden W, Schaefer A, Kremp S, et al. *Evaluation of L-3-[<sup>123</sup>I]iodo-alpha-methyltyrosine SPET and [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose PET in the detection and grading of recurrences in patients pretreated for gliomas at follow-up: a comparative study with stereotactic biopsy.* Eur. J. Nucl. Med. 1999; 26 : 144-51.
30. Kuwert T, Woesler B, Morgenroth C, Lerch H, Schäfers M, Palkovic S, et al. *Diagnosis of recurrent glioma with SPECT and iodine-123-alpha-methyl tyrosine.* J. Nucl. Med. 1998; 39 : 23-27.
31. Levivier M, Wikler D, Goldman S, et al. *Positron emission tomography in stereotactic conditions as functional imaging technique for neurosurgical guidance.* In: Alexander EI, Maciunas RJ, editors. Advanced neurosurgical navigation. New York: Thieme Medical. 1999 p. 85-99.
32. Hamacher K, Coenen HH. *Efficient routine production of the <sup>18</sup>F-labelled amino acid O-(2-[F-18]fluoroethyl)-L-tyrosine.* Appl. Radiat. Isotopes. 2002; 57 : 853-6.
33. Wester HJ, Herz M, Weber W, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R, Schwaiger M, et al. *Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging.* J. Nucl. Med. 1999; 40 : 205-12.

34. Weber WA, Wester HJ, Grosu AL, Herz M, Dzewas B, Feldmann HJ, et al. *O*-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000; 27 : 542-9.
35. Pauleit D, Langen KJ, Floeth F, Sabel M, Reifenberger G, Hamacher K, et al. *Improved delineation of the tumor extension using <sup>18</sup>F-FET PET compared with MRI in cerebral gliomas.* *J. Nucl. Med.* 2002; 43(Suppl):112.
36. Heiss P, Mayer S, Herz M, Wester HJ, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. *Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O*-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine *in vitro* and *in vivo*. *J. Nucl. Med.* 1999; 40 : 1367-73.
37. Langen KJ, Jarosch M, Muhlensiepen H, Hamacher K, Broer S, Jansen P, et al. *Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas.* *Nucl. Med. Biol.* 2003; 30 : 501-8.
38. Goetz C, Riva P, Poepperl G, Gildehaus FJ, Hischa A, Tatsch K, Reulen HJ. *Locoregional radioimmunotherapy in selected patients with malignant glioma: experiences, side effects and survival times.* *J. Neurooncol.* 2003; 62 : 321-8.
39. Westphal M, Lamszus K, Hilt D. *Intracavitary chemotherapy for glioblastoma: present status and future directions.* *Acta Neurochir. Suppl* 2003; 88 : 61-7.
40. Kelly PJ, Dumas-Dupont C, Kispert DB, Kall BA, Scheitauer BW, Illig JJ. *Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms.* *J. Neurosurg.* 1987; 66 : 865-74.
41. Nelson SJ. *Imaging of brain tumors after therapy.* *Neuroimaging Clin. North Am.* 1999; 9 : 801-19.
42. Earnest FT, Kelly PJ, Scheithauer BW, Kall BA, Cascino TL, Ehman RL, et al. *Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy.* *Radiology* 1988; 166 : 823-7.
43. Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA. *Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas.* *Neurology* 1988; 38 : 1371-4.
44. Patronas NJ, Di Chiro G, Brooks Ra, DeLaPaz RL, Kornblith Pl, Smith BH, et al. *Work in progress: [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain.* *Radiology* 1982; 144 : 885-9.
45. Di Chiro G, Oldfield E, Wright DC, De Michele D, Katz DA, Patronas NJ, et al. *Cerebral necrosis after radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy for brain tumors: PET and neuropathologic studies.* *Am. J. Roentgenol.* 1988; 150 : 189-97.
46. Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higano S, Fujita H, et al. *Clinical value of PET with [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose and L-methyl-<sup>11</sup>C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury.* *Acta Radiol.* 1991; 32 : 197-202.
47. Olivero WC, Dulebohn SC, Lister JR. *The use of PET in evaluating patients with primary brain tumours: is it useful?* *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1995; 58 : 250-2.
48. Ricci PE, Karis JP, Heiserman JE, Fram EK, Bice AN, Drayer BP. *Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: time for re-evaluation of positron emission tomography?* *Am. J. Neuroradiol.* 1998; 19 : 407-13.
49. Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. *Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography.* *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2002; 29 : 681-90.
50. Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F, Syrota A. *[<sup>11</sup>C]L-methionine uptake in gliomas.* *Neurosurgery* 1989; 25 : 720-8.
51. Pöpperl G, Götz C, Rachinger W, Gildehaus F-J, Tonn J-C, Tatsch K. *Value of O*-(2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET for the diagnosis of recurrent glioma. *Eur. J. Nucl. Med.* 2004; 31 : 1464-70.

*In: L'Agenda Psy et Neuro 2007, août / octobre, n°44, p.20*