

# Nouveaux traceurs TEP

# Principes TEP : émetteurs de positons

- Positons se caractérisent par un excès de charges + et se désintègrent par l'émission d'un  $\beta^+$
- Production en cyclotrons
- Positons se caractérisent par un excès de charges + et se désintègrent par l'émission d'un  $\beta^+$

Eléments	Demi-vie (min)
O <sup>15</sup>	2,1
N <sup>13</sup>	10
C <sup>11</sup>	20,4
F <sup>18</sup>	109,8
Br <sup>76</sup>	972

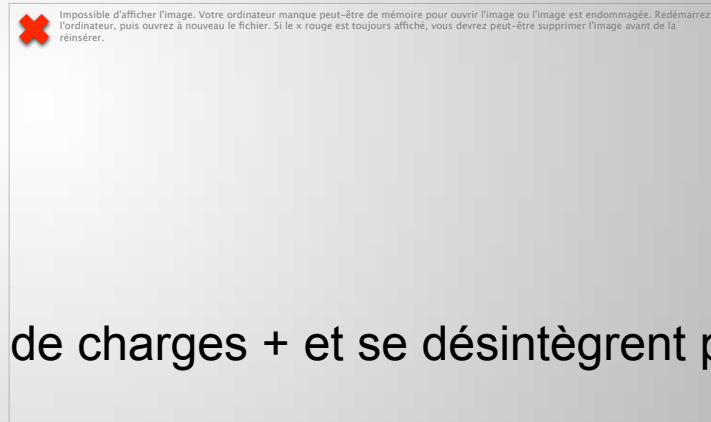
# Principes TEP : émetteurs de positons

- Positons se caractérisent par un excès de charges + et se désintègrent par l'émission d'un  $\beta^+$
- Détection par une couronne de détecteurs

d = libre parcours moyen  
dans l'eau

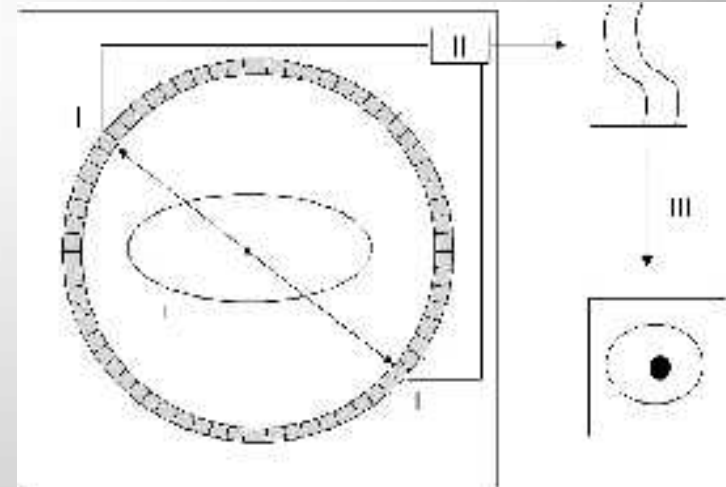
5 mm pour  $F^{18}$

- Positons se caractérisent par un excès de charges + et se désintègrent par l'émission d'un  $\beta^+$
- Détection par une couronne de détecteurs
  - Détection en coïncidence des 2 photons de 511keV issus de l'annihilation d'un électron et d'un positon.



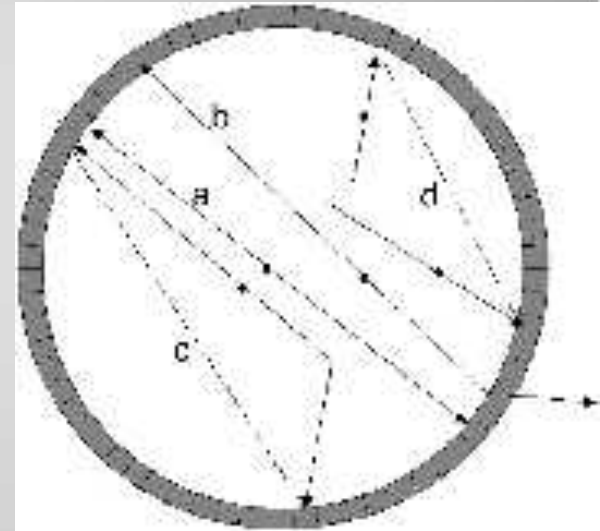
# Principes TEP : émetteurs de positons

- Coïncidence acceptée si les 2 photons si
  - Fenêtre temporelle de 10ns
  - Énergie proche de 511keV
- Reconstruction : répartition traceur dans l'organisme.



# Principes TEP : émetteurs de positons

- **a** : annihilation vraie
- **b** : absence de détection d' au moins 1 photon  
→ événement non comptabilisé et
  - **a** : annihilation vraie
- **b** : absence de détection d' au moins 1 photon  
→ événement non comptabilisé et moindre efficacité de détection



# Principes TEP : émetteurs de positons

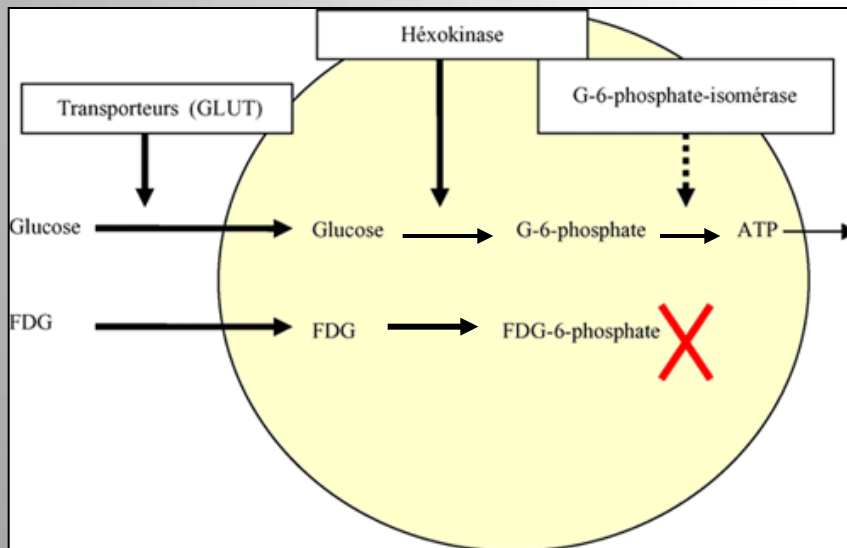
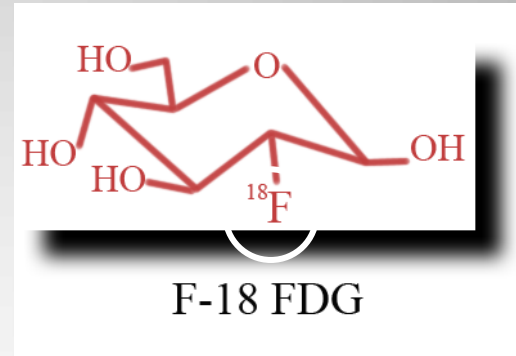
- Traceur usuel :  $^{18}\text{F}$ -FDG
  - Développement d'indications oncologiques et non-oncologiques
  - Sensibilité limitée pour tumeurs bien différenciées ou lentement évolutives
  - Manque de spécificité : accumulation en cas d'augmentation du métabolisme glucidique (cellules tumorales, infectieuses, inflammatoires...)

# Principes TEP : émetteurs de positons

- Nécessité de développer de nouveaux traceurs émetteurs de  $\beta^+$ , spécifiques de cancers ou de signaux associés aux cancers.
  - $^{18}\text{F}$ -Na
  - $^{18}\text{F}$ -fluorocholine (FCH)
  - $^{11}\text{C}$ -choline
  - $^{11}\text{C}$ -méthionine
  - $^{18}\text{F}$ -DOPA
  - $^{18}\text{F}$ -MISO
  - $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine (FLT)
  - annexine V
  - $^{11}\text{C}$ -acétate

# $^{18}\text{F}$ -FDG

- Analogue du glucose

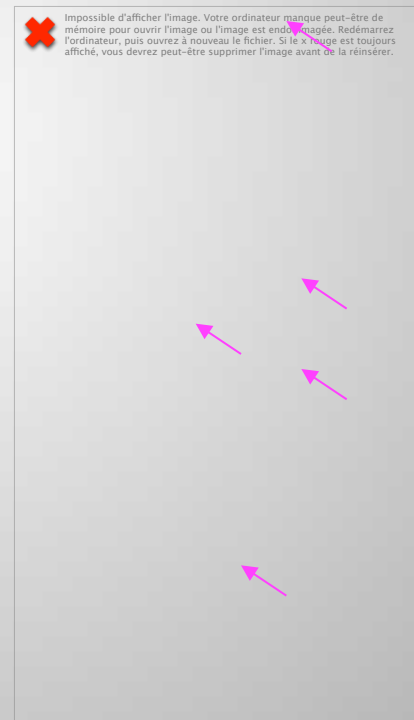


- Ne peut pas servir de substrat à la G6PI
- Ne participe pas à glycolyse ou néoglucogénèse
- Accumulation de FDG-6P = reflet du métabolisme glucidique.

# $^{18}\text{F}$ -FDG

- Biodistribution : capté par tissus à métabolisme glucidique élevé

- Cerveau
- Cœur
- Foie
- Tractus urinaire



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

- Oncologiques :
  - Poumons
  - Lymphome
  - ORL
  - Sarcomes osseux et extra osseux
  - Mélanomes
  - Seins et col utérin
  - Digestif (pancréas, œsophage, colo-rectal)
- Oncologiques :
  - Carcinome endocrinien

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

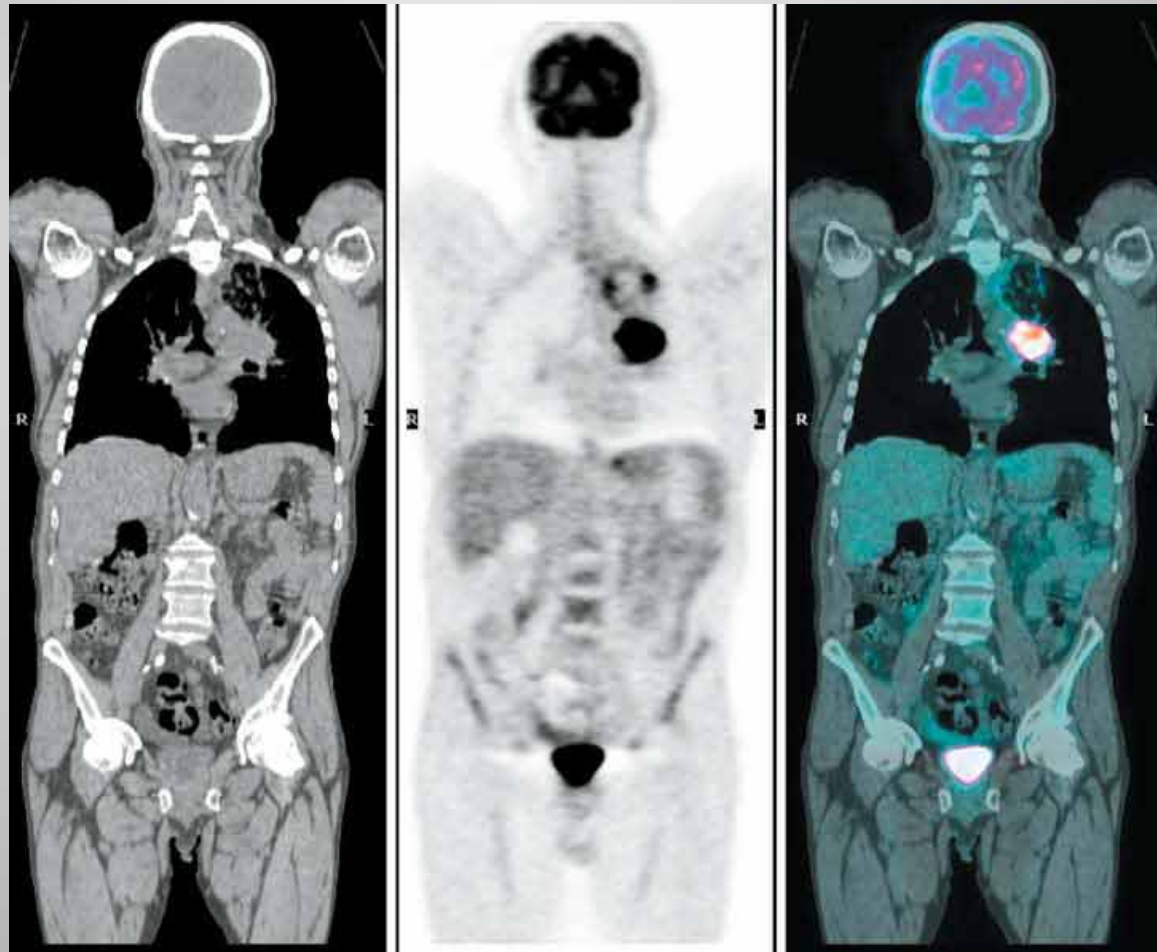
- Oncologiques :
  - Caractérisation de lésions (bénin/malin)
  - Extension, staging
  - Evaluation efficacité thérapeutique
  - Récidives
  - Recherche de lésions métaboliquement les + actives
  - Oncologiques  
→ guide de l'op
  - Caractérisation de lésions (bénin/malin)

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

- Non oncologiques :
  - Infectieuses :
    - Prothèses (orthopédiques, vasculaires), rachis (?)
    - Fièvre au long cours
  - Inflammatoires :
    - Vascularites : Horton, Takayasu
    - Granulomatoses : sarcoïdose (bilan d' évolutivité)
- Non oncologiques :

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

Masse pulmonaire





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

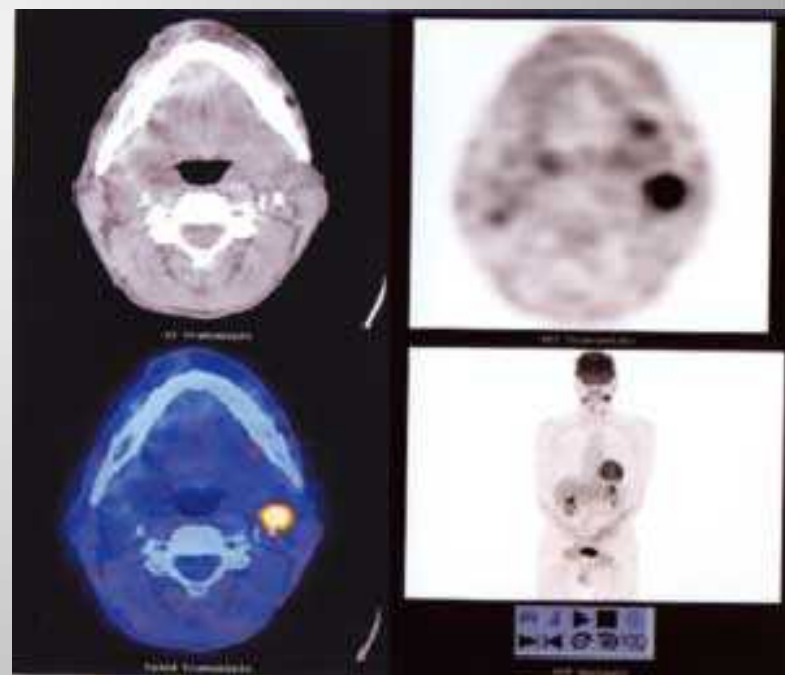
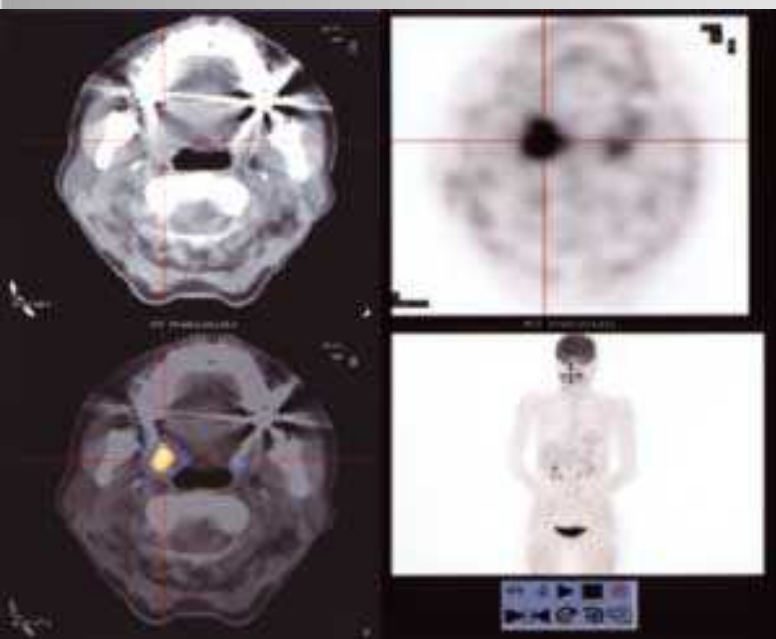
## Nodule pulmonaire



Impossible d'afficher l'image. Votre ordinateur manque peut-être de mémoire pour ouvrir l'image ou l'image est endommagée. Redémarrez l'ordinateur, puis ouvrez à nouveau le fichier. Si le x rouge est toujours affiché, vous devrez peut-être supprimer l'image avant de la réinsérer.

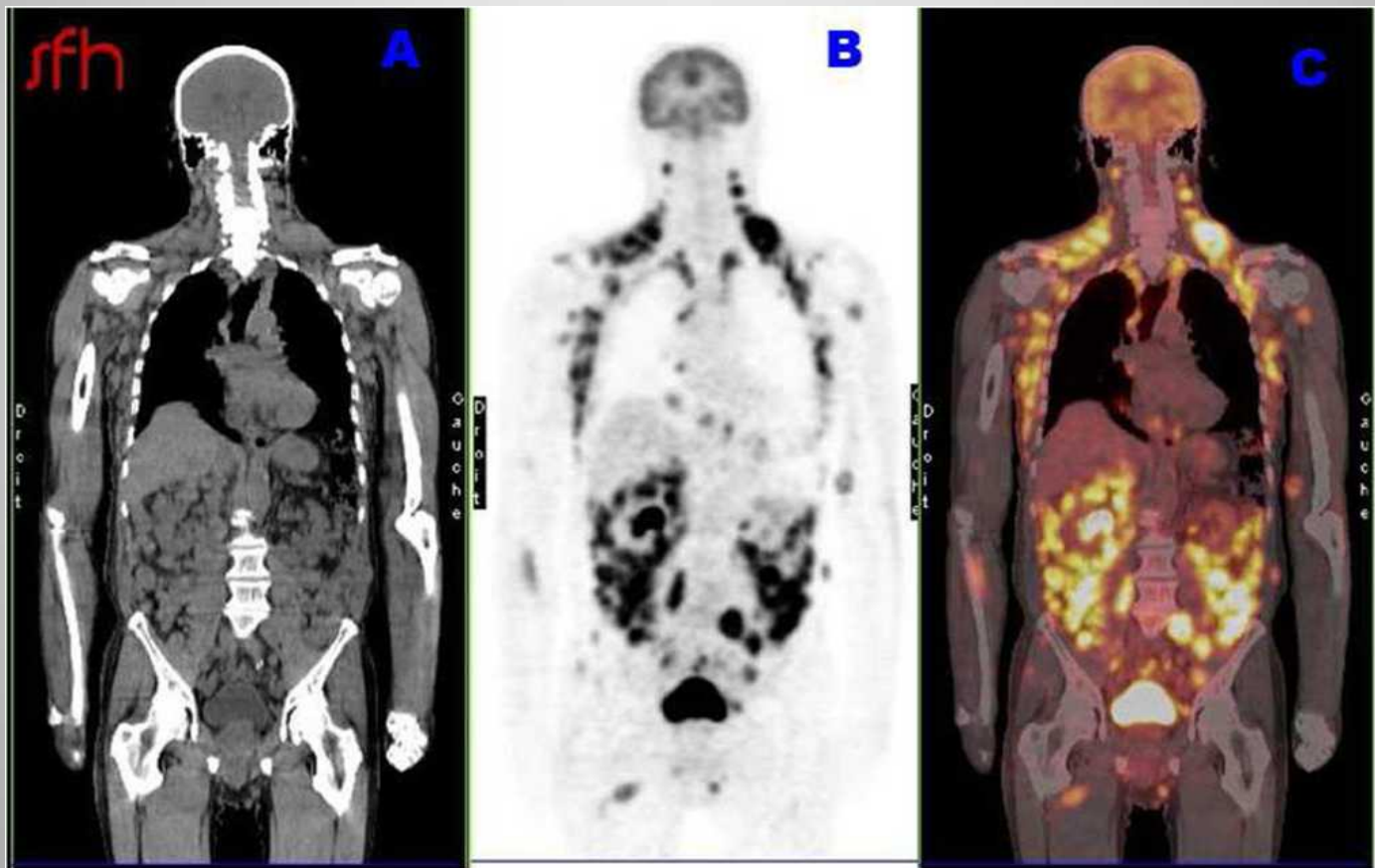
# $^{18}\text{F}$ -FDG : indications

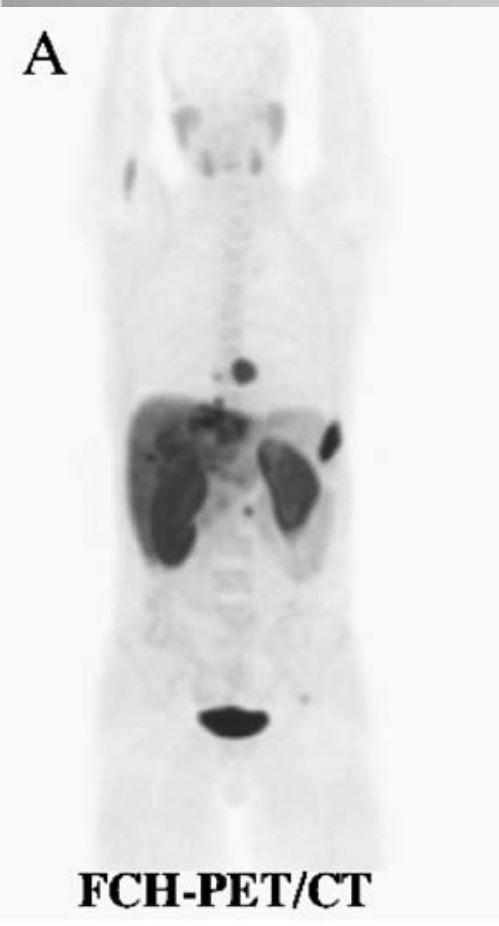
Loge amygdalienne droite



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

Lymphome sus et sous diaphragmatique





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

# $^{18}\text{F}$ -choline : principes

- Choline :
  - substrat extrinsèque à la phosphatidylcholine, précurseur des phospholipides membranaires,
  - Incorporation aux PL via choline kinase par phosphorylation.
- En cas de tumeur :
  - augmentation du transport cellulaire,
  - augmentation de la phosphorylation de la choline, avec augmentation de l'expression de choline kinase.

# $^{18}\text{F}$ -choline : principes

- Biodistribution :
  - Accumulation « physiologique » dans glandes salivaires, foie, pancréas, cortex rénaux,
  - Élimination digestive prédominante, excrétion urinaire faible,
  - Rapide clairance sanguine et corrélation de la fixation au débit sanguin
  - Fixation tumorale précoce (< 3 min).

# $^{18}\text{F}$ -choline : principes

- Biodistribution :
  - Accumulation « physiologique » dans glandes salivaires, foie, pancréas, cortex rénaux,
  - Élimination digestive prédominante, excrétion urinaire faible,
  - Rapide clairance sanguine et corrélation de la fixation au débit sanguin
  - Fixation tumorale précoce (< 3 min).



# $^{18}\text{F}$ -choline : indications

- ***Carcinome prostatique :***

- Cellules riches en métabolites de la choline (*Ackerstaff, cancer res 2001*)

- ***Carcinome prostatique :*** Concentration de la choline corrélée à la prolifération cellulaire (*Swanson, Magn Reson Med 2003*)

- Cellules riches en métabolites de la choline (*Ackerstaff, cancer res 2001*)

# $^{18}\text{F}$ -choline : indications

- ***Carcinome prostatique :***
  - Localisation primitive
  - Diagnostic récidive
  - Détection métastases osseuses
  - Guider biopsies sur zones métaboliquement actives (réduire FN)
  - Images tardives à 1h : diminution activité dans zones bénignes et meilleure différenciation bénin/malin en comparaison avec
    - ***Carcinome prostatique :***

# $^{18}\text{F}$ -choline : indications

- ***Carcinome prostatique :***

Bilan d'extension initial d'un adénocarcinome prostatique : envahissement ostéoméduillaire



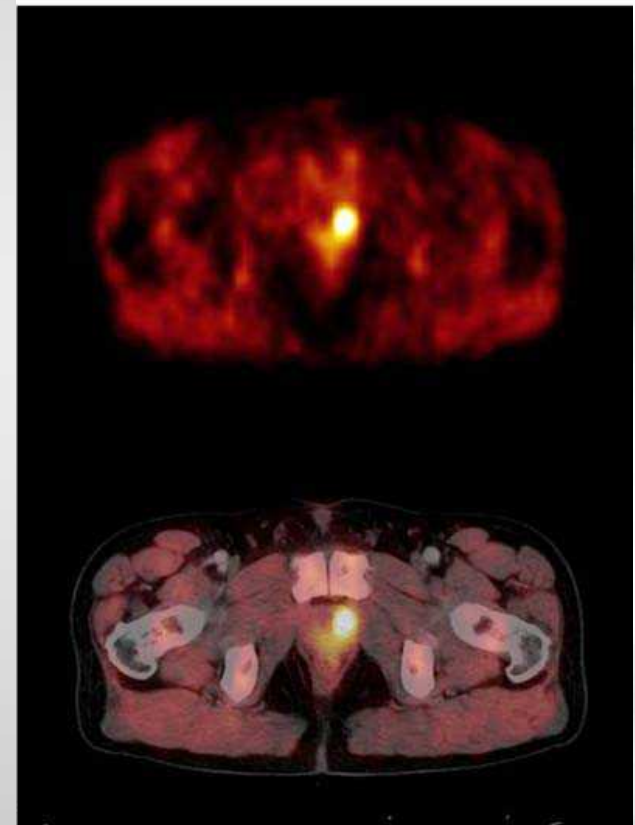
# $^{18}\text{F}$ -choline : indications

- ***Carcinome prostatique :***

Homme 70 ans

Captation focale dans le tiers apical du lobe prostatique gauche.

Coupes axiales : tumeur primitive



# $^{18}\text{F}$ -choline : indications

- ***Carcinome hépatocellulaire :***
  - Bien différencié
  - Diagnostic
  - Bilan d'extension, notamment poumon et os
  
  - Moindre sensibilité pour la caractérisation de métastases hépatiques des autres primitifs, notamment carcinome colo-rectal

# $^{18}\text{F}$ -choline : indications

- ***Carcinome hépatocellulaire :***

- Détection et surveillance des

- CHC

- au moins 2 lésions  
hépatiques visibles en TEP à  
la  $^{18}\text{F}$ -choline et non au  $^{18}\text{F}$ -  
FDG



18F-choline

18F-FDG

# $^{18}\text{F}$ -choline : indications

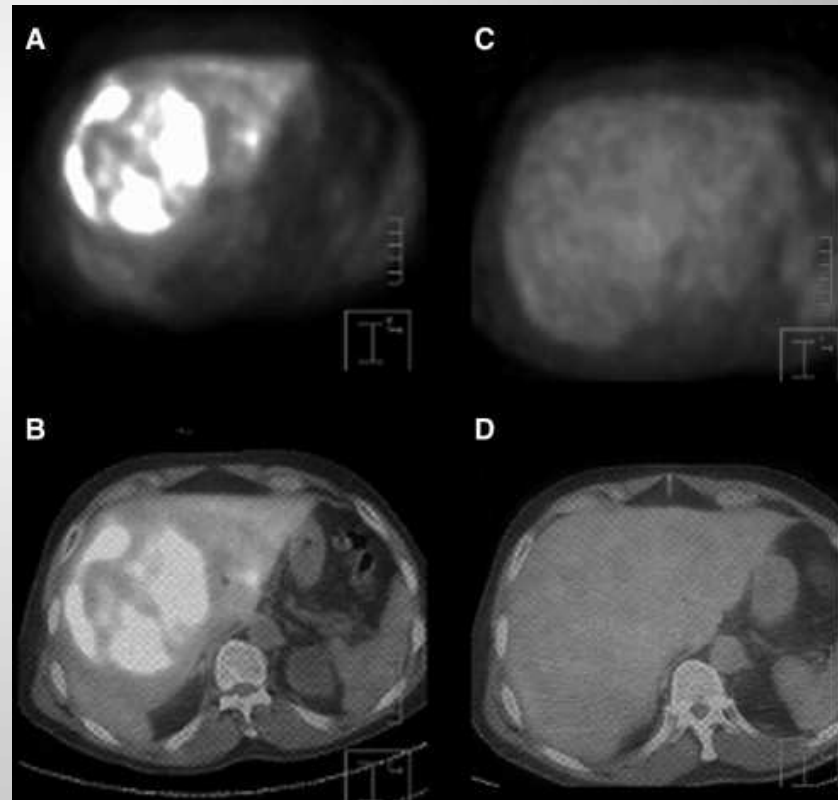
- ***Carcinome hépatocellulaire***

- foyer intense en  $^{18}\text{F}$ -choline et absence d'anomalie en  $^{18}\text{F}$ -FDG

- biopsie CHC grade II

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

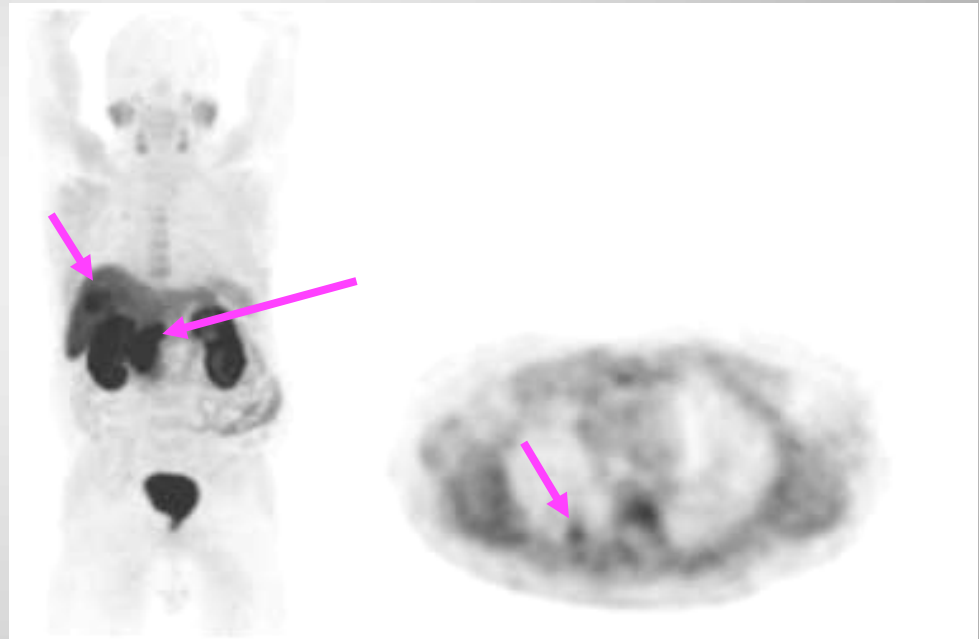
$^{18}\text{F}$ -FDG



# $^{18}\text{F}$ -choline : indications

- ***Carcinome hépatocellulaire :***

- Reconstruction MIP
- Foyers intenses au niveau de la lésion de CHC connue du segment VII et d'une masse ganglionnaire droite rétroportale précave connue
- biopsie : méta pulmonaire



**$^{11}\text{C}$ -choline**

# $^{11}\text{C}$ -Choline

- Adaptée aux tumeurs à croissance lente, telles que prostate ou cerveau
  - Biodistribution
  - Fixation précoce sur lésions néo
- Diagnostic et stadification initiaux des C de prostate
- Extension loco-régionale et à distance des CP
- Récidive biologique après prostatectomie

# $^{11}\text{C}$ -Choline

- Moindre efficacité que  $^{18}\text{F}$ -choline:
  - détection précoce des récidives locales
  - Détection précoce des envahissements ostéo-médullaires
  - recherche de métastases devant élévation PSA



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

# Le FNA

- 50% de FNa absorbé par le squelette après injection (20% excrété dans les urines dans les 2 heures)
- Reflète la vascularisation et le remodelage osseux (turnover)
- Phénomène de diffusion passive
- Échange d'un groupe hydroxyle dans le cristal d'hydroxyapatite  $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6\text{OH}_2$  contre le  $^{18}\text{F}$  formant ainsi un cristal de fluoroapatite  $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6\text{F}_2$
- Temps du pic de fixation osseuse entre 45min et 1 heure
- S'accumule de manière symétrique dans le squelette mais de manière plus intense dans le squelette axial et les régions péri articulaires.

# Pharmacocinétique

- Strictement IV
- Pas de nécessité de jeûne ; ni de repos avant injection, ni de dextro.
- Recommander au patient de boire abondamment et de vider sa vessie avant l'acquisition des images.
- Éviter tout contact étroit avec les jeunes enfants pendant les 12 heures suivant l'injection
- Allaitement: suspendu pendant 12h

# Conditions d'examens

## **Modalités d'examen identiques au FDG**

- Réalisé 30-45min après injection.
- Durée examen: 45 min environ (corps entier)
- Activité injectée: 2 MBq/kg

# Contre indications

- Hypersensibilité
- grossesse

# Utilisation clinique

## 1) Oncologie

Le FNa a obtenu l' AMM dans 3 indications :

- Stadification cancer de prostate
- du poumon
- du sein

Autres utilisations :

- caractérisation et stadification de tumeurs osseuses primitives
- Recherche de métastases osseuses pour les autres primitifs

# Utilisation clinique

## 2) Pathologie bénigne

- Pas d' AMM
- Rôle mal défini
- Peut être utile dans le diagnostic de pathologie osseuse métabolique
- Pathologie traumatique

# Taux de détection des MO : SO au technétium vs 18 F-FNa

SOP aux  $^{99m}\text{Tc}$ -BP *versus* TEP au  $^{18}\text{F}$ -FNa : taux de détection des métastases osseuses.

Auteur (année)	Schéma	Primitif	Patients/ MO	$^{99m}\text{TcBP+}/$ $^{18}\text{FNa-}$	$^{99m}\text{TcBP-}/$ $^{18}\text{FNa+}$	$^{99m}\text{TcBP+}/$ $^{18}\text{FNa+}$
Schirrmeister (1999)	Prospectif	Divers	44/96	0	44	45
Schirrmeister (1999)	Prospectif	Sein	34/64	0	35	29
Schirrmeister (2001)	Prospectif	Thyroïde	35/43	0	15	27
Hetzel (2003)	Prospectif	Poumon	103/?	0	23	10
Even-Sapir (2006)	Prospectif	Prostate	44/57	0	34	12
Krüger (2010)	Rétrospectif	Poumon	34/128	0	10/32	24/24

MO : métastases osseuses

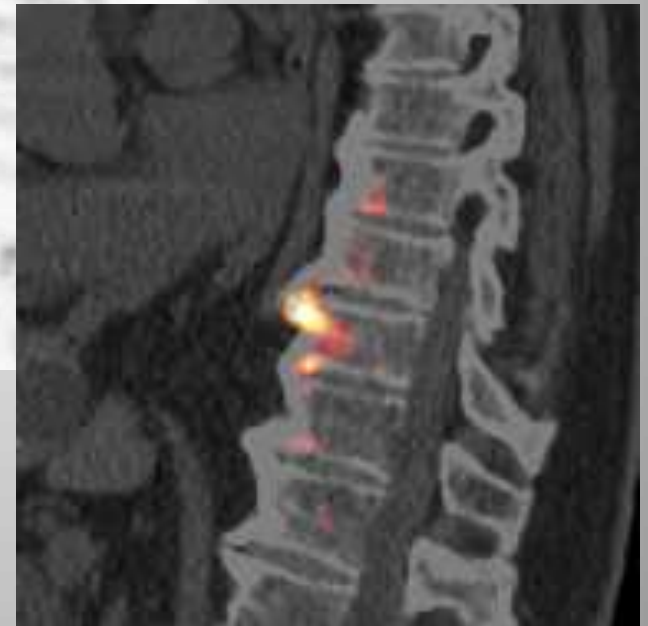
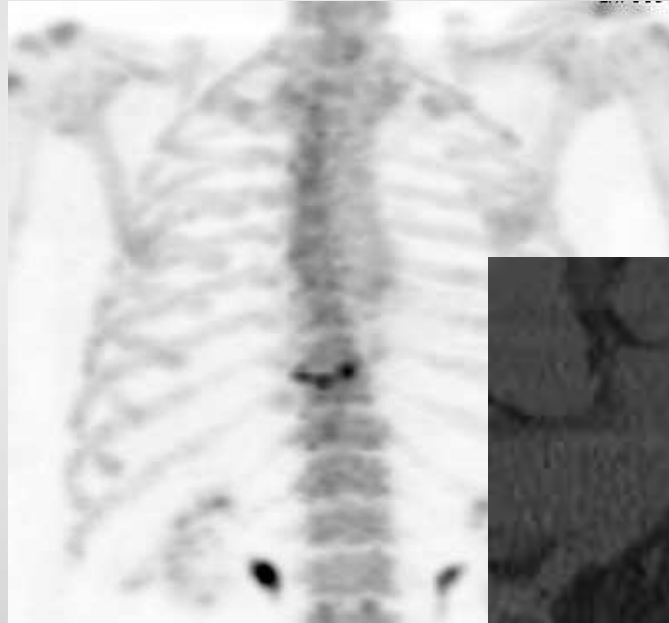
# FNa

- Multiples métastases osseuses d'un adénocarcinome prostatique

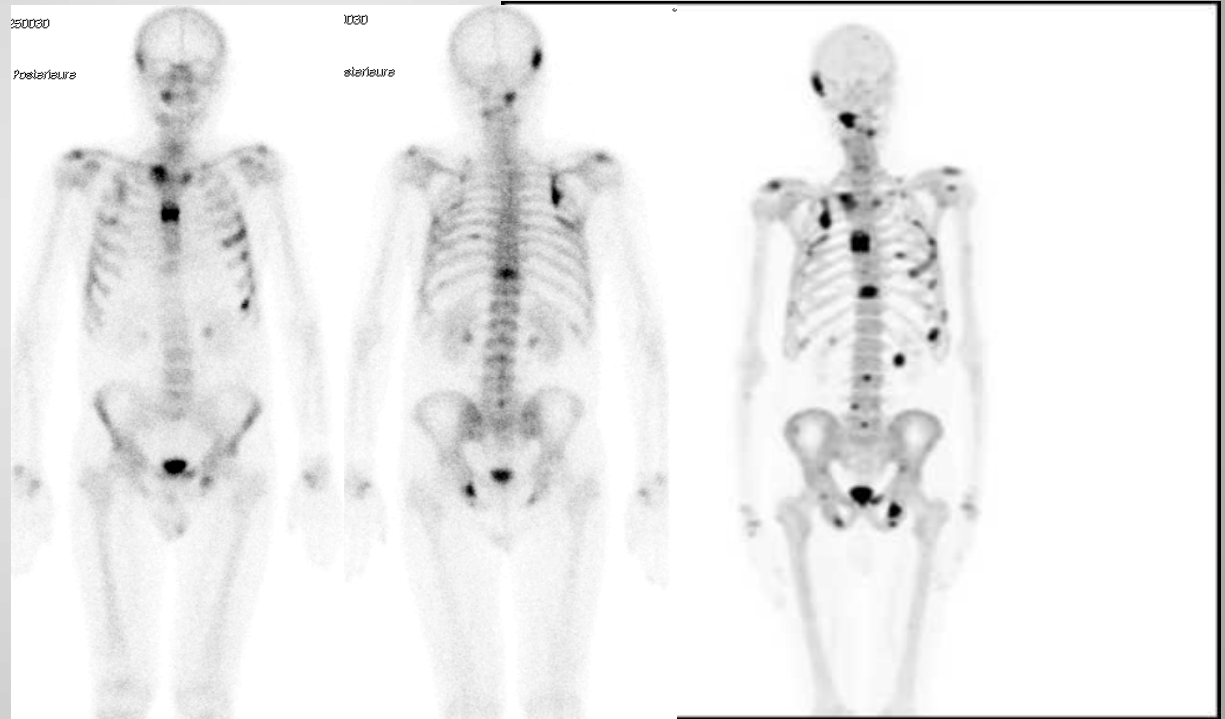


# FNa

- Fixation rachidienne
- Ostéophytose  
bénigne sur fusion  
TEP/CT



# FNa



- Lésions secondaires en nombre supérieur en TEP FNa

# Conclusion

- Meilleure sensibilité et spécificité dans la détection des métastases osseuses
- Meilleure résolution des images/SO  
captation 2 × plus intense que  $^{99m}\text{Tc}$
- Simplicité d'utilisation : pas de jeûne, ni repos, ni dextro
- Aspect technique: identique au FDG

**18F-DOPA**

# $^{18}\text{F}$ -DOPA

- Deoxyphenilalanine : AA précurseur de dopamine
- Fixation élevée uniquement dans striatum
- Captée par terminaisons des projections dopaminergiques, où elle se convertit en  $^{18}\text{F}$ -dopamine sous l'effet de la dopa décarboxylase et s'accumule dans striatum
- Puis diffuse hors du corps strié

# $^{18}\text{F}$ -DOPA : indications

- **Neurologie**

- Initialement synthétisée pour détecter une perte fonctionnelle des terminaisons des neurones dopaminergiques dans le striatum.
- Diagnostic de la maladie de Parkinson et la distinction entre le tremblement essentiel et les syndromes parkinsoniens.

# $^{18}\text{F}$ -DOPA : indications

## • Oncologie

- ✓ Diagnostic et localisation d'un *insulinome* en cas d'hyperinsulinisme chez le nourrisson et l'enfant
- ✓ Diagnostic et localisation de *tumeurs glomiques* chez les patients porteurs d'une mutation du gène de la sous-unité D de la succinate-déshydrogénase
- ✓ Diagnostic de *tumeurs neuroendocrines digestives*
- ✓ Localisation des *phéochromocytomes et paragangliomes* négatifs à la scintigraphie à la MIBG-(123I)
- ✓ Diagnostic des gliomes
  
- ✓ Stadification *phéochromocytomes et paragangliomes*.

# $^{18}\text{F}$ -DOPA : indications

- **Détection des récidives ou de la maladie résiduelle**
  - Tumeurs cérébrales primitives
  - Phéochromocytomes et paragangliomes négatifs à la scintigraphie MIBG-(123I)
  - Cancer médullaire de la thyroïde avec élévation de la calcitonine sérique
  - Tumeurs carcinoïdes bien différenciées du tube digestif
  - Autres tumeurs endocrines digestives quand la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine est négative

# $^{18}\text{F}$ -DOPA : indications

- NETs connues pour accumuler et décarboxyler la dihydroxyphénylalamine
  - activité accrue de DOPA-décarboxylase et accumulation  $^{18}\text{F}$ -DOPA
- Procédure d'examen:
  - ✓ 370 MBq IV
  - ✓ Acquisitions à 60 min
  - ✓ Interrompre ttt anticancéreux
  - ✓ Jeûne non nécessaire

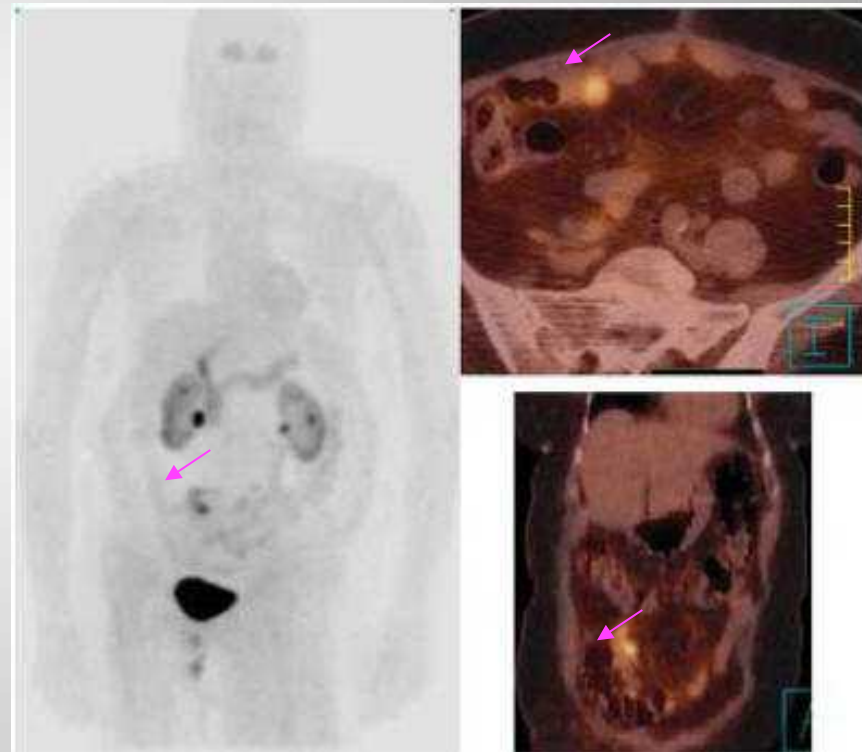
# $^{18}\text{F}$ -DOPA

- $^{18}\text{F}$ -DOPA PET MIP
- Maladie de Cushing avec bilan d'imagerie négatif
- Captation significative par moelle osseuse : envahissement métastatique d'un cancer de prostate avec différenciation neuroendocrine sur biopsies.



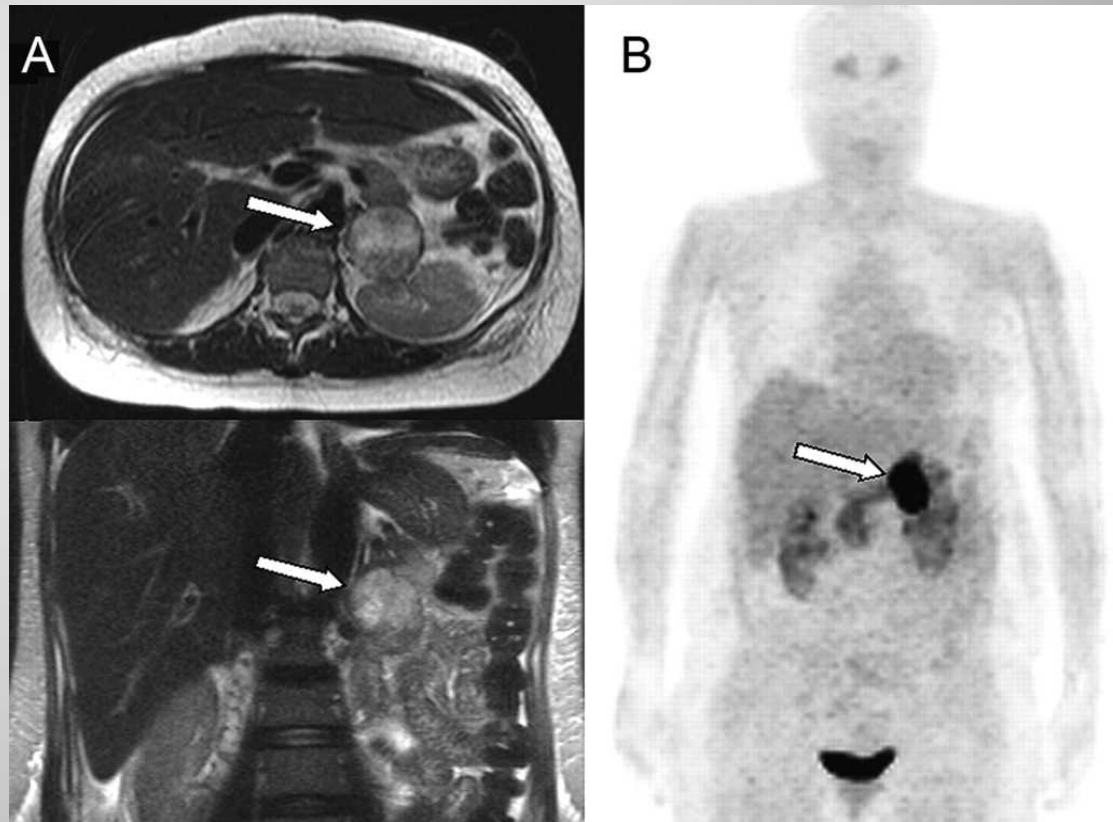
# $^{18}\text{F}$ -DOPA

- Recherche d'un primitif suite à découverte de métas ovariennes bilatérales d'une NET bien différenciée.
- Bilan imagerie négatif
- Hystérectomie pour carcinome utérin avec ovariectomie bilatérale
- F-DOPA PET : Tumeur digestive



# $^{18}\text{F}$ -DOPA

- Pheochromocytome



# $^{18}\text{F}$ -DOPA

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

$^{111}\text{In}$ -SRS

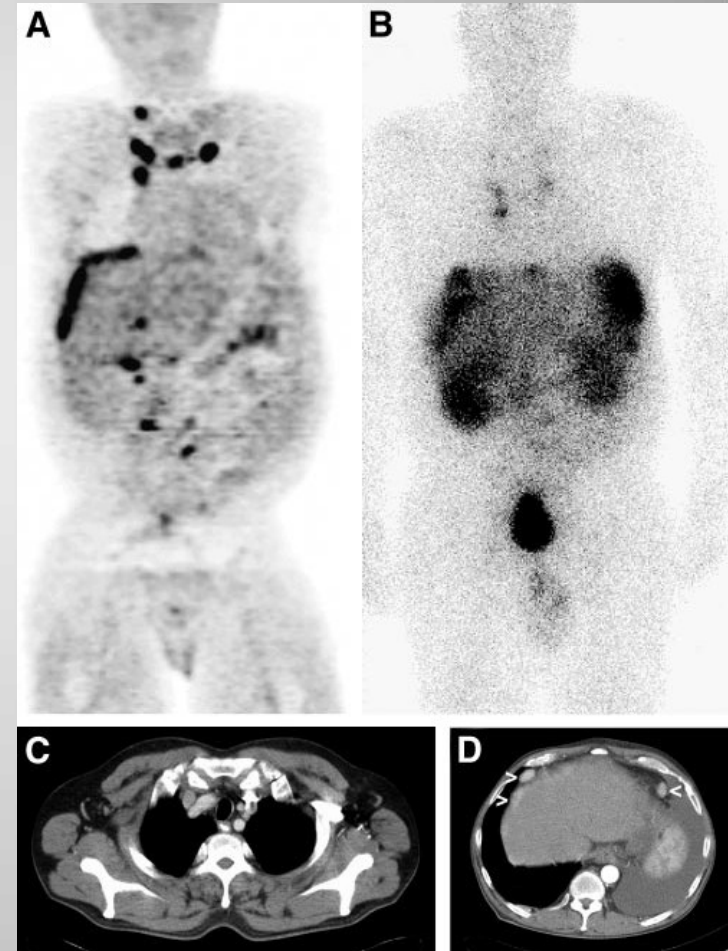
Carcinose de capsule hépatique et multiples nodules abdominaux d'une tumeur carcinoïde iléocaecale.

(A) Multiples lésions secondaires osseuses costales et une sternale. Lésions hépatiques et nodules.

(B) Quelques lésions costales (moins nombreuses) et lésion sternale non vue. Quelques nodules abdominaux.

(C) CT thoracique : aucune lésion osseuse.

(D) CT abdominal: méta hépatique sous capsulaire et nodules.

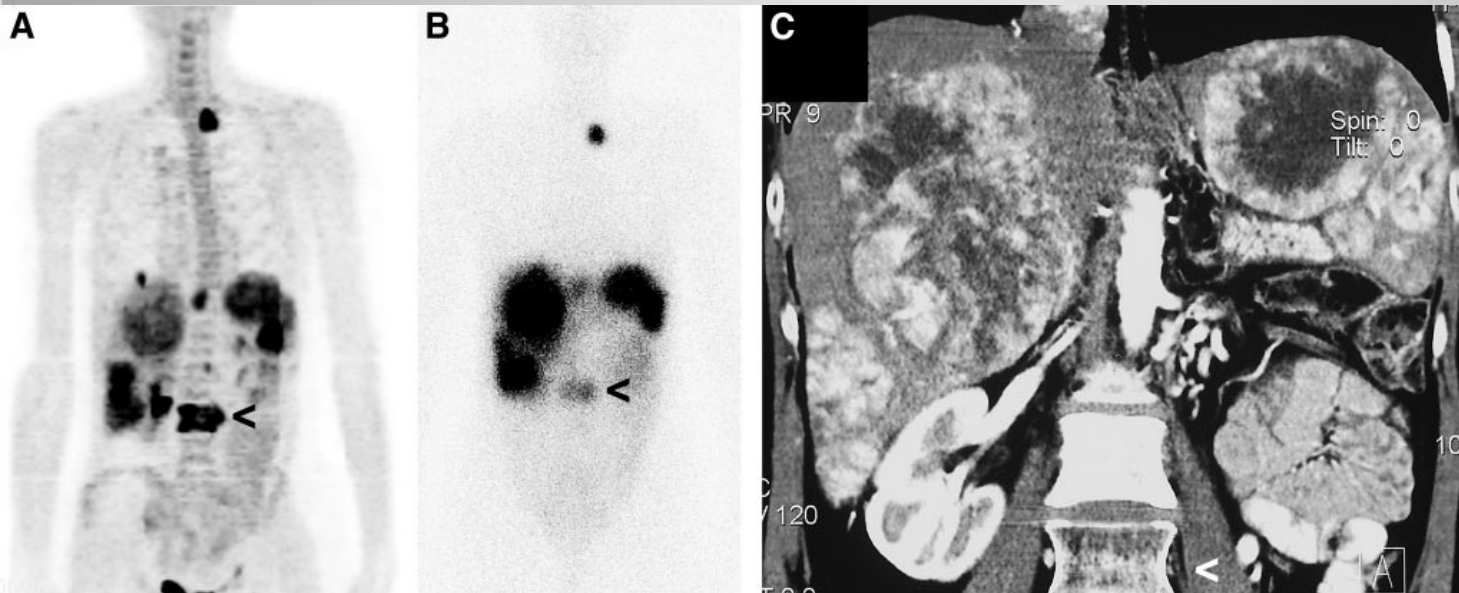


# $^{18}\text{F}$ -DOPA

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

$^{111}\text{In}$ -SRS

CT



Métastases hépatiques étendues aux 2 lobes (a eu splénectomie)

Ganglions sus claviculaires gauches et de région épigastrique

Méta rachidienne lombaire

**$^{18}\text{F}$ -MISO**

# $^{18}\text{F}$ -MISO

- Imagerie de l' hypoxie donc de croissance tumorale
- Hypoxie = facteur de résistance à certaines thérapeutiques
- Dérivé du nitroimidazole
- Diffusion cellulaire libre par lipophilicité
- Dans les cellules, il peut être réduit
  - si normoxie, réduction réversible et retour à l' espace vasculaire
  - si hypoxie, formation d' une hydroxylamine, puis fragmentation du traceur dont les produits se fixent aux protéines intracellulaires

# $^{18}\text{F}$ -MISO

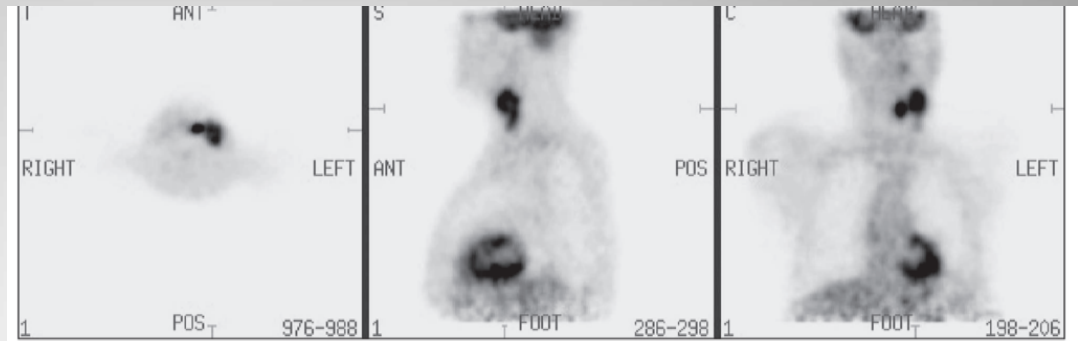
- Diffusion homogène dans tissus normaux
- Rétention tissulaire fonction de l'activité NO réductase et uniquement sensible à l'hypoxie dans les cellules viables
- Non conservé dans tissus nécrotiques
- Etudes préalables
  - surveillance de l'évolution de l'hypoxie au niveau des tumeurs bronchiques en cours de radiothérapie,
  - prédiction de radiosensibilité de certaines tumeurs comme les sarcomes ou les cancers ORL

# $^{18}\text{F}$ -MISO

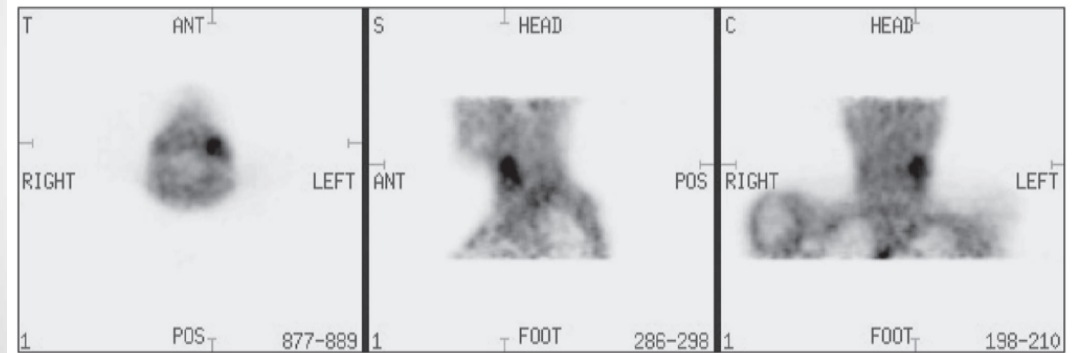
- Indications ORL
- Intérêt de développement
  - Prédiction de la réponse à certains traitements anti-angiogéniques
  - Anti-angiogéniques diminuent l' hypoxie tumorale
  - Variation précoce de l' HT serait prédictive de la réponse au TTT (J0 à 3 sem)
  - Tumeurs très hypoxiques seraient les meilleures répondeuses

# $^{18}\text{F}$ -MISO

- FDG-PET : sinus pi G + ADP JC homolatérale



- FMISO-PET : primitif non hypoxique, et ADP hypoxique



- FDG-PET à distance de chimio : RC pour primitif et très partielle pour ADP

