

UE2 Cancérologie  
Cours 9 - Pr Peretti / Pr Lebtahi  
Jeudi 4/10/2012 - 10h30-12h30  
Ronéotypeur : Nham Mélanie  
Ronéolecteur : Noirez Jérôme

## **Cancérologie**

### **Cours 9**

# **PLACE DE LA MEDECINE NUCLEAIRE EN CANCEROLOGIE : PRINCIPES DE BASE ET EXEMPLES D'APPLICATION PAR LA TEP**

# SOMMAIRE

## I. Principes de base (p.1 à 9)

1. Rappels
2. Quelques applications en thérapeutique
3. Modalités d'imagerie nucléaire en scintigraphie conventionnelle
  - a. La scintigraphie conventionnelle : imagerie par émission
  - b. Le radiotraceur
  - c. L'appareillage : la Gamma Caméra.
4. La TEP (Tomographie par Emission de Positron)

## II. Applications (p. 9 à 16)

1. La Gamma Caméra
  - a. La scintigraphie osseuse
  - b. L'imagerie par Osteoscan
2. La Caméra TEP
  - a. La TEP  $^{18}\text{F}$ FDG
  - b. La TEP  $^{18}\text{F}$ -DOPA
  - c. La TEP  $^{18}\text{F}$ -Choline

Conclusion : les perspectives de la TEP (p. 17)

Tableau récapitulatif des applications (p. 18)

*Remarque : le cours a été divisé en deux parties, l'une d'une heure, et l'autre de 40 minutes. La première sur les principes de base a été assurée par le Pr Peretti, qui comme l'année dernière n'a pas partagé ses diapos, et ne les a pas encore mises en ligne, d'où l'absence d'illustrations dans la partie I., mais comme on les aura –normalement...- un jour sur le site des profs de cancéro, je vous ai laissé quelques commentaires, dans le cas où vous auriez le courage d'y jeter un coup d'œil. Le professeur Lebtahi a fait la partie sur les applications. Il y a eu pas mal de répétitions, surtout sur les intros, j'ai donc fait fusionner les deux au début du cours. Bon, je ne trouve plus trop de raisons pour vous éviter de tourner la page, alors courage ^-^*

# I. PRINCIPES DE BASE

## 1. Rappels.

La **médecine nucléaire** :

Définition : il s'agit de l'utilisation à des fins médicales de radioéléments artificiels.

On retrouve différents domaines d'application, aussi bien dans les explorations fonctionnelles que dans la thérapie.

Les applications biologiques peuvent se faire in vitro (radioanalyse ou RIA) ou in vivo (injection de radiotracer au patient directement). Il existe aussi des applications en thérapeutique, appelées radiothérapie interne, ou radiothérapie métabolique.

Ce cours traitera surtout des explorations par imagerie, qui comprend la **scintigraphie** et la **TEP**.

## 2. Quelques applications en thérapeutique.

La thérapie représente 5 à 10 % des activités en médecine nucléaire, donc la grande majorité de l'activité concerne plutôt l'imagerie.

Elle porte plusieurs noms : **radiothérapie métabolique**, **radiothérapie interne vectorisée** (ou RIV). Ces examens de médecine nucléaire donnent plutôt des informations fonctionnelles.

⇒ à ne pas confondre avec la radiothérapie externe, pratiquée par les radiothérapeutes.

PRINCIPE : irradiation des cibles tumorales de petite taille qui sont disséminées dans l'organisme, par des médicaments radioactifs appelés **radiopharmaceutiques**, que seuls les services de médecine nucléaire peuvent commander.

L'effet thérapeutique est basé sur la sélectivité du radiopharmaceutique qui permet que de hautes doses soient délivrées seulement au niveau de la tumeur ciblée (rayonnements  $\beta^-$  en général) : on peut donc irradier uniquement les cellules cibles en provoquant très peu de dégâts collatéraux dans les tissus voisins. Ainsi, tandis que la radiothérapie externe va toucher toutes les cellules de l'organisme, la radiothérapie métabolique ne cible que les cellules qui nous intéressent.

Principales INDICATIONS : cancer de la thyroïde, traitement palliatif des métastases osseuses pour diminuer les douleurs liées à la présence de métastases osseuses. Il existe également d'autres indications, que la prof n'a pas évoquées.

## 3. Modalités d'imagerie nucléaire de la scintigraphie conventionnelle.

En imagerie de médecine nucléaire, on utilise des **émetteurs  $\gamma$**  (gamma) ou  **$\beta^+$**  (bêta +).

- Emetteur  $\gamma$  : emploi de Gamma Caméra, c'est ce que l'on appelle la « scintigraphie conventionnelle ».
- Emetteur  $\beta^+$  : TEP (tomographie par émission de positons).

- ⇒ Rmq : en pratique, il arrive de parler de « scintigraphie TEP » mais il vaut mieux faire la distinction entre la scintigraphie conventionnelle et la TEP, car elles n'utilisent pas les mêmes rayonnements.

Il existe donc deux types d'imagerie dans les services de médecine nucléaire :

- **L'imagerie de Gamma Caméra**, la plus ancienne.

Elle permet de faire des imageries à deux dimensions (des imageries planaires, en vue de face ou vue de dos) ou des imageries de tomographie d'émission monophotonique (TEMP), où l'appareil tourne autour du patient, ce qui donne des coupes en trois dimensions, ce qui permet une meilleure localisation. On utilise des radiopharmaceutiques émetteurs de rayonnement Gamma ( $\gamma$ ).

- **L'imagerie de Caméra TEP**, la plus récente qui existe depuis près de 10 ans en France.

C'est une technique de tomographie d'émission de positons ayant recours à des produits radioactifs émetteurs de positons.

Dans les deux cas (Gamma Caméra et Caméra TEP), il s'agit de techniques d'imagerie fonctionnelle et métabolique.

### **Principes et techniques d'imagerie nucléaire.**

Injection de produit radioactif en petite quantité qui ne sera donc pas dangereuse pour le patient, le personnel médical, ni l'entourage.

L'imagerie plane : la scintigraphie conventionnelle plane permet alors la projection du corps humain sur un plan.

Imagerie en coupe : (plus fréquent, « tomo ») : elle comprend la TEMP (tomographie par émission de monophotons ou tomoscintigraphie), et la scintigraphie conventionnelle en coupe (appelée SPECT en anglais).

Toutes ces techniques requièrent l'emploi de la Gamma Caméra et sont donc différentes de la TEP qui utilise des émetteurs  $\beta^+$  et des appareils spécifiques.

#### **a. La scintigraphie conventionnelle : une imagerie par émission.**

Après injection de produit radioactif, le sujet devient émetteur de rayonnements (il est donc la source du rayonnement) qu'on va recueillir à l'aide d'un détecteur, en l'occurrence la gamma caméra, ce qui permet la visualisation de la structure par détection externe du rayonnement.

**L'imagerie par émission** (scintigraphie ou TEP) est par définition différente de l'imagerie par transmission ou par réflexion.

En effet, dans le scanner ou tomodensitométrie X, la source des rayonnements est extérieure et le sujet est traversé par les rayonnements, c'est donc une imagerie de transmission car ces rayons sont transmis à travers le patient.

### **b. Le radiotracteur (= traceur radiopharmaceutique).**

Un traceur est une substance physiologiquement indiscernable de la substance tracée mais détectable indépendamment de celle-ci. Comme il est introduit en très petite quantité, il ne modifie ni l'équilibre, ni le parcours de la substance tracée.

En pratique, l'injection du radiopharmaceutique se fait par **voie intraveineuse (IV)**, et le traceur est généralement en deux parties :

- Le **vecteur** : partie physiologiquement active grâce à laquelle le traceur va pouvoir trouver l'organe cible.
- Associé à un **marqueur** (isotope radioactif) qui permet de repérer la molécule.

Le radiotracteur est donc injecté et se retrouvera au niveau des cibles et la **détection externe** est alors possible.

Dans la scintigraphie conventionnelle, ce sont les photons  $\gamma$  qui sont utilisés, dont l'énergie est comprise entre **70 et 400 keV**.

- ⇒ Le  $^{99m}\text{Tc}$  (Technétium 99m) est le plus fréquemment utilisé. Il a une énergie de 140 keV, et une période physique de 6 heures.

La médecine nucléaire est très différente de la radiographie dans le sens où les informations qu'elle apporte sont d'ordre fonctionnel, les traceurs utilisés doivent donc remplir certains **critères physico-chimiques** :

- Emetteur  $\gamma$
- Période adaptée à la fonction que l'on souhaite imager
- Energie comprise entre 70 et 400 keV
- Facilité d'approvisionnement.

Mais comme ces traceurs vont être injectés dans un organisme, ils doivent également respecter certains **critères métaboliques** :

- Pas de modification de la fonction étudiée (c'est pourquoi il faut injecter une quantité très faible)
- Spécificité pour la voie métabolique étudiée.

Au final, le traceur idéal réunirait les conditions suivantes :

- Marquage stable, il ne se décompose pas trop vite
- Capté rapidement par l'organe cible
- Sélectif de l'organe qui nous intéresse (cœur, os, etc)
- Concentration importante dans l'environnement d'intérêt
- Elimination rapide par l'organisme (souvent par voie urinaire)

Les traceurs ont une demi-vie physique qui doit être adaptée à la demi-vie biologique du vecteur, elle-même adaptée au processus physiologique étudié.

La demi-vie effective se calcule par la formule :  $\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{bio}} + \frac{1}{T_{phys}}$

Le technétium : période physique de 6 heures, mais à partir du moment où il sera injecté dans l'organisme, il a aussi une période biologique après laquelle il sera éliminé par les urines.

La période effective est donc la période réelle au bout de laquelle le traceur sera éliminé de l'organisme.

Les traceurs peuvent se retrouver sous trois formes principales :

- **Radioélément libre**, qui se comportera exactement comme un traceur. Il sera directement utilisé par l'organisme.

Ex : iode radioactif ( $^{123}\text{I}$ ) qui va directement se fixer sur la thyroïde et sera détecté grâce à son caractère radioactif.

- Un traceur qui aura la même cinétique d'incorporation dans l'organe étudié.

Ex : le Thallium radioactif qui se comporte comme le potassium au niveau du myocarde, et le  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  libre qui se fixe comme l'iode au niveau de la thyroïde, nous informent sur le fonctionnement de l'organe cible donné.

- Le plus souvent, on a recours à un **radioélément associé à un vecteur**.

Il comporte un site correspondant à un vecteur (molécule, hématie, diphosphonate pour l'os...), et afin de rendre visible ce traceur, on réalise un marquage avec un radioélément (Thallium, Technétium)

Le Technétium a toutes les qualités : production assez simple par un générateur, disponibilité permanente dans les services : en effet la livraison deux fois par semaine permet d'assurer tous les examens, période et énergie (140 keV) adaptées, coût modéré.

Quelques exemples des différents traceurs et de leurs utilisations in vivo

- Traceurs utilisant le technétium : la molécule HMPD ou méthylène diphosphonate renseigne sur le squelette osseux **et est** rendue visible grâce au Tc, mais il existe beaucoup d'autres exemples.
  - Traceurs avec l'iode :  $^{123}\text{I}$  pour la thyroïde ; ou la molécule MIBG marquée à l'iode  $^{123}$  aura alors la propriété de se fixer sur la glande surrénale ; ou encore grâce à des anticorps monoclonaux marqués à l'iode, on peut cibler des tumeurs.
- ⇒ Les utilisations sont donc très variées, grâce au grand nombre de traceurs développés
- Traceurs avec thallium : TI 201 pour le myocarde

### c. L'appareillage : la Gamma Caméra.

La **Gamma Caméra** (scintigraphie conventionnelle) comporte un ou plusieurs têtes, chacune correspondant à la présence d'un détecteur.

Ces détecteurs peuvent faire un balayage du corps entier, ou effectuer une rotation qui donnera alors des images en coupe.

Ex : Le sujet est allongé sur le lit d'examen, il y a deux détecteurs en cours de balayage portés par un statif, l'un au-dessus, l'autre en-dessous du patient et le lit se déplace par rapport à eux. Les deux détecteurs ne sont pas forcément parallèles entre eux : cette position sera alors indiquée pour effectuer la rotation autour du patient.

Le sujet est devenu émetteur  $\gamma$  : on détecte les rayonnements émis par la Gamma Caméra.

Il y a trois grandes parties dans la Gamma Caméra : c'est ce qu'on appelle la caméra d'Anger (principe évoqué en 1953), avec :

- Le collimateur
- Le cristal scintillateur
- Les photomultiplicateurs

Après passage des rayons à travers ces trois entités, le calcul informatique / électronique permettra la construction de l'image numérique grâce à la localisation spatiale.

- Le **collimateur** : c'est un bloc de plomb percé de canaux. Il sélectionne les rayonnements primaires afin d'éliminer les rayonnements parasites et notamment le bruit de fond.

Les collimateurs sont coûteux et fragiles (il faut donc en prendre soin) et influent sur la sensibilité et la résolution spatiale : il faut souvent faire un compromis entre ces deux caractéristiques (car quand on augmente la résolution, on diminue la sensibilité et inversement).

- Le **cristal scintillateur** : il est composé de cristal d'iodure de sodium de forme circulaire ou rectangulaire, et sert à détecter les rayonnements gamma.

Au niveau physique : il y a arrivée du photon  $\gamma$  incident qui crée des ionisations et des excitations dans le cristal puis les atomes du cristal retournent à l'état fondamental en émettant des photons de scintillation de longueur d'onde  $\lambda = 410 \text{ nm}$  (bleu) => ils sont donc visibles

⇒ Le cristal scintille véritablement, d'où le nom du cristal et de la « scintigraphie ».

On observe un phénomène d'amplification : 1 photon gamma => 4500 photons de scintillation (car son énergie est beaucoup plus importante par rapport aux photons lumineux), ces photons vont alors suivre un guide de lumière jusqu'au photomultiplicateur (PM).

- Le **photomultiplicateur** (PM) va, comme son nom l'indique, multiplier: il transforme l'énergie lumineuse des photons de scintillation en flux d'électrons, d'où l'obtention d'un signal électrique avec amplification.

En fait il y a toute une batterie de PM derrière le cristal de scintillation (qui est d'assez grande dimension: 30 à 40 cm de diamètre), ce qui permet la détermination du point d'impact du photon incident : la localisation du signal et donc la construction d'une image numérique sont possibles.

La qualité de l'image en scintigraphie conventionnelle dépend de la sensibilité de la détection (rôle du PM) et du type de collimateur.

⇒ La médecine nucléaire correspond à une faible résolution spatiale, la précision de localisation est de 2-3 voire 5 mm mais son rôle principal est de donner une information fonctionnelle. Les images sont peu résolues, mais les lésions sont quand même visibles.

#### **4. La TEP (Tomographie par Emission de Positons)**

La TEP utilise quant à elle des particules  $\beta^+$ , le positon va subir une **réaction d'annihilation** en rencontrant un électron => deux photons d'annihilation sont émis simultanément, et ce sont

ces photons qui seront détectés en coïncidence par l'appareil, en partant du principe que si l'on détecte ces photons, cela signifie qu'il y a eu émission de positons  $\beta^+$ .

Un émetteur de positon rencontre un électron => réaction d'annihilation avec émission de **deux photons de 511keV diamétralement opposés.**

⇒ On sort ainsi du champ de détection des Gamma Caméras (70 à 400 keV seulement), il faut donc un appareil spécifique.

INDICATIONS de la TEP : cancérologie ++, études métaboliques (consommation d'oxygène, de glucose...)

Maintenant on utilise plutôt l'imagerie hybride : ce sont des appareils TEP combinés au TDM (scanner) et il y a donc couplage de la TEP image fonctionnelle + TDM image anatomique  
*En pratique : les détecteurs TEP et TDM sont circulaires dans ce cas-là. Le sujet passe un double examen TEP/scanner. Il est placé sur un lit qui va se déplacer.*

PRINCIPE de la TEP : Injection d'un traceur radioactif émetteur de positon puis mesure du rayonnement émis par ce traceur sur des capteurs externes : deux photons d'annihilation (511 keV) émis dans des directions diamétralement opposées. Détection simultanée des photons, ce qui correspond à l'émission d'un positon.

Quelques émetteurs de positons :  $^{15}\text{O}$  (2 minutes : trop rapide),  $^{13}\text{N}$  (10 minutes),  $^{11}\text{C}$  (20 minutes)...

$^{18}\text{F}$ Fluor est le plus utilisé car il a une période de deux heures et est plus adapté que les autres émetteurs de positons.

Inconvénients : période assez courte (=> nécessité de cyclotron proche du service pour que le traceur puisse être livré puis utilisé), coût élevé.

Le  $^{18}\text{F}$  Fluor est généralement fixé à une molécule de glucose :  $^{18}\text{FDG}$  (**désoxy fluoro glucose**) c'est le plus utilisé en oncologie, mais peut être demandé en cardiologie, neurologie.

La fixation de FDG reflète la consommation cellulaire en glucose, donc la viabilité cellulaire. Son intérêt en cancérologie est fondé sur le fait que la cellule cancéreuse consomme plus de glucose qu'une cellule normale. Le produit injecté va donc être capté en grande quantité par les cellules cancéreuses.

De plus l'intensité de captation est souvent corrélée à l'agressivité de la tumeur. On pourra également avoir des informations sur le pronostic de cette tumeur.

Ce  $^{18}\text{FDG}$  est donc injecté au patient.

En temps normal, le glucose est intégré dans la cellule, puis suit le cycle de Krebs et libère de l'énergie.

Lors de l'injection de  $^{18}\text{FDG}$ , ce dernier entre dans la cellule par les transporteurs mais il s'accumule dans la cellule sans pouvoir prendre part au cycle de Krebs. On peut donc savoir où est capté le glucose et obtenir les images.

INDICATIONS du  $^{18}\text{F}$ FDG en cancérologie :

- Caractérisation de masses tumorales
- Détection de tumeur primitive
- Bilan de l'extension métastatique.
- Evaluation de l'efficacité thérapeutique : on procède à un examen TEP avant le traitement et peu après pour voir son action sur la maladie, et éventuellement changer de traitement, ce qui permet donc d'adapter la thérapeutique
- Diagnostic de récurrence
- Diagnostic de masses résiduelles (ex après prise en charge chirurgicale)
- Pronostic pour le sujet.

Images de TEP (sans les images... vu que les diapos ne sont pas encore en ligne)

1/ L'image est normale, la distribution est physiologique, on note la captation plus importante dans le cerveau, le rein, le cœur, et la vessie.

2/ Il s'agit de la visualisation d'une image en coupe du corps entier.

3/ Il s'agit ici d'un examen hybride scanner, TEP, superposition (de gauche à droite), grâce auquel on arrive à localiser facilement les lésions.

4/ Contrairement aux autres images qui étaient normales, celle-ci ne l'est pas. Grâce au scanner, TEP, et surtout l'image de fusion (gauche à droite), on repère une hyperfixation anormale, ce qui correspond à l'extension axillaire d'un cancer du sein.

⇒ Grâce à l'examen hybride qui comporte les imageries scanner, TEP et l'image de fusion, la localisation des anomalies est beaucoup plus facile.

## **II. APPLICATIONS**

On parlera donc dans cette partie des applications cliniques de la médecine nucléaire en cancérologie.

*Le rappel fait par le Pr Lebtahi a été intégré au début du cours (dans les parties I.2. et I.2.c.)*

### **1. La Gamma Caméra**

Cette technique nous donne donc des informations d'ordre fonctionnel et métabolique, grâce à l'injection d'un radiopharmaceutique émetteur de rayonnement  $\gamma$ . Lorsqu'il s'agit de l'imagerie Gamma Caméra standard, on peut souvent retrouver le terme SPECT qui est le terme anglais.

De nos jours, on utilise de plus en plus souvent un système hybride où TEP est couplé à un TDM (scanner de faible dose), ce qui donne alors une imagerie couplée fonctionnelle et morphologique.

Dans la cancérologie d'aujourd'hui, l'imagerie gamma caméra conventionnelle n'a plus que deux indications principales : la scintigraphie osseuse et la scintigraphie à l'Ostreoscan.

### a. La scintigraphie osseuse

Malgré l'apparition des nouvelles techniques, la scintigraphie osseuse conventionnelle est toujours importante aujourd'hui pour les bilans d'extension des cancers, en particulier ceux qui sont ostéophiles (dont les métastases ciblent préférentiellement l'os), c'est-à-dire les cancers de la prostate, du sein, des reins, du poumon... Elle intervient seulement dans la recherche de métastases osseuses, car les radioéléments employés ne se fixent que sur les os ; ainsi les seules anomalies visualisées seront donc osseuses, ce qui correspond en cancérologie aux métastases osseuses

Néanmoins, les explorations en médecine nucléaire quelle que soit la technique employée, ne concernent pas seulement les cancers mais aussi d'autres pathologies plus bénignes.

#### CONTRE INDICATIONS de la scintigraphie osseuse

- Absolue : la grossesse !
- Relative : l'allaitement, en général si une scintigraphie est nécessaire, il est demandé à la mère d'interrompre l'allaitement durant un certain temps, par exemple une journée dans le cas du technétium.
- ⇒ Il est relativement rare que les femmes soient enceintes lorsqu'elles sont atteintes d'un cancer, il y a donc heureusement peu de cas de grossesse en cancérologie qui rendraient cet examen impossible ou à éviter.
- Précaution à prendre: l'examen doit être fait à distance d'une cure de chimiothérapie qui est susceptible de modifier l'aspect des anomalies et les renforcer, ce qui rendrait les résultats faussement plus graves qu'ils ne le sont réellement.
- La dosimétrie actuelle est acceptable et favorable pour le sujet et son entourage (15 mSv pour un TEMP/CT)

#### REALISATION DE L'EXAMEN :

Il n'y a pas de préparation particulière du patient, ce qui signifie qu'il ne lui est pas nécessaire d'être à jeun, il peut donc manger et boire normalement, et même prendre ses médicaments s'il a un traitement en cours.

L'examen a lieu après injection IV d'un traceur à tropisme osseux, le diphosphonate, marqué au  $^{99m}\text{Tc}$  :  $^{99m}\text{Tc}$ -HDP

Les images sont ensuite réalisées 2 à 3 heures après l'injection IV. Ce temps est nécessaire pour que la captation ait lentement lieu au niveau du squelette, ce qui permet d'obtenir des images de bonne qualité et donc une interprétation fiable de ces clichés.

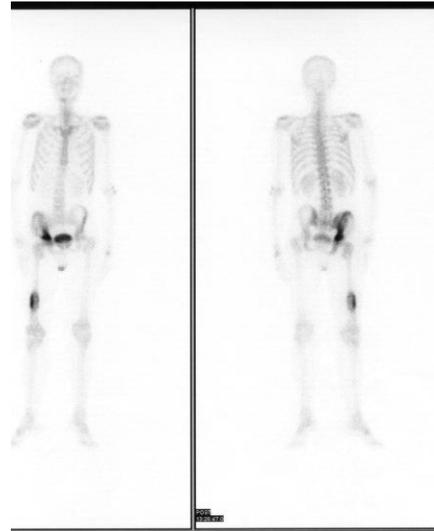
#### DISTRIBUTION PHYSIOLOGIQUE :

Une répartition homogène du traceur est à remarquer au niveau du squelette sauf dans quelques zones physiologiquement hyperfixantes : les articulations sacro-iliaques et le sternum. La vessie également hyperfixante révèle l'accumulation du traceur, ce qui correspond à une élimination essentiellement urinaire.

Dans les images anormales, on peut retrouver :

- Des foyers hyperfixants, ce qui traduit une captation supérieure à la normale (les métastases osseuses ++)
- Plus rarement, des foyers hypofixants. La captation est alors moins importante que la normale, mais les métastases osseuses peuvent être des lésions lytiques pures et apparaissent donc comme des « trous ».

*Ex : on a le cas d'un patient atteint d'un cancer du poumon, avec des douleurs. Une scintigraphie est réalisée afin de déterminer l'origine de ces douleurs (arthrose, métastases osseuses...). Il s'agit en fait de deux sites de métastases osseuses de son cancer du poumon, au niveau du cotyle et de la quasi-totalité de l'aile iliaque droite (flèche du haut), et de la diaphyse fémorale droite.*



### **b. Imagerie à l'Octreoscan**

Cette imagerie est réalisée à l'aide de caméras standards.

- ⇒ L'Octreoscan est un homologue de la somatostatine, qui est une hormone physiologiquement présente dans le corps, mais qui est également très fortement exprimée dans certaines **tumeurs neuroendocrines**.

Quand on découvre une tumeur neuroendocrine chez un patient, l'imagerie à l'Octreoscan est recommandée comme bilan initial pré thérapeutique, afin de déterminer s'il s'agit d'une maladie localisée avec une lésion primitive unique, ou une maladie locorégionale limitée géographiquement avec une lésion primitive et atteinte ganglionnaire notamment. Il est important de déterminer le type de maladie dont il s'agit car l'impact sur le choix du traitement est primordial : lorsque la pathologie est encore concentrée en une zone limitée, des solutions thérapeutiques (chirurgicales en particulier) existent. Cependant, dans certains cas il s'agit d'une maladie métastatique (disséminée à l'ensemble des organes ou du squelette). On demande alors un bilan d'extension complet avant toute prise en charge thérapeutique, le recours à la chirurgie n'étant plus possible à ce stade, mais d'autres thérapies peuvent alors être envisagées: la chimiothérapie, les thérapies ciblées...

L'imagerie à l'Octreoscan est également utile pour la recherche de récurrence, dans le cas d'un patient atteint d'un cancer qui aura été opéré et considéré comme « en rémission » voire guéri, mais chez qui apparaissent des signes (symptômes, marqueurs biologiques...) évoquant une récurrence.

Il est aussi demandé dans le suivi thérapeutique, afin de vérifier si certains traitements administrés comme la chimiothérapie sont efficaces ou non. La scintigraphie est alors à réaliser quelques mois après le début du traitement et permet de voir si le patient répond bien à ce dernier.

Les **CONTRE INDICATIONS** sont les mêmes que pour la scintigraphie osseuse :

- Absolue : la grossesse

- Relative : l'allaitement

En revanche la dosimétrie est favorable (15 à 20 mSv si TEMP/CT) et il n'existe pas d'interaction médicamenteuse particulière, bien qu'il y ait une controverse à propos de la nécessité d'arrêter temporairement le traitement chez les patients qui prennent de l'octréotide.

En ce qui concerne la préparation du patient, ce dernier n'a pas besoin d'être à jeun, et on peut recourir à l'utilisation de laxatifs (possible mais non systématique), car le traceur s'élimine par voie intestinale, mais s'il s'accumule en quantité trop importante, il risque de fausser l'interprétation des images (par exemple, l'accumulation au niveau intestinal pourrait faire penser à une tumeur => faux positif). On peut sinon retarder la réalisation des images pour que l'élimination soit plus avancée, et donc diminuer le risque d'erreurs.

#### REALISATION DE L'EXAMEN :

La scintigraphie des récepteurs de la somatostatine Ostreoscan a lieu 4 à 24 heures après l'injection IV d'un analogue de la somatostatine marqué à l'indium 111, qui va se fixer spécifiquement sur les tumeurs exprimant les récepteurs à somatostatine.

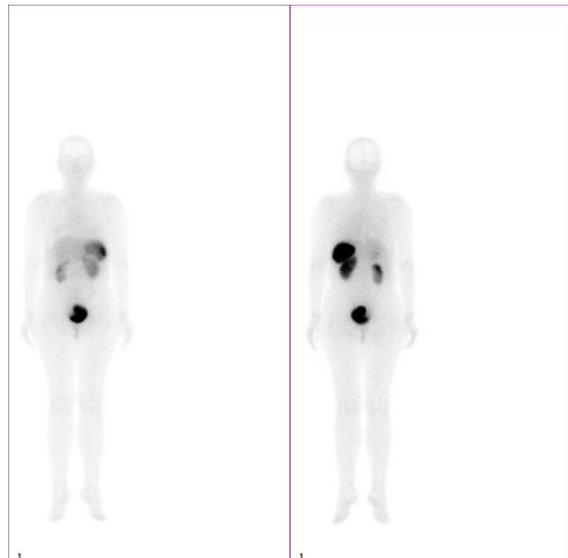
#### DISTRIBUTION PHYSIOLOGIQUE du traceur :

- Fixation faible sur hypophyse, thyroïde, seins
- Fixation un peu plus marquée dans le foie, la rate, les reins
- Accumulation digestive plus ou moins importante selon les personnes, qui va diminuer au cours des heures et jours suivants.

*Examen corps entier, scintigraphie normale.*

*On repère le foie, mais surtout la rate et les reins de dos. La vessie révèle l'élimination physio du traceur.*

*Ces répartitions sont physiologiques.*



Lorsque la scintigraphie est centrée sur le thorax, on distingue des fixations faibles au niveau de l'hypophyse et de la thyroïde.

Dans l'abdomen, la fixation est un peu plus marquée, homogène et sans foyer hyper ou hypo fixant au niveau du foie. On voit également la rate et les reins, et les traits horizontaux visibles sur l'image, d'intensité variable, correspondent à l'élimination physiologique du produit au niveau intestinal.



Dans l'abdomen

*La scintigraphie est aussi utilisée pour le suivi, par exemple dans le cas d'un patient opéré d'une tumeur endocrine du pancréas, considéré comme guéri. Au bout de quelques années il est sujet à des douleurs abdominales, un examen est donc réalisé.*

*Au niveau du thorax, on ne remarque rien de particulier : on devine la thyroïde et l'hypophyse, ce qui est normal et au niveau abdominal, le foie apparaît homogène de vue de face comme de dos, la fixation est augmentée pour les reins et on observe une accumulation dans le côlon droit puis au côlon gauche dans les images plus tardives (en bas à droite) qui révèle l'élimination. En revanche, il y a une fixation semblable à un nodule, qui reste présente sur les clichés tardifs : il s'agit donc d'une tumeur.*

*Rmq : il n'y a pas de fixation splénique car lorsque le patient a été opéré du pancréas pour son cancer, la rate avait été retirée.*

*Zone hyperfixante anormale est hautement suspecte et évoque une récurrence, on procède donc à l'analyse des différentes coupes de la tomographie (sagittales, coronales, frontales, axiales, ...) et on retrouve le point hyperfixant grâce aux images scanner. En effet, sans TDM, on peut avoir connaissance de l'existence d'une anomalie mais la localisation exacte ne sera pas connue.*

*Grâce à la fusion des images scintigraphique et scanner on peut alors déterminer la localisation de l'anomalie (latéro aortique gauche), il s'agit bien d'une récurrence. [voir diapo 20, l'image ne passe pas >\_<]*

## **2. Imagerie Caméra TEP (= PET scan en anglais)**

Comme la scintigraphie, c'est une imagerie fonctionnelle et métabolique. En revanche le procédé est plus récent et a un rôle plus important en cancérologie.

La TEP intervient surtout comme système hybride : TEP couplé au TDM (scanner). L'imagerie couplée délivre donc des données morphologiques et fonctionnelles.

Elle repose sur l'injection de radiopharmaceutiques émetteurs de positons.

Aujourd'hui en France seuls 4 types de traceurs sont autorisés à être mis sur le marché et utilisés sur les patients, et ils permettent d'étudier:

- Le métabolisme glucidique :  $^{18}\text{F}$  FDG
- Le métabolisme des acides aminés :  $^{18}\text{F}$  DOPA
- Le métabolisme des acides gras :  $^{18}\text{F}$  Choline
- Et le fluorure de sodium ( $^{18}\text{F}$  Na) qui est un traceur osseux indiqué pour les bilans d'extension, mais qui n'a pas totalement remplacé la scintigraphie osseuse conventionnelle.

### **a. L'imagerie TEP $^{18}\text{F}$ FDG : [18F]-fluoro-2deoxyglucose**

Analogue du glucose, le  $^{18}\text{F}$  FDG est le premier traceur utilisé en cancérologie. Il mesure l'activité métabolique glucidique au niveau des tumeurs, qui est plus importante que la normale.

Sa période de 2 heures explique également son utilisation répandue : entre sa production en cyclotron et l'examen dans le service de médecine nucléaire, la diminution de la radioactivité n'est pas assez importante pour affecter la qualité des images.

## INDICATIONS

- Bilan initial pré thérapeutique, afin de déterminer si la maladie est localisée, locorégionale ou métastatique.
- Recherche de récurrence
- Suivi thérapeutique : c'est un marqueur de non réponse aux traitements, le 18 FDG est donc un facteur de mauvais pronostic.

Les CONTRE INDICATIONS sont les mêmes que pour l'imagerie Gamma Caméra:

- Absolue : grossesse
- Relative : allaitement

⇒ Précaution à prendre pour le diabète équilibré, car il peut y avoir compétition entre le glucose en excès dans le sang des patients et le glucose que l'on ajoute, ce qui crée un risque de rater des lésions si le taux de glucose est un peu trop élevé => contrôle systématique de la glycémie.

La dosimétrie est quant à elle favorable (15-20 mSv si TEP/CT).

Cet examen nécessite que le patient soit **à jeun de 6 heures** du fait de l'injection de glucose mais l'hydratation doit rester correcte. Il faut contrôler que la glycémie est normale car les résultats seraient alors incomplets.

Le patient doit être mis au repos et au chaud au moins 20 minutes avant l'examen, car en cas d'exercice (même la marche), la fixation sera plus marquée au niveau des muscles, c'est-à-dire là où la consommation de glucose est la plus importante. De même si le patient a trop froid, la graisse brune (qu'on retrouve surtout chez les nourrissons mais qui subsiste chez les adultes au niveau sterno-claviculaire et en paravertébral), consommera le glucose présent pour augmenter la température corporelle et donc capter le glucose radioactif.

On commence par une injection IV de 18 FDG à 5MBq/kg et l'examen doit avoir lieu une heure après cette injection.

Le traceur est physiologiquement retrouvé dans le cerveau (+++), les glandes salivaires, le cœur (++) , le foie, la moelle osseuse (captation relativement faible), les organes de l'élimination urinaire et de l'élimination digestive.

La fixation peut être augmentée de manière importante si le patient est infecté ou s'il suit un traitement aux hormones de croissance (il doit alors le signaler avant l'examen).

Interprétation des images:

Une fixation est considérée comme anormale si elle est non physiologique, ce qui signifie qu'elle a lieu à une localisation inhabituelle ou si elle est augmentée par rapport aux normales de l'organe concerné. Dans ce cas, la fixation traduit un hypermétabolisme glucidique. On peut donc rechercher visuellement les anomalies ou avoir recours à une analyse semi quantitative qui calcule la valeur standardisée de la fixation SUV (« standardized uptake value ») pour chiffrer le niveau de captation: il s'agit de la quantité de FDG rapportée à l'activité injectée et au poids du corps.

Le  $^{18}\text{F}$ FDG TEP comporte différentes indications en pneumologie :

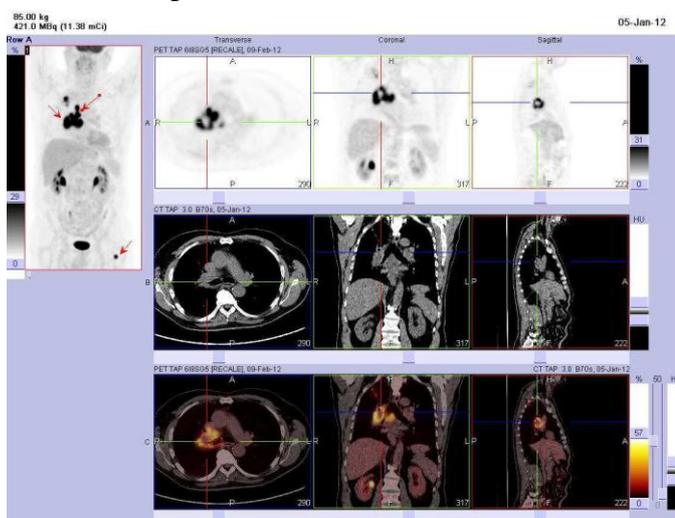
- Caractérisation d'un nodule pulmonaire isolé (si sa taille > 1cm). Est-il bénin, ou malin ? La TEP permet de voir si la captation est augmentée, et donc s'il y a un risque de malignité.
- Bilan d'extension pré thérapeutique d'un cancer broncho-pulmonaire avéré, en particulier avant une opération chirurgicale : s'il existe des atteintes ganglionnaires, homolatérales, proches de la tumeur primitive, le chirurgien pourra les retirer plus facilement, mais si les métastases sont à distance, ou en controlatéral, la prise en charge thérapeutique changera.
- Détection des récidives.
- Evaluations thérapeutiques

En pneumologie, le diagnostic de malignité d'un nodule solitaire se fait pour un seuil de SUV classique supérieur à **2,5**.

Avec l'imagerie  $^{18}\text{F}$ FDG TEP, il y a toujours un risque de faux négatifs, notamment si la taille de la lésion est trop petite (< 1cm) ou selon la nature histologique de la lésion, par exemple les cancers broncho-alvéolaires ne captent pas le FDG, quelle que soit la taille de la tumeur et passent donc inaperçus avec cet examen. Au contraire, il existe un risque de faux positifs, dans les maladies inflammatoires, fibrosantes ou infectieuses qui entraînent une augmentation de la consommation du glucose, mais qui sont traitées plus facilement.

### Scintigraphie et TDM.

*Tumeur pulmonaire, avec atteinte ganglionnaire dans les mêmes zones et à distance, mais ce qui contre-indiquera véritablement la prise en charge chirurgicale, c'est la captation osseuse (au niveau du trochanter gauche) métastatique avec des lésions à distance de la tumeur primitive, une chaîne ganglionnaire est d'ailleurs touchée.*

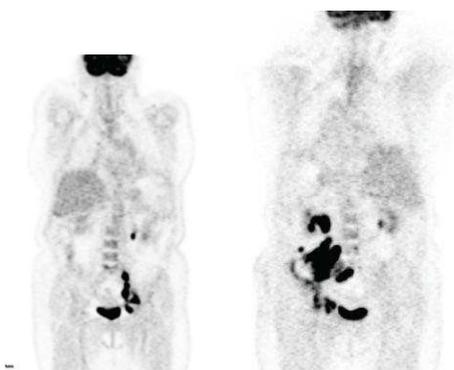


Le  $^{18}\text{F}$ FDG TEP peut également être utilisé en gastroentérologie, et notamment pour les tumeurs digestives les fixations métastatiques sont plus faciles à repérer sur les images de fusion TEP/TDM.

*Une indication très fréquente : les lymphomes, qui fixent intensément.*

*Cela fait donc partie du bilan initial de prise en charge et du suivi. On a ici le cas d'un lymphome folliculaire avec de nombreuses zones nodulaires sous-cutanées où chaque petit point correspond à une atteinte métastatique. La captation étant augmentée au niveau du sternum, on peut facilement pratiquer une biopsie pour caractériser ces tumeurs.*

Dans le cas du suivi des lymphomes, on peut visualiser une reprise évolutive après traitement. →



### b. La TEP $^{18}\text{F}$ -DOPA

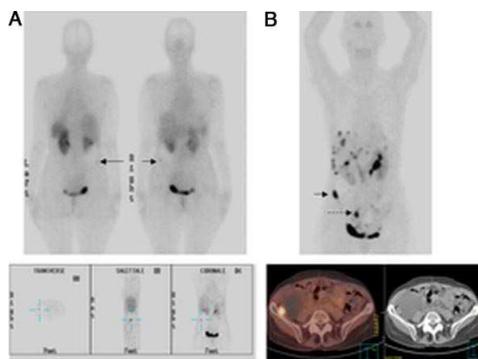
Les tumeurs neuroendocrines bien différenciées ont la capacité de capter, décarboxyler et de stocker l'acide aminé dihydroxyphétylalanine (DOPA) dans les granules de sécrétion. Cet examen est particulièrement adapté aux tumeurs neuroendocrines digestives (et notamment les tumeurs du grêle), paragangliomes et phéochromocytomes.

La F-DOPA est physiologiquement distribuée au niveau des noyaux gris centraux cérébraux (mais on ne visualise pas le cerveau, contrairement au FDG), de la vésicule biliaire, du pancréas, du duodénum, et est éliminé par voie urinaire.

#### REALISATION DE L'EXAMEN

Le patient doit être à jeun depuis 6 heures, mais l'hydratation doit rester correcte. On injecte en IV 4 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -DOPA, et deux acquisitions doivent être effectuées : l'une 5 minutes, et l'autre 1 heure après l'injection.

*Cas d'une femme avec une tumeur iléale primitive et des métastases hépatiques. L'imagerie par Osteoscan est quasi négative tandis que les atteintes sont visibles en TEP  $^{18}\text{F}$ -DOPA. Ainsi, selon les cas, certaines techniques, même proches, seront plus adaptées que d'autres.*



Les limites de la TEP  $^{18}\text{F}$ FDG (et de la  $^{18}\text{F}$ -DOPA)

- Risque de faux positifs, notamment dans le cas d'infections, de fibrose et d'inflammation qui peuvent fixer (sarcoïdose, tuberculose...), ou si le délai est trop court après une radiothérapie –attendre 2 à 3 mois- car des zones inflammatoires peuvent subsister, ce qui peut fausser les résultats (les lésions peuvent alors être accentuées).
- Faux négatifs : dans le cas de l'hyperglycémie, certains cancers, certaines interactions médicamenteuses (par exemple, il vaut mieux éviter d'y avoir recours peu après une chimiothérapie -attendre 4 semaines- autrement, la captation sera diminuée ou absente).

### c. La TEP <sup>18</sup>F-Choline

Rappel : la choline est un composant des acides gras, donc des phospholipides membranaires.

INDICATIONS : cancers de la prostate, carcinome hépatocellulaire

La DISTRIBUTION est légèrement différente des autres traceurs : dans le cerveau, glandes salivaires (plus marqué en Choline qu'en FDG), reins (idem), éliminations intestinale et urinaire.

Certaines tumeurs sont plus marquées en choline qu'en FDG, c'est le cas de certaines tumeurs hépatiques.

### **Conclusion - les perspectives de la TEP**

La TEP occupe une grande place dans l'imagerie, notamment dans le bilan initial et le suivi des cancers, et elle est encore en pleine évolution : de nouveaux traceurs et de nouvelles indications, concernant la réponse après traitement par exemple, sont en cours de découverte, les traceurs de la prolifération cellulaire et les traceurs de l'hypoxie tumorale étant particulièrement attendus. En effet, ils existent déjà mais ne sont pas encore autorisés à être systématiquement utilisés en France.

Place de la TEP qui se développe pour le traitement de radiothérapie conventionnelle des cancers car elle permet de centrer les champs d'irradiation des cancers en irradiant particulièrement les zones tumorales où la fixation du traceur est élevée : elle se focalise sur la tumeur en épargnant les organes sains.

*Non, ce n'est pas totalement terminé, héhé ! Une pleine page bonus de réjouissances en perspective vous est réservée, et autant le dire tout de suite, ce n'est pas une dédicace T.T elle a été sacrifiée pour un tableau, moins sexy mais quand même un peu plus utile... Et puis, une dédicace, ça ne sert pas à grand-chose au final, puisque ceux qui se reconnaîtront savent que je les ADORE ♥♥♥ (oui ça finit quand même en mini-dédicace ^^')*

	Indications	Contre-indications	Principe	Réalisation de l'examen	Distribution physiologique du traceur	Dosimétrie	Autres
Scintigraphie osseuse	- bilans d'extension cancers (ostéop ++) - métastases osseuses		- examen après injection IV <sup>99m</sup> Tc-HDP - img 2 à 3 heures après l'injection IV	∅ préparation du patient (pas à jeun, peut prendre tt)	- squelette (articulations sacro-iliaques et sternum ++) - vessie (élim urinaire)	favorable pour le patient et l'entourage (15 mSv pour un TEMP/CT)	Précaution : l'examen doit être fait à distance d'une cure de chimiothérapie.
Imagerie par l'Ostreoscan	- tumeurs neuroendocrines++ - bilan initial pré thérapeutique - recherche récidive - suivi thérapepeu	- Absolue : Grossesse - Relative : Allaitement	Injection d'un analogue de la somatostatine marqué à indium 111 (=> fixation aux R à ST)	4 à 24 heures après l'injection IV	- faible sur seins hypophyse, thyr - plus dans foie, rate, reins - accumulation digestive	favorable (15 à 20 mSv si TEMP/CT)	
TEP <sup>18</sup> FDG	- bilan initial pré thérapeutique - recherche de récidive - suivi thérapepeu		- injection IV de 18 FDG à 5MBq/kg - examen une heure après IV	- repos et au chaud au moins 20 minutes avant l'examen - à jeun de 6 heures	cerveau, glandes salivaires, cœur, foie, moelle osseuse, org des élim urinaire et digestive	favorable (15-20 mSv si TEP/CT)	- Précaution pour diabète équilibré - risque de faux négatifs et faux positifs
TEP <sup>18</sup> F-DOPA			- Injection IV de 4 MBq/kg de <sup>18</sup> F-DOPA - 2 acquisitions : à 5 min et 1h	- à jeun de 6 heures	noyaux gris centraux cérébraux, vésicule biliaire, pancréas, duodénum, éliminé par voie urinaire.		risque faux positifs (infla, infection) et faux négatifs (hyperglyc, interact médic)
TEP <sup>18</sup> F-Choline					cerveau, glandes salivaires, reins, élimination intestinale et urinaire		Certaines tumeurs sont plus marquées en choline qu'en FDG (ex :hépatique)