



Retour d'expérience toulousaine avec les dérivés des AA

Payoux P, pour le protocole FET 2



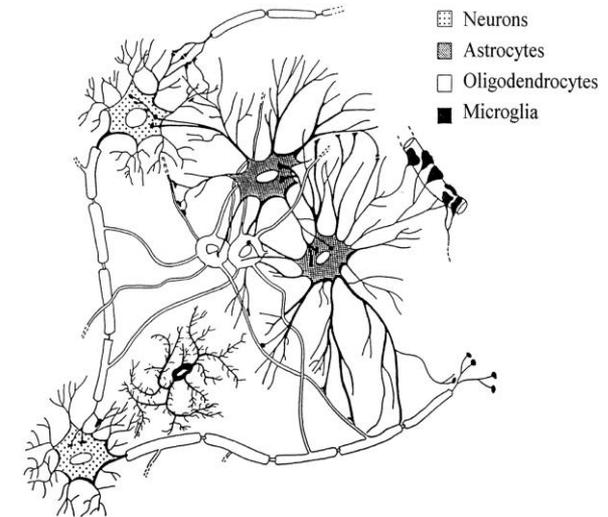


Pas de conflits d'intérêts

Gliomes : épidémiologie - physiopathologie

Les gliomes sont des tumeurs neuroépithéliales : **neuroglie**

- **Incidence en France :**
Gliomes \approx 50% des Tumeurs cérébrales Primitives
- **Classification histologique (avant 2016):**
astrocytome
oligodendrogliome
oligoastrocytome
- **Classification en grade** = échelle de malignité



Type cellulaire	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Astrocytome	Astrocytome pilocytaire	Astrocytome de bas grade	Astrocytome anaplasique	Glioblastome
Oligodendrogliome		Oligodendrogliome de bas grade	Oligodendrogliome anaplasique	
Oligoastrocytome ou gliome mixte		Oligoastrocytome de bas grade	Oligoastrocytome anaplasique	



Bas Grade



Haut Grade

Gliomes : Imagerie de référence IRM

Bilan diagnostique :

- IRM seul examen recommandé
=> **limites diagnostiques**
- Détermination du grade complexe
- Jusqu'à 40% d'erreurs entre HG et BG

*Jansen & all ; MRI-suspected low-grade glioma ;
EJNM 2012*

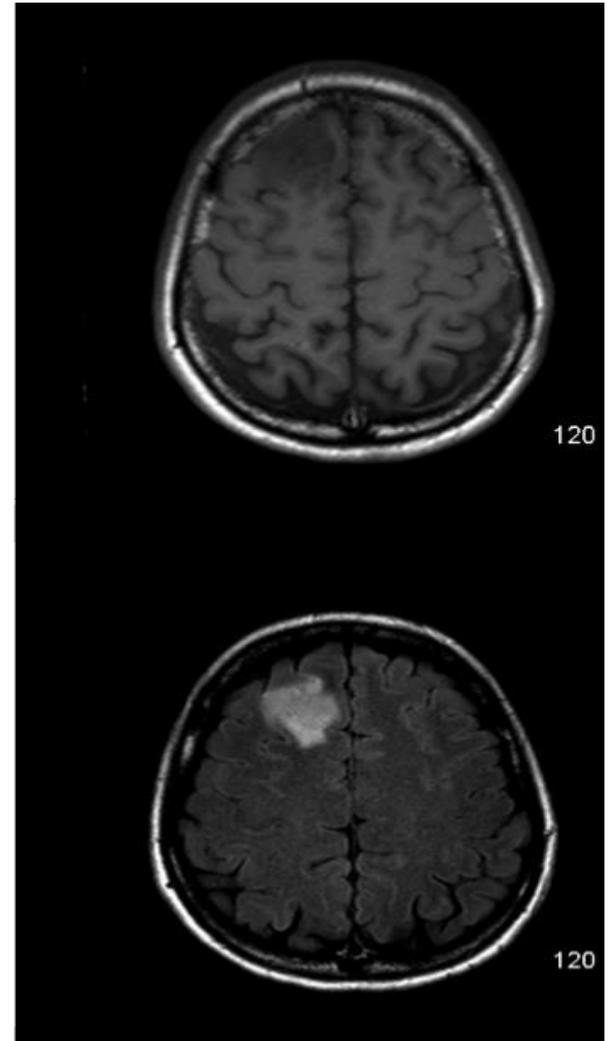
- Paramètre le plus confondant : prise de gadolinium

*Ex de GBG de l'étude, exploré par IRM, avec une
PD gado frontale droite*

Bilan pronostique :

- Taille de la tumeur
- Franchissement ligne médiane
- Cinétique de croissance
- Prise de contraste

=> **limites pronostiques**



Problématiques :

Diagnostic : **Limites IRM** => erreurs de « grading » tumoral

La TEP permettrait elle de réduire les erreurs diagnostiques ?

Pronostique : **1/ Limites anatomo-pathologiques** => hétérogénéité tumorale

2/ Limites de l'IRM => indicateurs IRM controversés

La TEP pourrait elle être prédictive du risque de récurrence ou de décès ?

Radiotraceurs des tumeurs cérébrales.

Parameter	Amino acid and analogues		Phospholipid radiotracer	Nucleoside radiotracer	Hypoxia	Integrin $\alpha_v\beta_3$
	^{18}F -FET/ ^{11}C (methionine)	^{18}F dopa				
Cellular uptake	Good uptake by LAT 1 transporter overexpressed only in cell cancer	Good uptake by LAT 1 transporter overexpressed only in cell cancer	Trapped by CK kinase Increase also in inflammation and proliferative cell	Uptake by ENT 1 Trapping dependent on TK level in cancer cell (uptake not solely correlated with proliferation) Depends on BBB breakdown	Uptake = trapping by mitochondrial electron transfer system	Integrin antagonist
BBB (blood brain barrier) penetration	Good	Good	Depends on BBB breakdown	Depends on BBB breakdown	Passive, good (small molecule) need for BBB disruption?	Depends on BBB breakdown
Nonspecific binding	Weak No overexpression of LAT1 in macrophages	Weak No overexpression of LAT1 in macrophages	Uptake in inflammatory cells	Weak, specificity of proliferative cell	Weak, trapping only in hypoxic cells, not in normoxic cells and necrotic cells	Weak, very specific
Dosimetry Availability in France	3.3 mSv/370 MBq FET available only for clinical trials Several producers in France ^{11}C methionine only available in centers with cyclotron facilities	4.8 MBq/300 MBq Marketing authorisation Detection of recurrent or residual disease in primary brain tumours	5.1 mSv/280 MBq Marketing authorisation, but no indication in brain tumour	6.1 mSv/185 MBq Available only for clinical trials Several producers in France	4.81 mSv/370 MBq FMISO – available only for clinical trials Several producers in France Others in some academic centers	– Very experimental In academic centers

ANSM - Mis à jour le : 23/12/2015

IASOglio 2 GBq/mL, solution injectable

- Caractérisation de lésions cérébrales évoquant un gliome,
- Guidage des biopsies en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome,
- Classification par grade d'un gliome,
- Définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie,
- Détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome

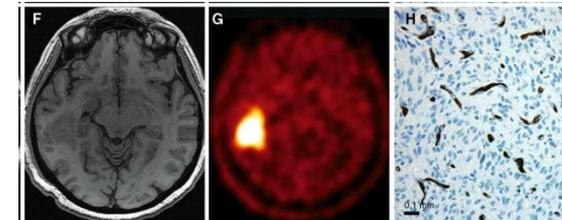
^{18}F TYROSINE : FET

Acide aminé, marqué au ^{18}F
potentiellement disponible dans tous les centres TEP

Résultats intéressants dans le prise en charge des gliomes de grade II

- Combinaison TEP FET/IRM améliore spécificité diagnostic (*Pauleit 2005*)
et permet de mieux cibler les biopsies (*Kuntz 2011 Floeth 2011 Pauleit 2009*).

- Captation élevée de FET semble corrélée à la densité
cellulaire et vasculaire (*Stockhammer 2008*) et à un
mauvais pronostic (*Floeth 2007*)



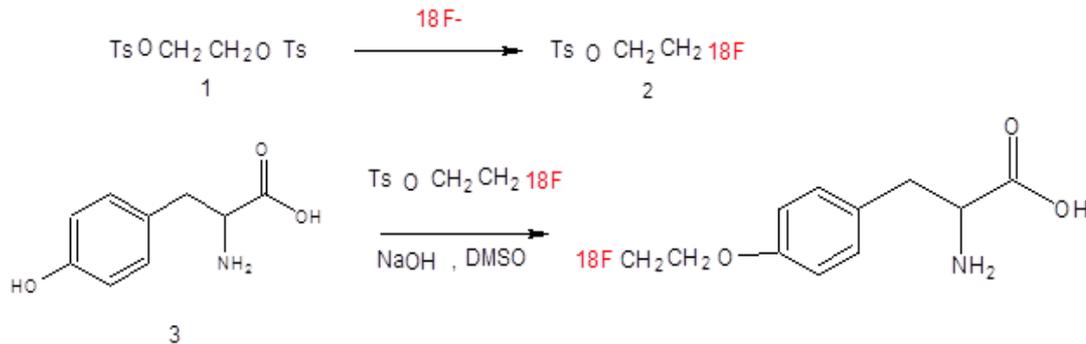
- Diagnostic plus précoce de reprise évolutive (*Floeth 2007 Merkens 2008*)

ETUDES : PET FET I and PET FET II

1ere étude faisabilité 2009

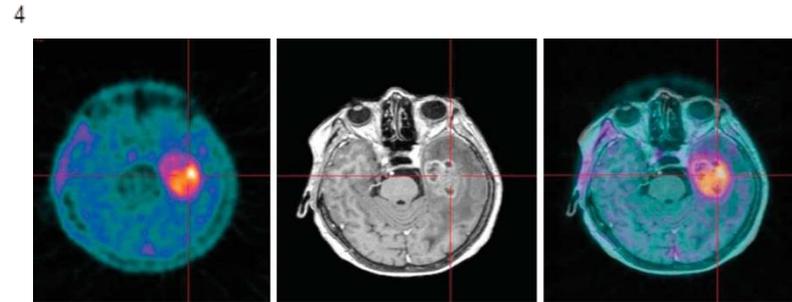
PET FET I

Étude prospective (AOL CHU Toulouse)
12 patients avec suspicion clinique et IRM de
GBM
TEP FET réalisé avant confirmation histologique



Synthèse et utilisation compatible avec
pratique de routine

Captation FET élevée dans les GBM
(similaire à celle de la ^{11}C -MET)



Benouaich Amiel *et al.*, *Arch Neurol* 2009)

TEP FET II : Intérêt en routine clinique.

Objectif principal

Déterminer la capacité discriminante globale de la TEP-FET dans le diagnostic de gliome de grade II à partir d'une RCP

(en référence au gold standard diagnostic actuel représenté par l'examen histopathologique d'un échantillon tumoral).

Objectifs secondaires

- Déterminer le seuil de captation ayant le meilleur rapport de vraisemblance positif.
- Evaluer la concordance des données TEP-FET et des données de l'IRM morphologique
- Evaluer la concordance avec IRM multimodale (spectro IRM, perfusion, diffusion) rapportées aux données histologiques considérées comme étant le gold standard.
- Evaluer la valeur prédictive positive et négative de cette valeur seuil dans un objectif de meilleure délimitation de la zone tumorale

Critères d'inclusion : RCP

- **Patients de plus de 18 ans**

- **Diagnostic de gliome de grade II**

(évoqué sur les données cliniques et IRM morphologique.)

- **Réalisation d'une IRM cérébrale pré opératoire**

Dans l'idéal en condition de neuronavigation incluant des séquences axiale T2, Flair, T1,

T1 après injection de gadolinium) délai max de 1 mois avec la TEP FET.

- **Examen histologique**

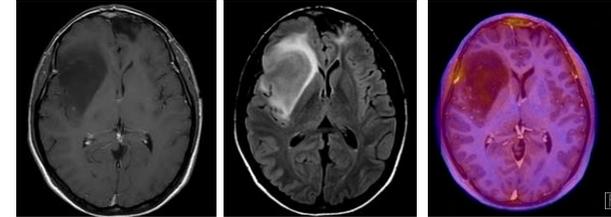
planifié dans un délai de 1 mois avec la TEP FET par exérèse (complète ou partielle) ou par biopsie.

Méthodologie

IRM morphologique neuro-navigation

Séquence métabolique disponible dans 2/3 des cas
Perfusion / diffusion / spectroscopie IRM

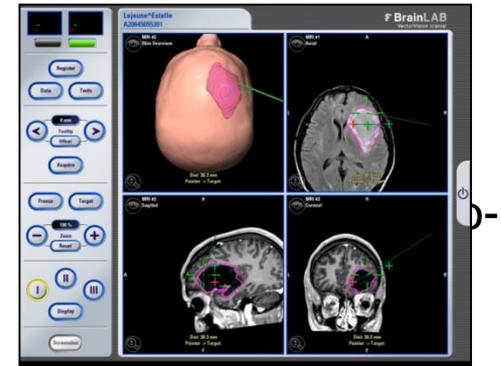
TEP FET



Geste chirurgical

Déterminé par le chirurgien : BIOPSIE ou EXERESE

Réalisation de biopsies identifiées :
navigation
coordonnées stéréotaxie



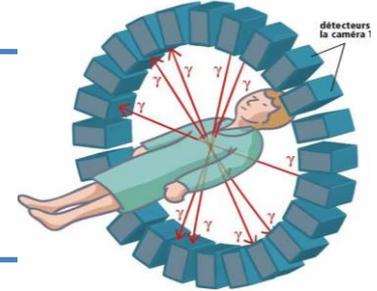
Analyse anatomopathologique

Globale pour chaque patient et pour chaque prélèvement identifié
Recherche marqueur p 53 -LOH 1p 19q – ATRX – statut IDH

Relecture centralisée IRM – TEP - ANAPATH

Matériels et méthodes : analyse de la TEP ^{18}F -FET

- Injection IV de 2,6 MBq/kg (maximum 185 MBq) de ^{18}F -FET
- Acquisition de 20 minutes en « List-Mode »
- Recalage + fusion sur séquence T2 Flair de l'IRM sur console clinique Siemens



Analyse qualitative visuelle

GHG ou GBG ?



Analyse quantitative dans la zone tumorale

- SUV_{max}
- volume 75% du SUV_{max}
- volume 85% du SUV_{max}

Analyse quantitative cérébrale controlatérale saine

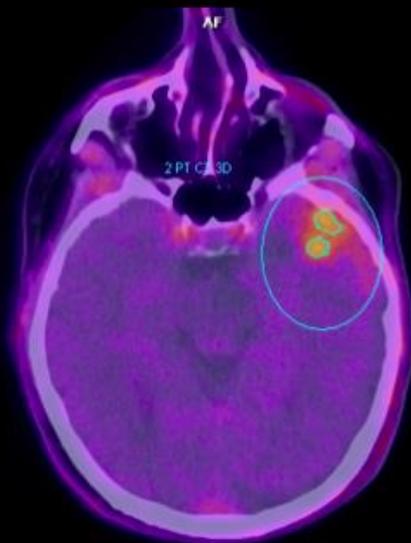
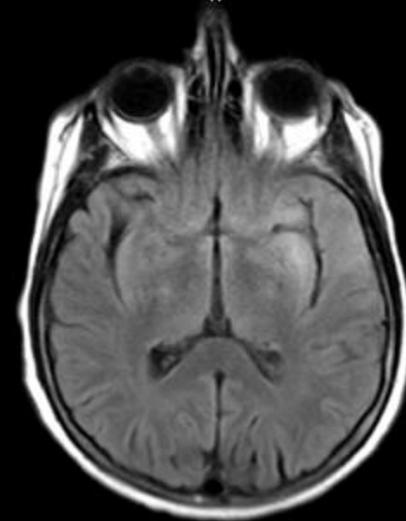
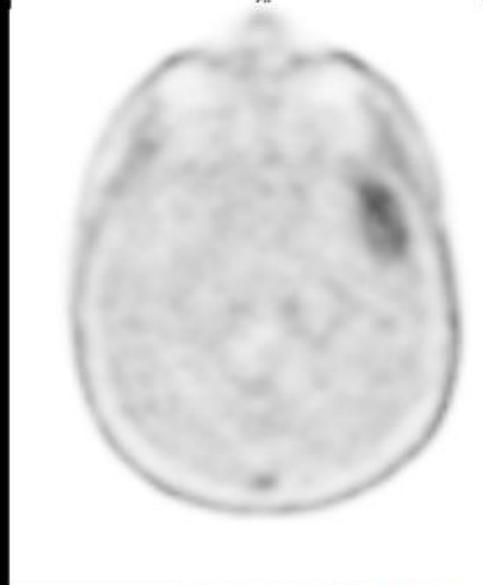
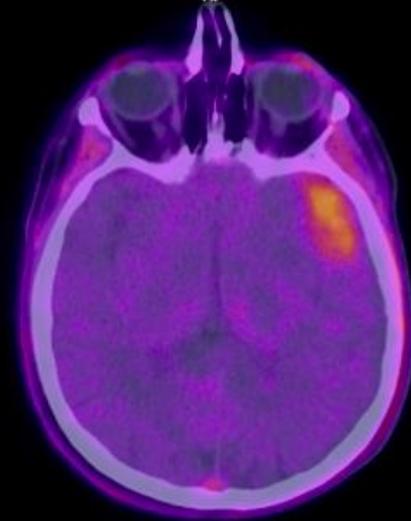
- SUV_{moy} = bruit de fond controlatéral

Analyse quantitative cérébelleuse saine

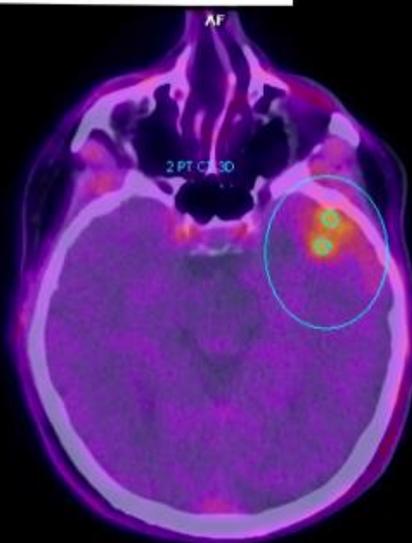
- SUV_{moy} = bruit de fond fosse postérieure

X 2

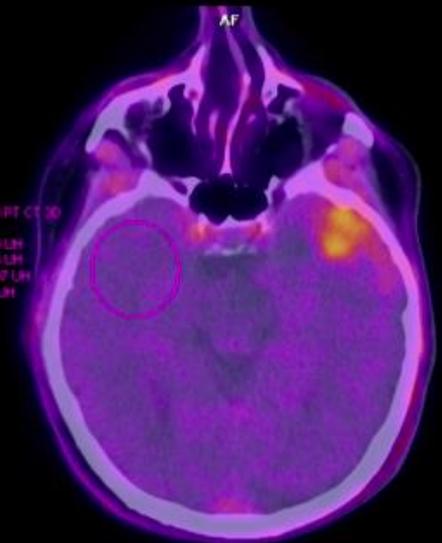
Reproductibilité intra et inter-observateur



2
Min: 2.79 SUV bw, 18 LH
Moy: 3.02 SUV bw, 44 LH
Max: 3.72 SUV bw, 101 LH
DS: 0.20 SUV bw, 8 LH
Volume: 0.91 cm³
Seuil: 2.79 SUV bw



2
Min: 3.18 SUV bw, 22 LH
Moy: 3.36 SUV bw, 44 LH
Max: 3.72 SUV bw, 70 LH
DS: 0.14 SUV bw, 8 LH
Volume: 0.17 cm³
Seuil: 3.18 SUV bw



3
Min: 0.28 SUV bw, 689 LH
Moy: 0.82 SUV bw, 105 LH
Max: 1.24 SUV bw, 2590 LH
DS: 0.13 SUV bw, 322 LH
Volume: 5.98 cm³

Gliome anaplasique (patient 29)

- GHG à la TEP ¹⁸F-FET

- GBG à l'IRM

Analyse centralisée des images

Fusion des images IRM et TEP.

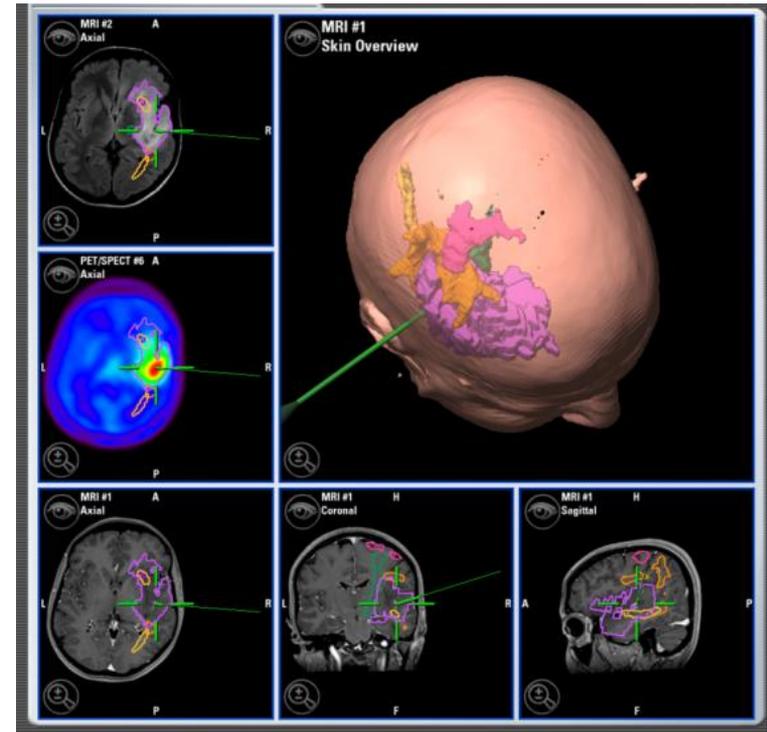
Détermination de ROIs : basée sur l'hypersignal FLAIR (+/- marge)
zones correspondant aux sites de biopsie (VOI de 10x10x10)

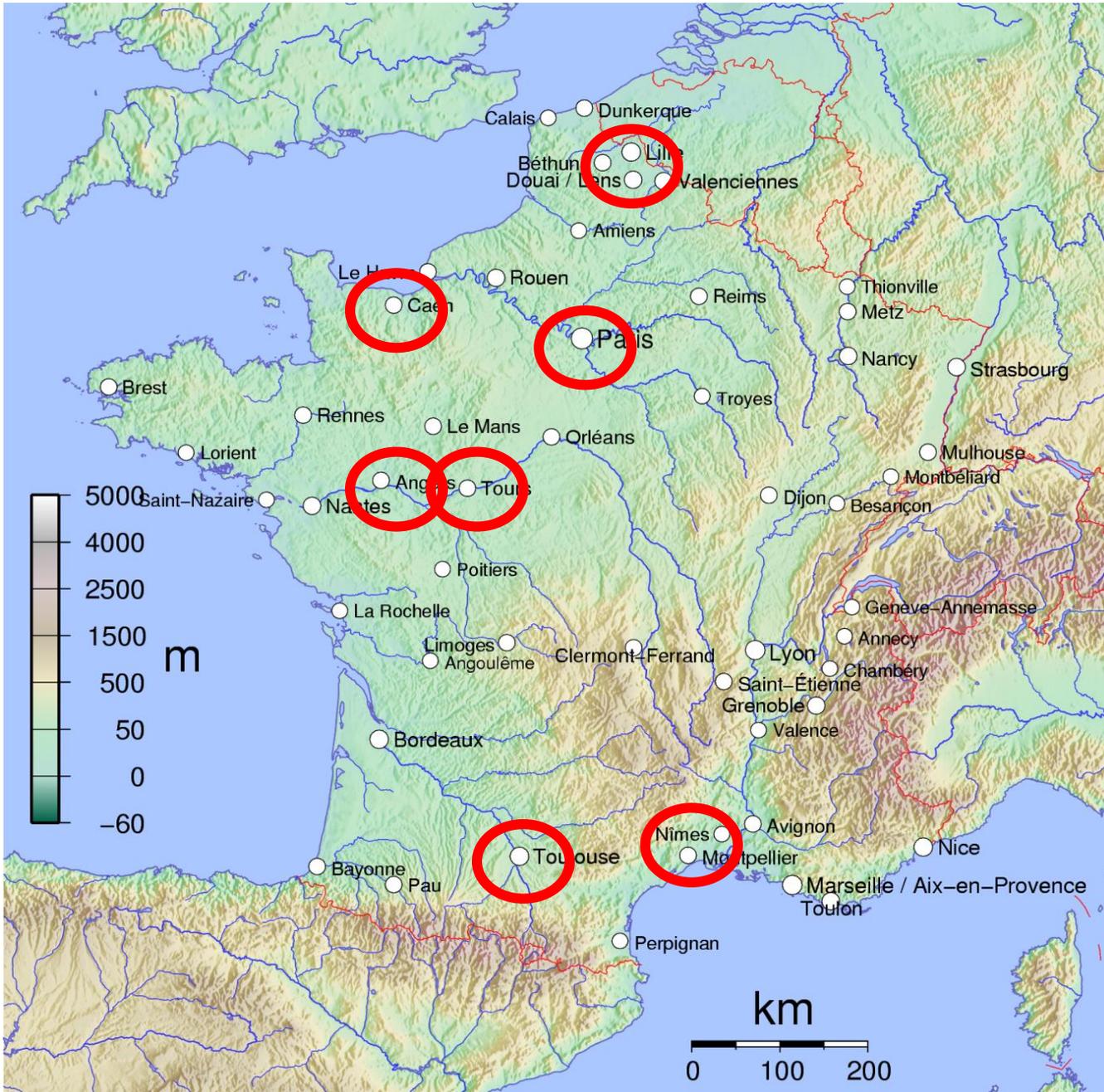
Evaluation captation traceur FET (SUV)
Calcul ratio avec tissu cérébral sain

IRM métabolique : 2/3 des patients

évaluation ADC (valeur absolue et ratio)
ratio Cho/NAA

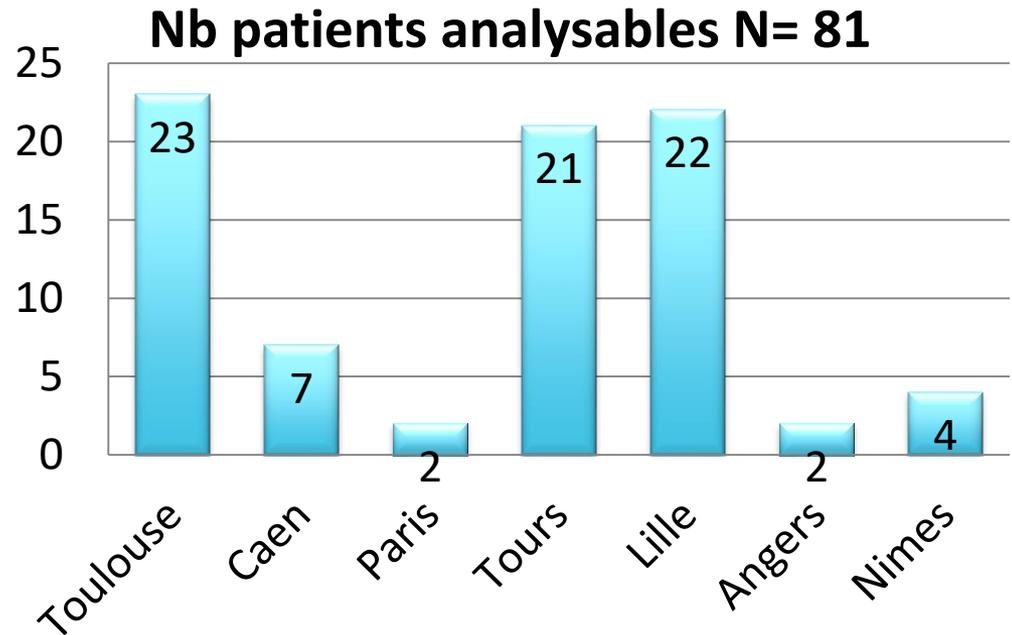
Délimitation volume tumoral
selon hypersignal FLAIR et selon les zones
hyper métaboliques





PET FET II

Centre	Nb Total inclus	Nb analysables	Nb screen failure
Toulouse	30	23	7
Caen	8	7	1
Paris	2	2	0
Tours	23	21	2
Lille	24	22	2
Angers	2	2	0
Nîmes	4	4	0
Total	93	81	12



Analyse imagerie et relecture

Caractéristiques patients

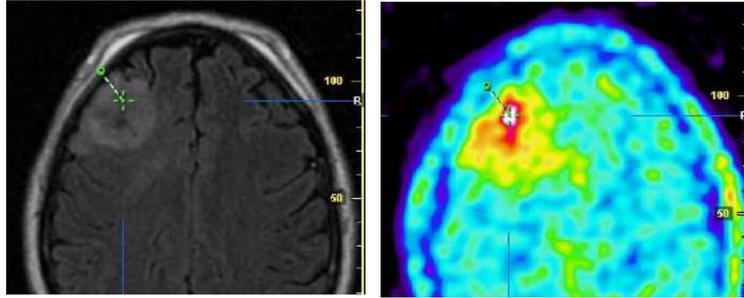
Centre	n	biopsie	exérèse	Grade II	Grade III	Grade IV	autre	Nb de biopsie
Toulouse	23	6	17	12	7	1	3	46
Caen	7	0	7	1	5	1	0	10
Paris	2	0	2	2	0	0	0	2
Tours	21	11	10	20	1	0	0	90
Lille	22	16	6	17	3	1	1	51
Angers	2	5	0	1	1	0	0	5
Nîmes	4	10	0	1	2	1	0	10
TOTAL	81			54 (66%)	19 (24%)	4 (5%)	4	214

Age : 43 ans (22-80) ; Femme 48%.

Résultats : quelques exemples

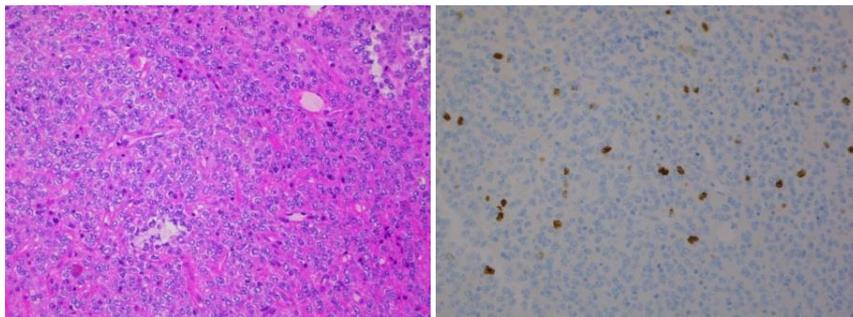
Intérêt pour cibler les biopsies ? Patient Tours : 004

biopsie dans des zones de captation FET différentes (évaluation qualitative)



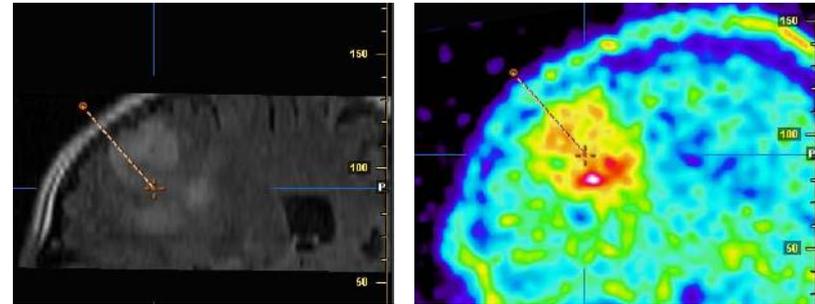
BIOPSIE 1:

Prolifération tumorale gliale d'oligodendrocyte de densité cellulaire modérée.



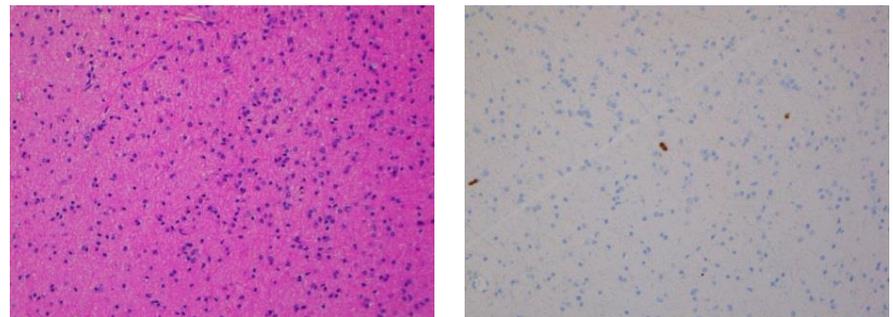
HE x20

Ki67 X20



BIOPSIE 3 :

Tissu cérébral de densité cellulaire légèrement augmentée



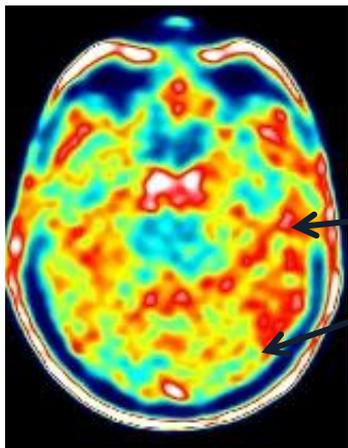
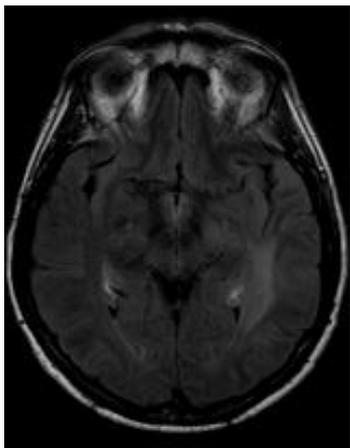
HE x20

Ki67 X20

Résultats : quelques exemples

Intérêt pour délimiter la tumeur ?

Patient Toulouse : 024



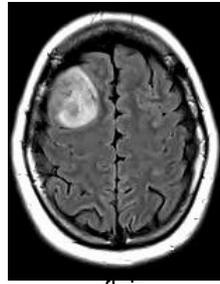
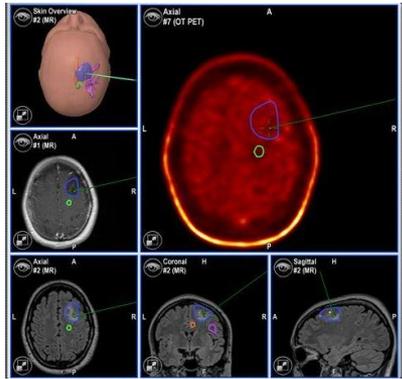
*Captation SUV au delà
de la zone d'hyper signal
FLAIR*

Résultats : quelques exemples

Intérêt pronostique ? Données de suivi disponible chez 23 patients

Patiente de Toulouse : 01.016 :

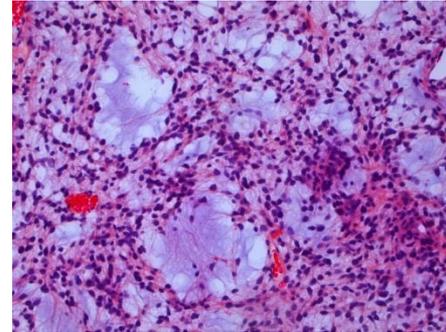
Captation FET faible (qualitative)



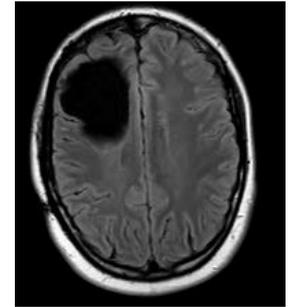
flair

Opérée
avril 2012

Astrocytome grade II
IDH1R132H +, p53+



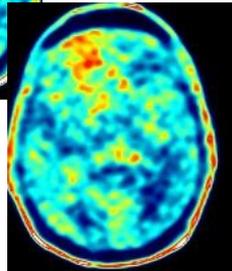
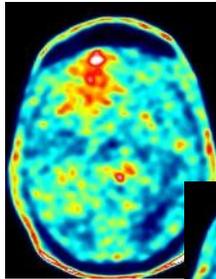
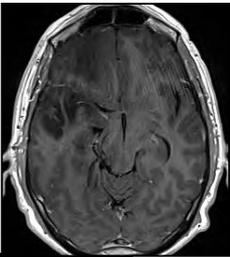
janvier 2015
En rémission



Patient de Toulouse : 01.030

Captation FET élevée

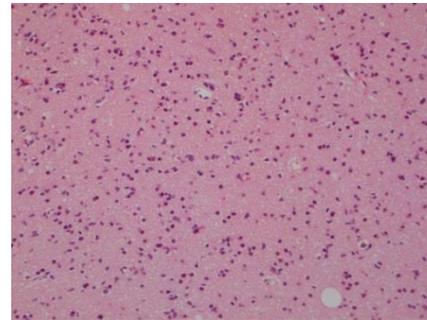
T1 gado



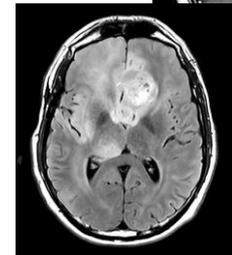
flair

Biopsie
juin 2014

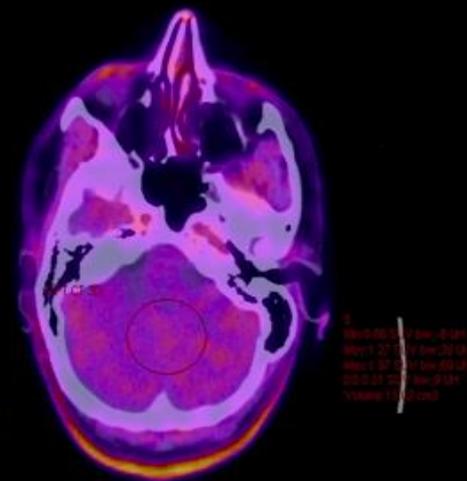
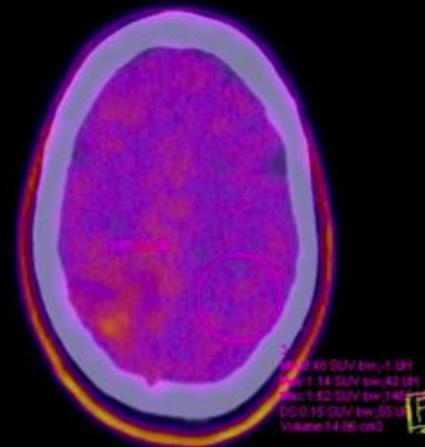
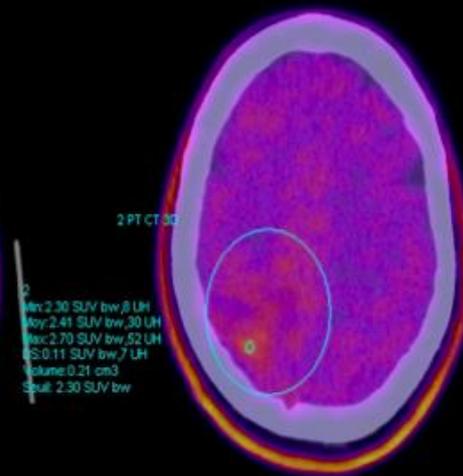
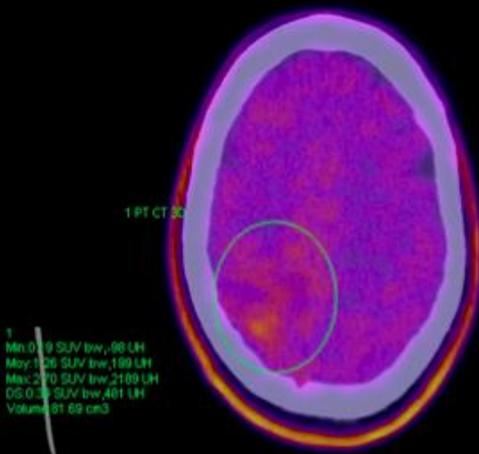
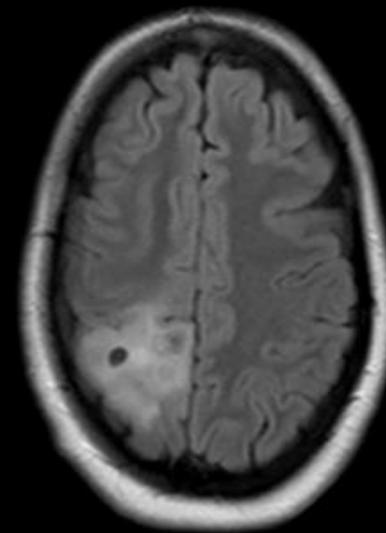
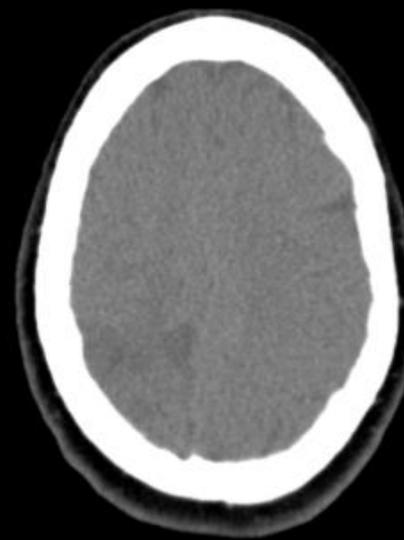
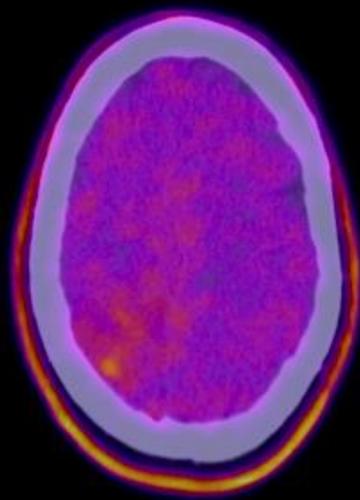
Astrocytome grade II
IDHR132H -, p53 -



Evolution
en mai 2015

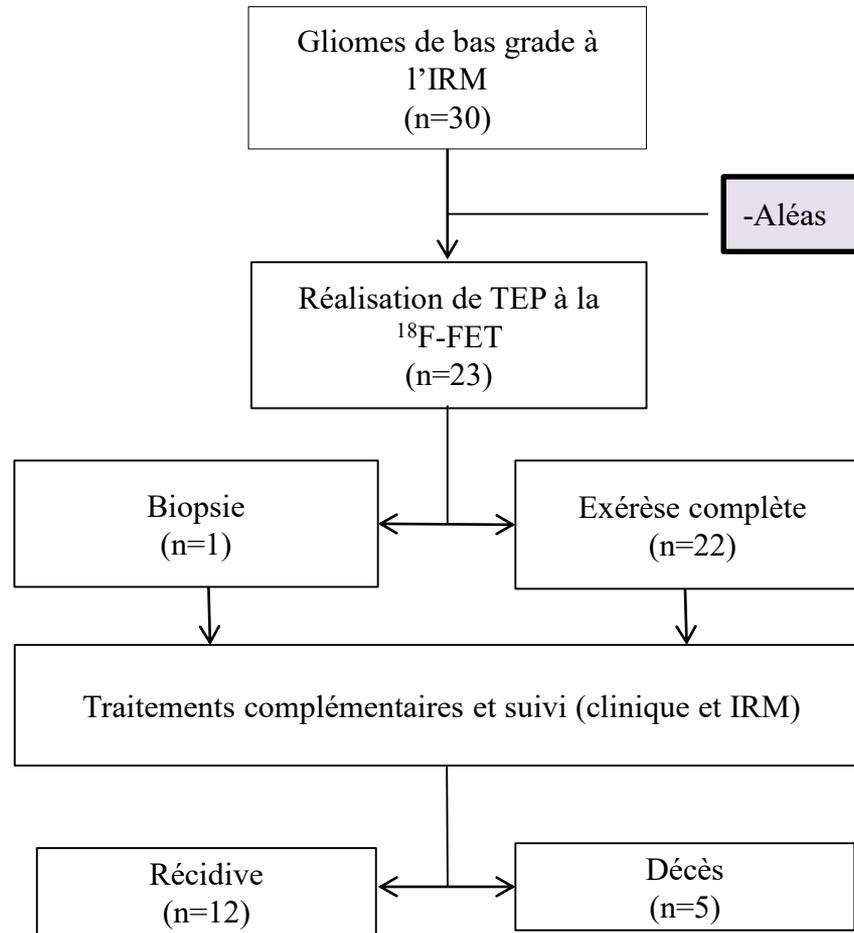


flair



Oligodendrogliome grade II
- GBG à la TEP ^{18}F -FET
- GBG à l'IRM

Résultats : population analysée à Toulouse



♀ 56%

Âge moy : 45a

OMS 0 : 100%

Haut grade : 43%

Oligodendrogliomes 43%
Oligoastrocytomes 22%

Résultats : performances diagnostiques

A. Qualitative

Sensibilité GHG:

80% - IC95% [44,4%-97,5%]

Spécificité GHG :

77% - IC95% [46,2%-95%]

Description :

Diagnostic correct :

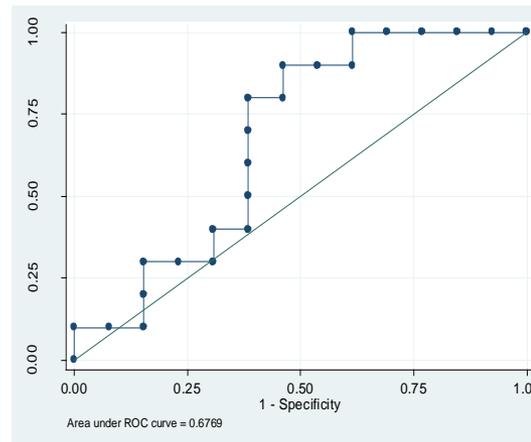
18/23 patients (78%)
3 faux positifs

Diagnostic rétabli :

Pour 8 GHG /10

A. Quantitative

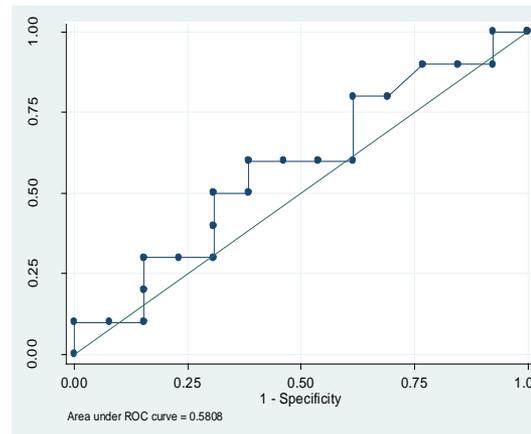
• Rapport SUVmax tumoral / SUV moy FP



● AUROC=0,685
 $p = 0,14$

● Valeur moy du rapport :
BG = 2,24
HG = 2,56

• Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy BF CLat



● AUROC=0,677
 $p = 0,15$

● Valeur moy du rapport
BG = 2,37
HG = 2,62

Résultats : performances pronostiques sur le décès

Suivi moyen = 30 mois

Décès : 5/23 dont 4 BG (31%)

Récidive : 12/23 dont 6 BG (46%) et 6 HG (60%)

Aucune médiane de survie (78,3% survivants)

NS mais **tendances**

- **Rapport SUVmax tumoral / SUVmoy FP**

temps de survie jusqu'à 25% de décès =

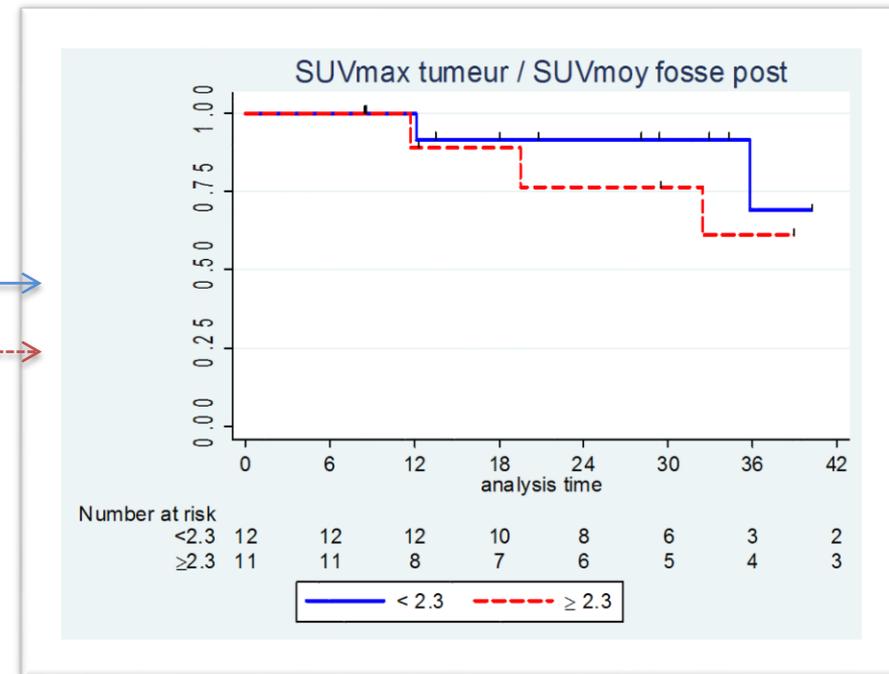
- 35,8 mois < 2,3

- 32,4 mois > 2,3 ($p = \text{NS}$)

temps de survie jusqu'à 25% de récurrence =

- 12 mois (< 2,3)

- 7,2 mois (> 2,3) ($p = 0,35$)



Discussion : performances diagnostiques qualitatives

Se 80% - Spe 77%

- Performances un peu inférieures aux meilleurs résultats
- Biais de sélection ?
- Intérêt de l'acquisition dynamique ?

Diagnostic rétabli

- Positionnée comme **complémentaire** de l'IRM



Dunet & all ; Performance of 18F-FET versus 18F-FDG-PET ; Neur Onc Journal 2015

Jansen & all ; MRI-suspected low-grade glioma ; EJNM 2012

Discussion : performances pronostiques

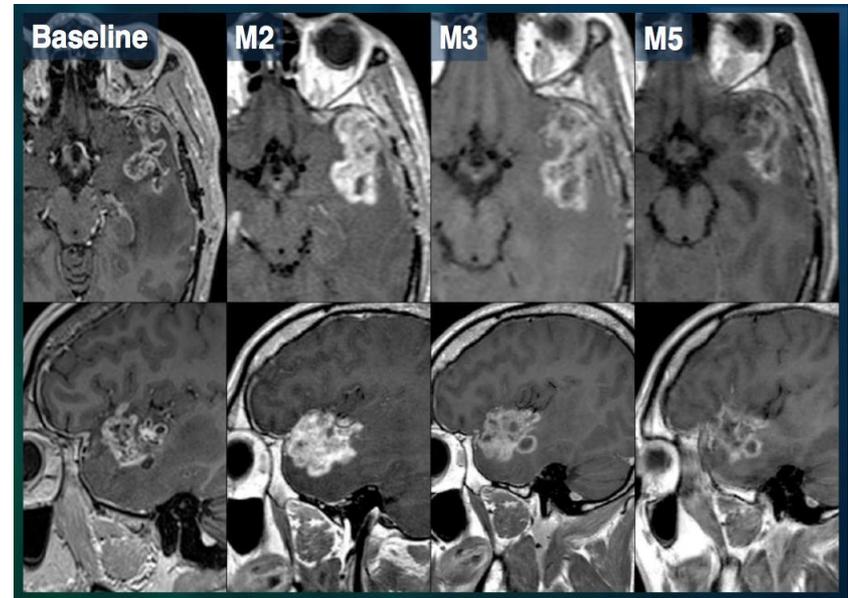
- Meilleurs résultats \approx diagnostiques

SUVmax tum/SUVmoy FP

- Temps de suivi limité ?
- Difficulté à définir la date de récurrence : critères de RANO ?

Pas de données disponibles dans la littérature sur le SUVmax tum/SUVmoy FP

Suivi IRM T1 Gado d'un patient de 43ans traité par RTE pour un oligodendrogliome de grade III

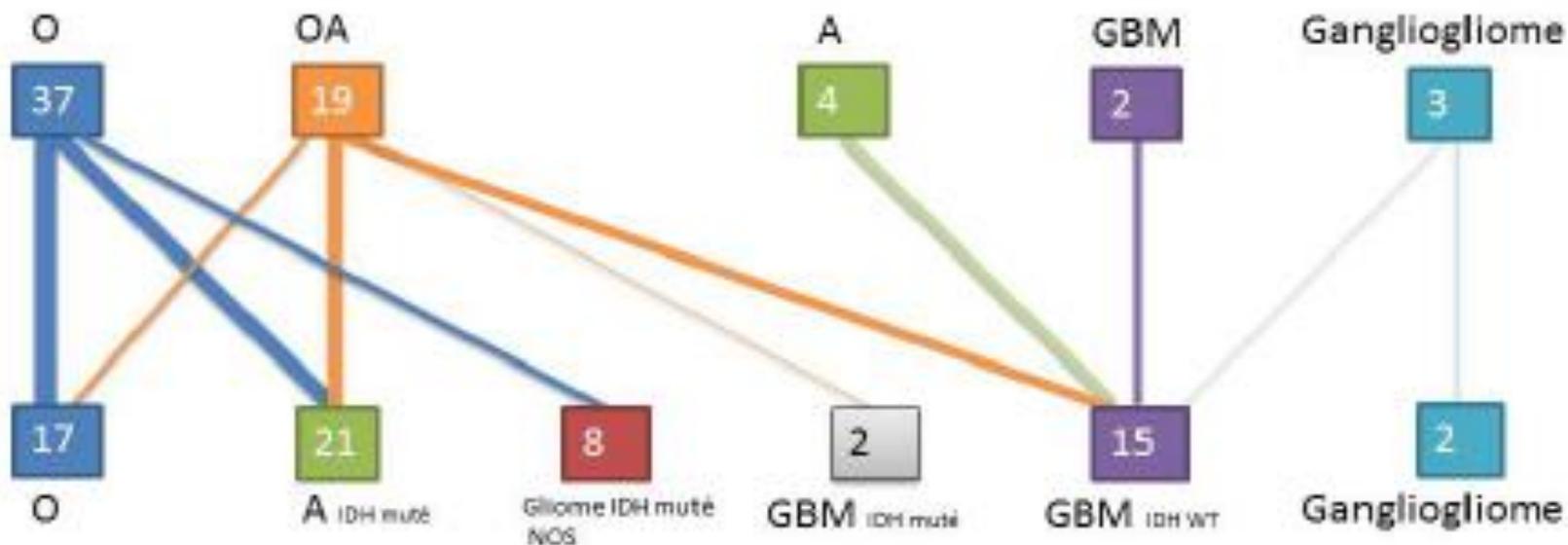


Perspectives

- AMM IASOglio mais :
 - Cout
 - Disponibilité
- Comparaison avec F-DOPA
 - HAS : Avis de la CT du 20 juillet 2016 : pas d'avantage clinique démontré par rapport à ses comparateurs dans le diagnostic des gliomes.
 - Résultats (attendus) de l'étude Poséidon
- Impact du changement de la classification OMS de 2016

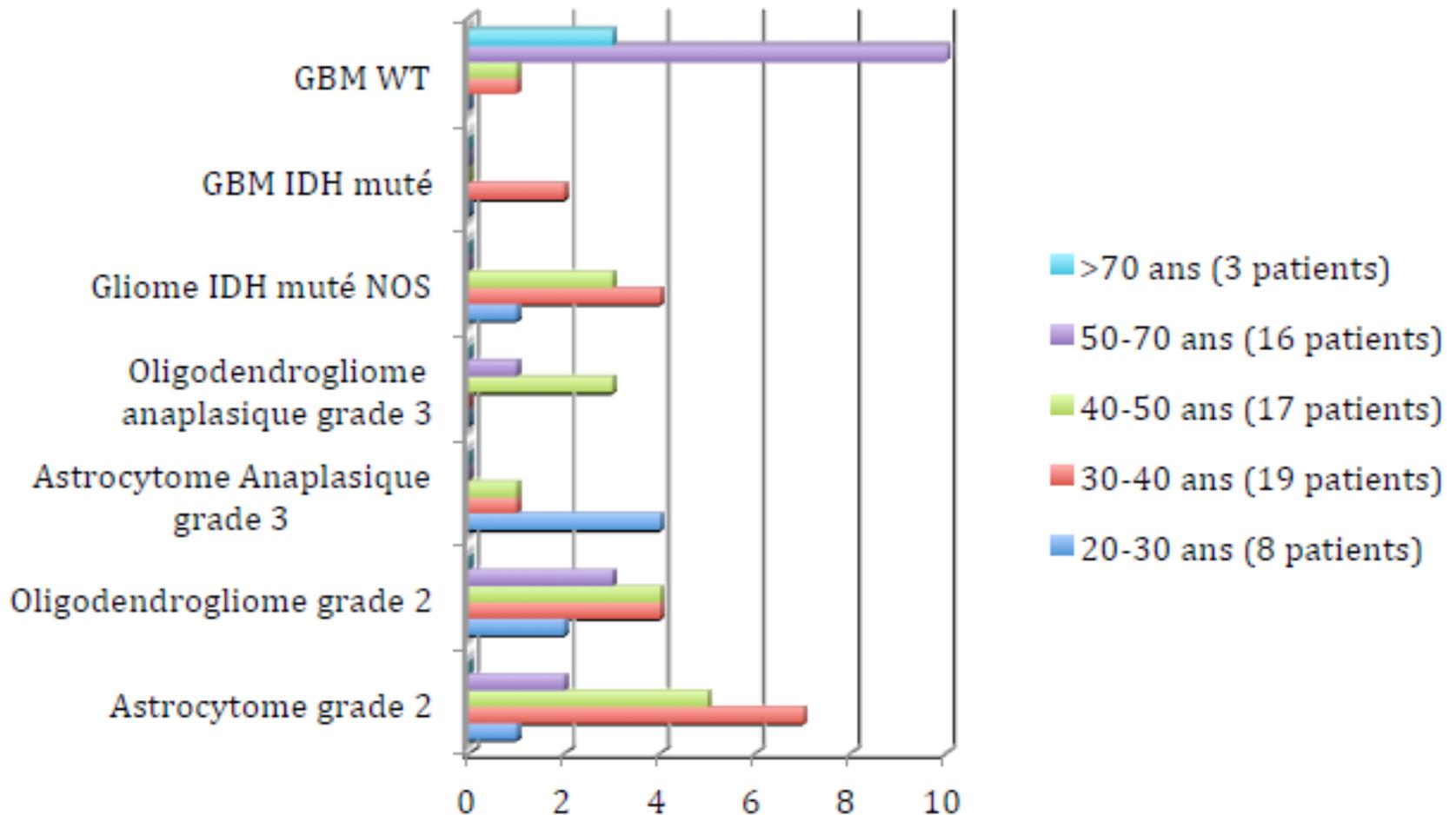
Impact du changement de classification OMS sur l'étude

classification morphologique 2007



critères moléculaires intégrés en 2016.

Entités histo-moléculaire (OMS 2016) et grade des gliomes dans la cohorte, après relecture, en fonction de l'âge.



Remerciements



L'équipe toulousaine « FET II » et notamment M Sinigaglia, AS Salabert, A Benouaich, A Driff.
L'ensemble des centres impliqués dans l'étude

Les patients/sujets qui se sont prêtés à un examen « de plus » bien volontiers.

