

Perspectives et avenir de l'imagerie métabolique en cancérologie ORL

Dr Claire Houzard, Médecin Nucléaire MCU-PH

Pr Francesco Giammarile PU-PH

Centre Hospitalier Lyon Sud Université Claude Bernard Lyon1 EA 3738

Equipe du CHU de Brest UBO EA 3878

Pr Pierre-Yves Salaün

Dr Ronan Agral MCU-PH

Dr Solène Querellou MCU-PH



Voies d'exploration en TEP

Détection des récives occultes

Evaluation thérapeutique précoce

Valeur pronostique

Radiotherapy planning

Nouveaux traceurs (traceurs de l'hypoxie)

Détection des récidives occultes

Rationnel

> 40% récidives locorégionales

2/3 dans les 2 ans

Leemans et al. Cancer. 1994

Ang et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001

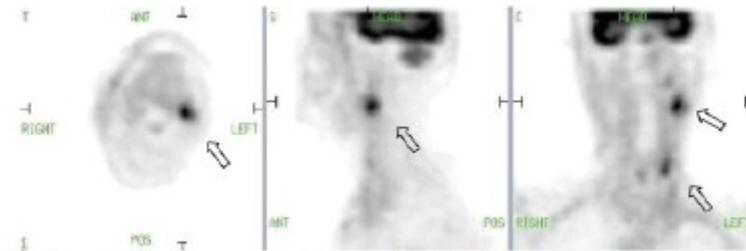


FIGURE 1. ¹⁸Fluoro-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET) images of 62-year-old man patient who underwent PET examination 10 months after concurrent chemoradiotherapy show biopsy proven cervical lymph node metastasis and local oropharyngeal recurrence. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

Difficultés de mise en évidence des récidives

- Problème des remaniements tissulaires post thérapeutiques

Lell et al. Eur J Radiol. 2000

SOR 2003 Indication de la TEP-FDG

- Mise en évidence de **récidive** suspectée Standard

- (Niveau preuve **B2**) Bourguet et al. Br J Cancer 2003

- Performance diagnostique supérieure à l'imagerie conventionnelle (méta-analyse) Wong et al. Surg Oncol. 2008

Rationnel SOR 2003

Recommandation

Des études prospectives sont nécessaires pour déterminer la fréquence de réalisation de cet examen dans le suivi des patients (accord d'experts).

Etudes Brest/Nantes

Rétrospective 2005 N=30

Head and Neck 2007

21+/- 13 mois après traitement

Taux de récurrence = 26,7 %

Se 100% (8/8) VPP 89% (8/9)

Sp 95% (21/22) VPN 100% (21/21)

Efficacité diagnostique 97% (29/30)

Prospective 2007 N = 91

J Nucl Med. 2009 Abgral et al.

11.6+/- 4.4 mois après traitement

Taux de récurrence = 33 %

Se 100% (30/30) VPP 77% (15/18)

Sp 85% (52/61) VPN 100% (52/52)

Efficacité diagnostique 90% (82/91)

Does ¹⁸F-FDG PET/CT Improve the Detection of Posttreatment Recurrence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Patients Negative for Disease on Clinical Follow-up?

Ronan Abgral¹, Solène Querebeau¹, Gaël Pottier², Pierre-Yves Le Roux¹, Alexandra Le Duc-Pennec¹, Remi Marianowski², Olivier Pradier³, Yves Bizais¹, Françoise Kraeber-Bodéré⁴, and Pierre Y. Sillaum¹

Détection des récurrences occultes En cours...

Etude prospective : réalisation systématique TEP-TDM à 6 mois

- Inclusion de 77 patients au 01/01/2013
- Résultats préliminaires

Taux de récurrence = 23 %

Se 95% (18/19) VPP 72% (18/25)

Sp 88% (51/58) VPN 98% (51/52)

Efficacité diagnostique 90% (69/77)

Conclusion

TEP-FDG = examen performant

la pour mise en évidence de la récurrence occulte

Salaün et al. Head Neck. 2007

Abgral et al. J Nucl Med. 2009

Critères de sélection les patients à risque de récurrence ?

- Surveillance rapprochée
- Intensification de traitement



Valeur pronostique du SUVmax initial

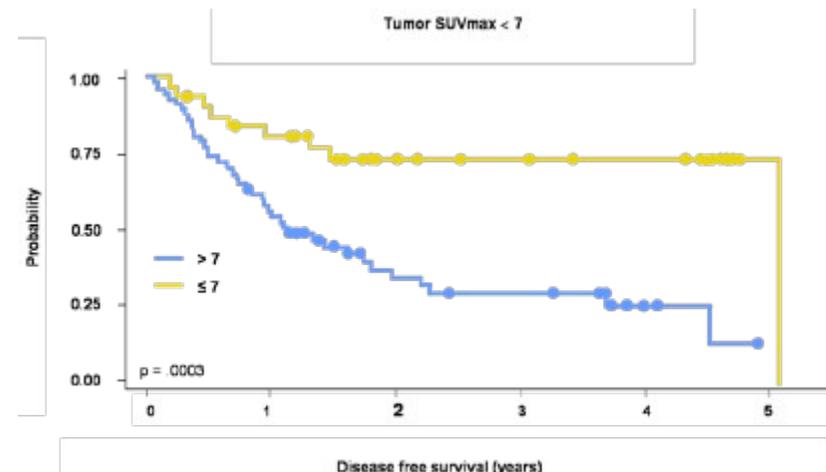
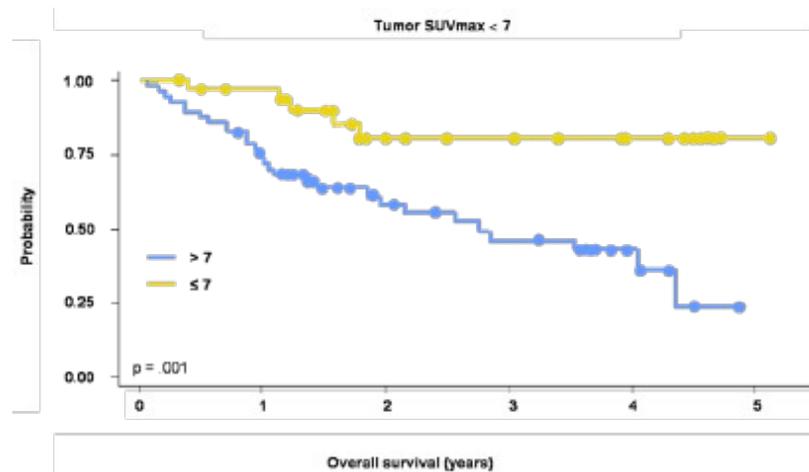
- Indépendant du stade et de la taille tumorale
- Seuil variable selon les séries : 4 à 10

Allal et al. J Clin Oncol 2002 Halfpenny et al. Br J Cancer 2002

$$SUV = \frac{\text{concentration tissulaire (MBq/mL)}}{\text{dose injectée (MBq)/ poids (g)}}$$

Cohorte Brest (n=89) cut off 7

Querellou et al. Head Neck **2012**



PROGNOSTIC VALUE OF FLUORINE-18 FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY IMAGING IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

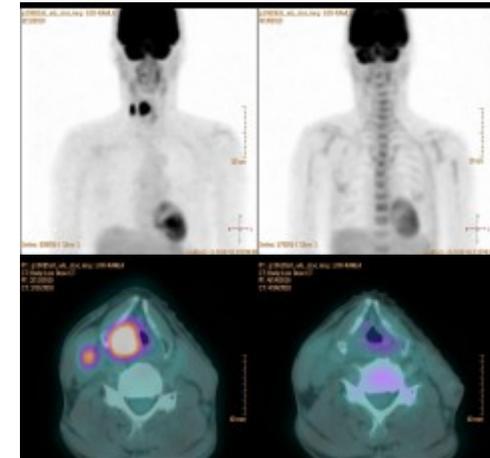
Solène Querellou, MD,¹ Ronan Abgral, MD,¹ Pierre-Yves Le Roux, MD,¹ Emmanuel Nowak,²
Gérald Valette, MD,³ Gaël Potard, MD,³ Alexandra Le Duc-Pennec, MD,¹
Marie-Béatrice Cavarec, MD,¹ Rémi Marianovski, MD, PhD,³ Pierre-Yves Salaün, MD, PhD¹

Evaluation thérapeutique précoce

Classique dans d' autres cancers

- Cancer du sein Schwartz et al. J Nucl Med. 2005
- Cancer du poumon Aukema et al. J Nucl Med. 2010
- Cancer colorectal Bystrom et al. Ann Oncol. 2009
- Cancer ovaire Avril et al. J Clin Oncol. 2005

ORL lésions localement avancées CE des VADS stade III/IV
Chimiothérapie néoadjuvante par TPF (Docetaxel, Cisplatine, 5-FU)
avant RCT - Toxicité potentielle de cette triple association



Etude prospective Brest

Evaluation à 2 des 3 cures de TPF

Abgral et al EJNM 2012

Améliorer le devenir des « non répondeurs » +++

- Eviter effets secondaires inutiles
- Coûts
- Alternatives thérapeutiques ?

Améliorer le devenir des « répondeurs » +++

- Continuer traitement au prix des effets secondaires
- Désescalade ?

Mise en évidence de sous groupes pronostiques

Corrélation significative avec survie sans récurrence

Critères interprétation plus pertinents

- PERCIST 1.0 : SUL peak Wahl et al. J Nucl Med. 2009

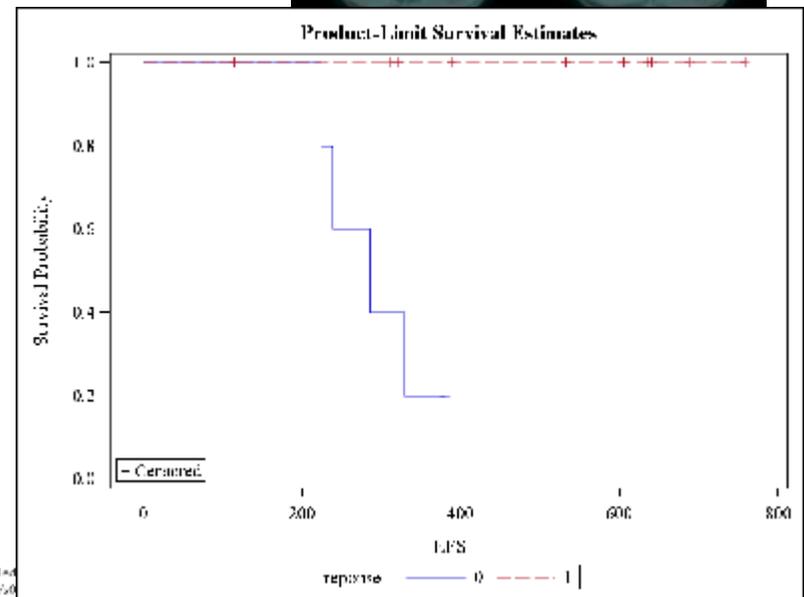


Fig 1. J Nucl Med
DOI:10.1007/s00

ORIGINAL ARTICLE

Early prediction of survival following induction chemotherapy with DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil) using FDG PET/CT imaging in patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma

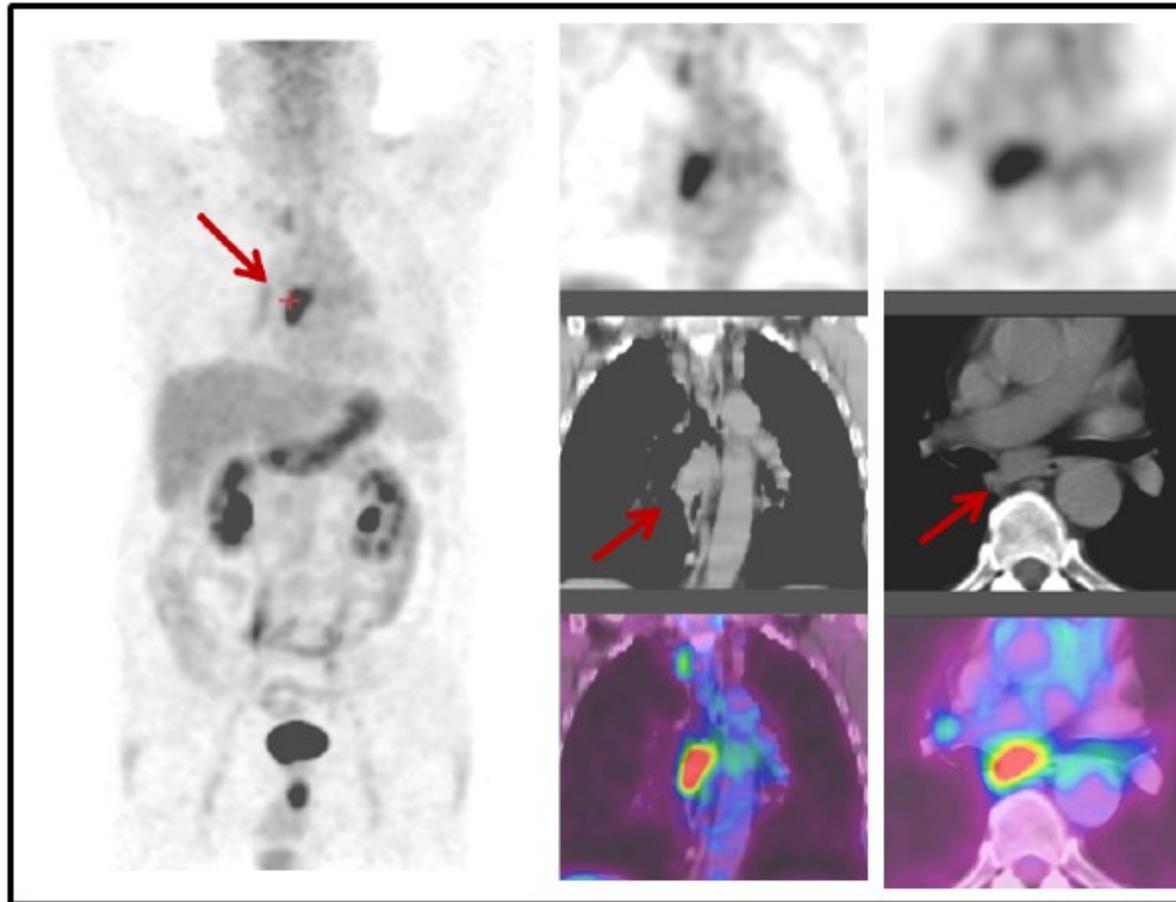
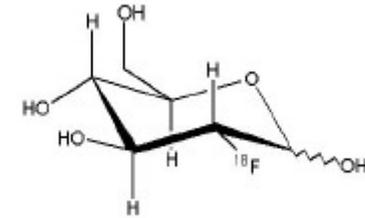
Romain Abgral • Pierre-Yves Le Roux •
Nathalie Kéroumès • Jean Roussel • Gérald Valette •
Dominique Gouders • Cyril Lelou • Delphine Molton •
Emmanuel Noyak • Solène Querellou •
Pierre-Yves Salaün

Nouveaux traceurs

Imagerie de l' hypoxie

^{18}F FDG (2-deoxy-2- ^{18}F fluoro-D-glucose)

Non spécifique



A

B

C

Activité métabolique

Tumeurs malignes

Mais aussi

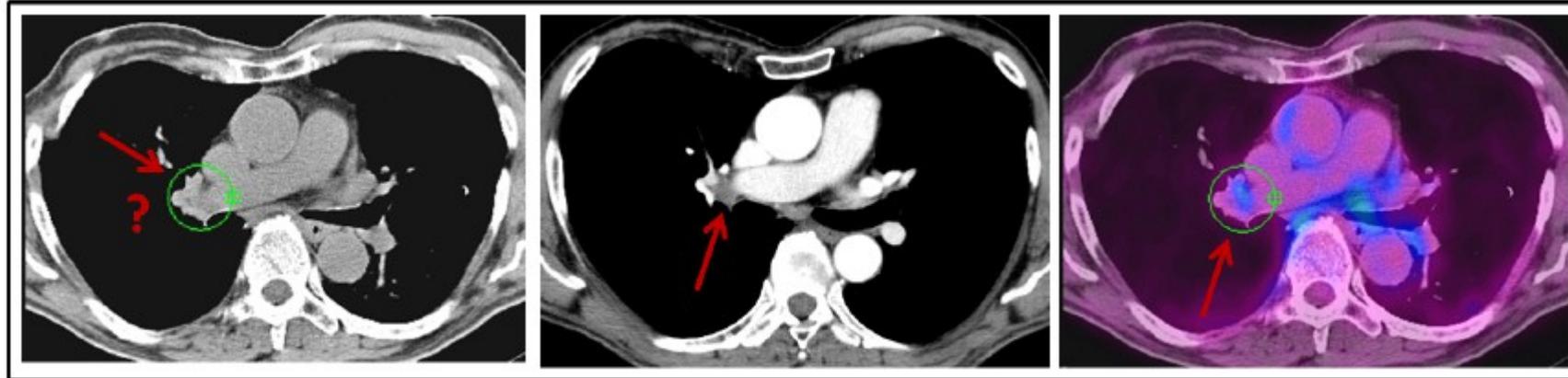
Infection

Inflammation

Faux positif sarcoidose

=> Nouvelles indications

Utilité du contraste iodé



A

B

C

Depuis fin 2006 à Lyon Sud (pionniers; Pr PJ Valette)
En pratique et en « portant la bonne parole » en France

Actuellement :

Exploitation optimale des 2 versants de l'imagerie hybride
Le scanner associé de la TEP-TDM reste différent d'un scanner
radiologique
Matériel adapté
Sujet sensible en France...

Nouveaux traceurs plus spécifiques

Imagerie de la prolifération cellulaire

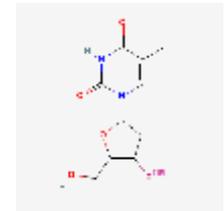
Cycle cellulaire

FLT = 3'-désoxy-3'-18F-fluorothymidine

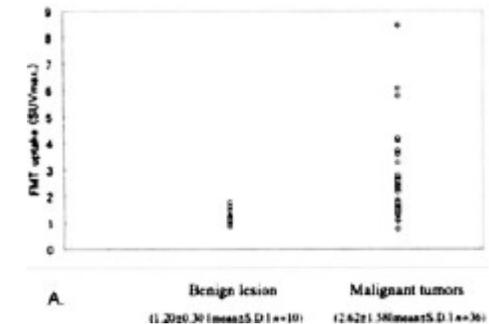
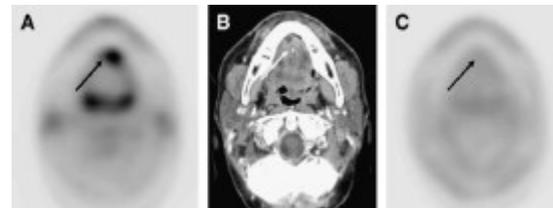
Cobben et al. J Nucl Med. 2004

Hoshikawa et al. Mol imaging Biol. 2011

Linecker et al. Nuklearmedizin 2008



18F-FLT



A. Benign lesions (1.20±0.30) (n=10) Malignant tumors (2.42±1.58) (n=36)

Métabolisme des acides aminés

FET = 18F-fluoroéthyltyrosine

Pauleit et al. J Nucl Med. 2004

FMT = 18F-fluorométhyltyrosine

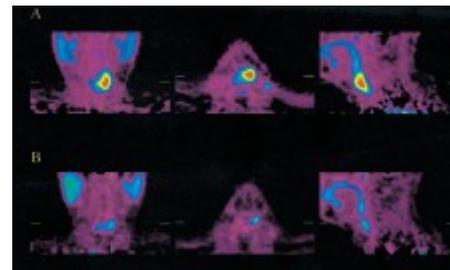
Miyakubo et al. Ann nucl Med. 2007

C-MET = 11C-méthionine

Nuutinen et al. Radiother Oncol. 1999

Chesnay et al. J Nucl Med. 2003

18F-FET



18F-FMT

11C-MET

Phospholipides de membrane

11C-Choline

Wu et al. J Nucl Med. 2011

FCHOLINE récidive cancer prostatique

Intérêts vs 18FDG

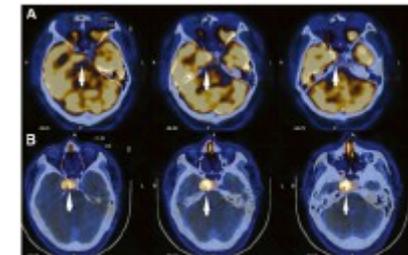
Récidive : moins de faux positifs

Meilleure caractérisation du T (RT)

Evaluation thérapeutique précoce : décroissance significative SUV après 24 Gy

(25% après 1 cure corrélé à SSR)

11C-Choline



Nouveaux traceurs

Imagerie de l' hypoxie pourquoi?

Caractéristiques des tumeurs hypoxiques

Phénotype tumoral plus agressif

Diminution de la réponse à la RT et CT

Augmentation du risque de métastase

Mauvais pronostic

- ORL (RO96; IJROBP97; RO05)
- Cancer du col (Cancer Res96; R098)
- Sarcome des tissus mous (Cancer Res96)

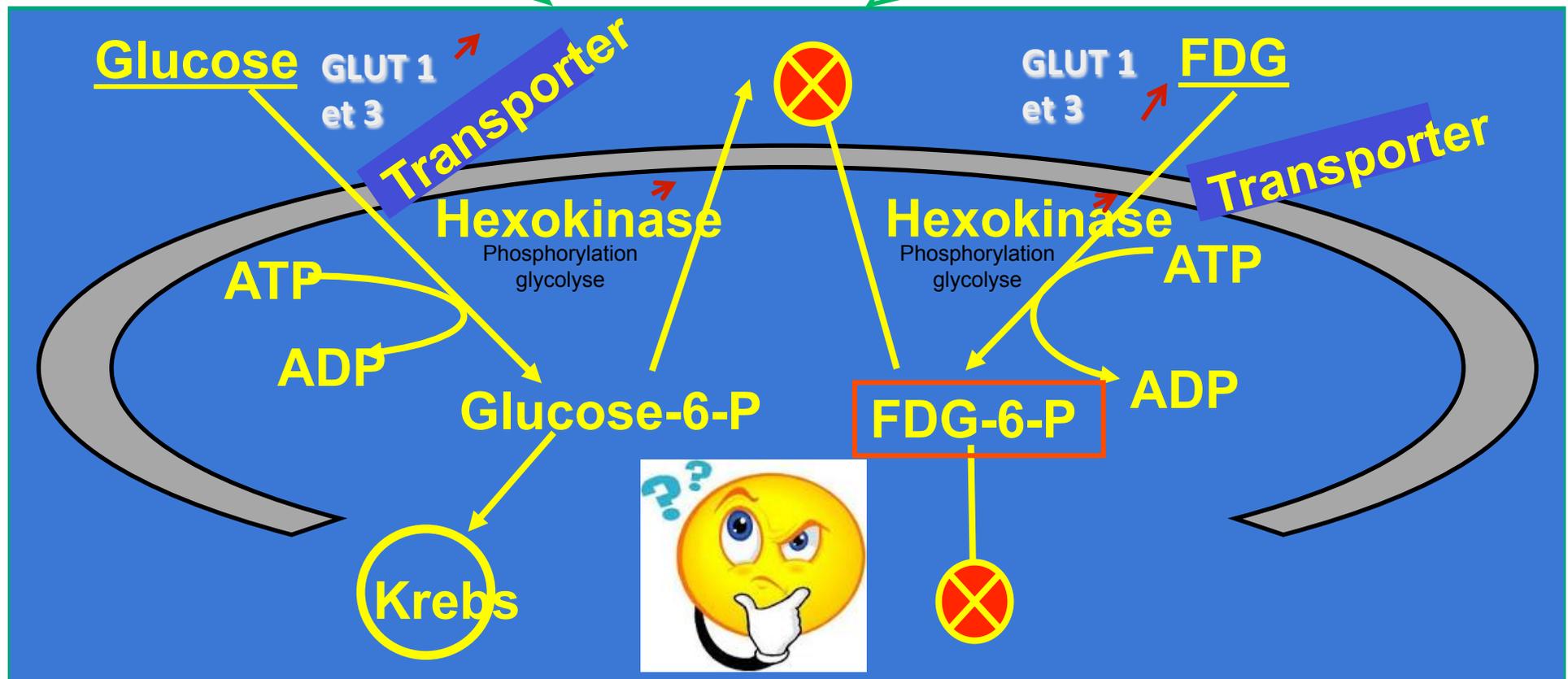
¹⁸FDG et cellules hypoxiques

Augmentation dans les cellules tumorales ↗
Augmentation dans les cellules hypoxiques ↗

Glucose : non Phosphorylé
Intégration cycle Krebs
Utilisation énergétique

Accumulation de FDG 6 phosphate
Pas d'intégration cycle Krebs
Trapping cellulaire

HIF-1 α

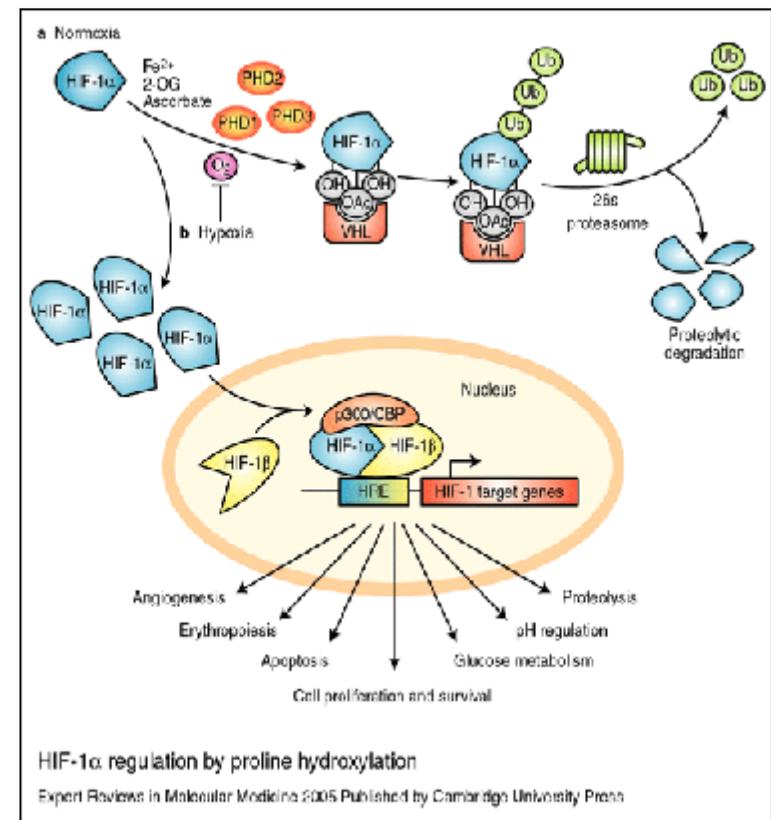
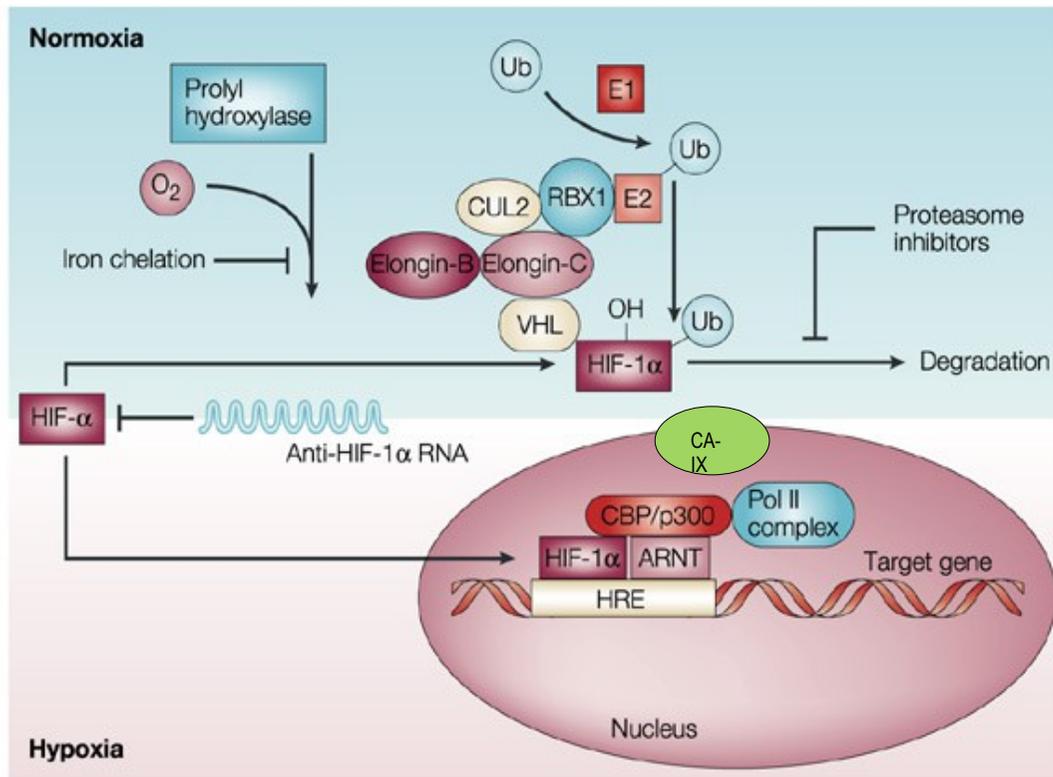




Nouveaux traceurs Imagerie de l'hypoxie



HIF-1 (hypoxia inducible factor)



Nature Reviews | Cancer

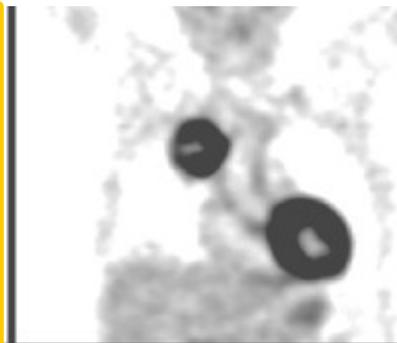
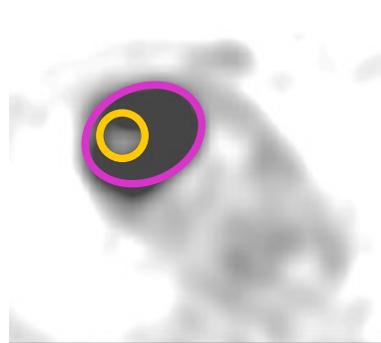
HRE : hypoxia response element (sequence enhancer)

Facteurs de modification de la captation d'un traceur

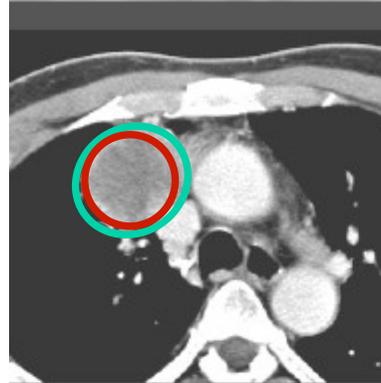
Volumineuses tumeurs nécrosées en 18FDG

Taille apparente visuelle 2D

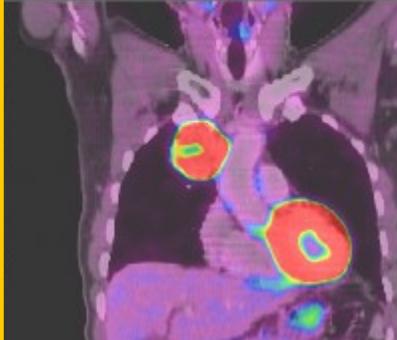
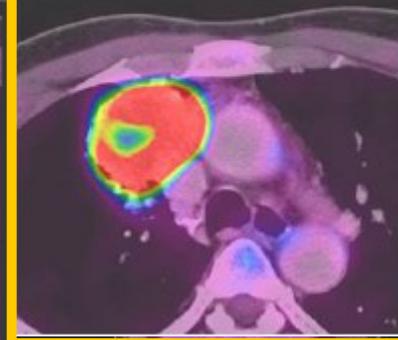
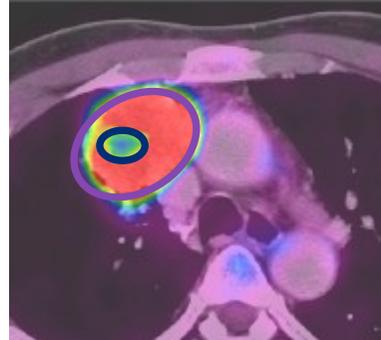
Tumeur nécrose



TEP



TDM



Fusion



Hypoxie n' est pas nécrose ! Que doit-on traiter ?

- **Tissu tumoral « actif », prolifératif**
 - Taille évaluée sur l' imagerie conventionnelle (TDM)
 - Contourages propres à la RTE
- **Tissu hypoxique**
 - Persistance de cellules tumorales +/- vivaces
 - Risque persistant de prolifération
 - Insuffisance de l' apport en oxygène/besoins métaboliques
 - Peut intéresser jusqu' à 60% de la masse tumorale
- **Mécanisme**
 - hypoxie aigüe : **néovascularisation inefficace**
 - hypoxie chronique : augmentation de la distance entre la cellule et les vaisseaux

Hypoxie n' est pas nécrose ! Que doit-on traiter ?

- **Problème majeur :**
- Répartition très **hétérogène** du tissu hypoxique au sein de la tumeur. difficile à évaluer avec les imageries courantes actuelles...
 - en TDM : hypodensité...,
 - 18FDG cf
 - Nécessite une exploitation mathématique sur le SUV
- Possibilités d' une imagerie de l' hypoxie
 - **Résultera d' une balance :**
 - apport sanguin+ entrée du traceur dans la cellule hypoxique
 - cinétique de sortie au cours du temps (Wash-out)

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008, 70:1202 Nehmeh S.A., et al. Reproducibility of intratumor distribution of (18)F-fluoromisonidazole in head and neck cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008 ; 70 : 235-242

Evaluation of a cumulative SUV-volume histogram method for parameterizing heterogeneous intratumoural FDG uptake in non-small cell lung cancer PET studies

Floris H. P. van Velden, , et al. Online First™, Eur J Nucl Med Mol Imaging May 2011

DOI 10.1007/s00259-011-1845-6

Nouveaux traceurs Imagerie de l' hypoxie

Intérêts pronostique et thérapeutique

Composés nitro-imidazolés

FAZA = 18F-fluoroazamycin-arabinoside

Souvatoglou et al. Eur J Nucl Med mol Imaging. 2007

F-MISO = 18F-fluoromisonidazole ←

Lee et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008

Eschmann et al. J Nucl Med. 2005

Rajendran et al. Clin Cancer Res. 2006

Rischin et al. J Clin Oncol. 2006

Complexe cuivre

Cu-ATSM = Cu(II)-diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone)

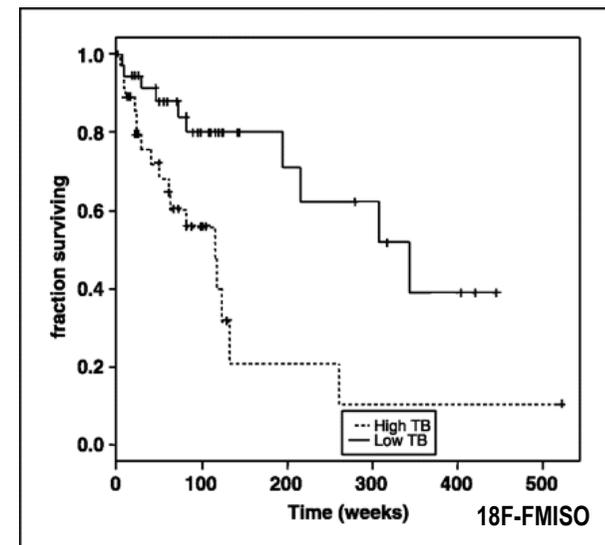
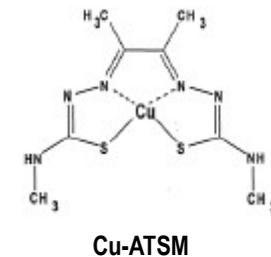
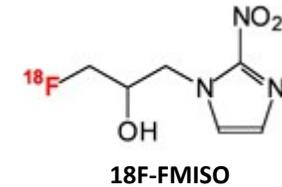
Chao et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001

Minagawa et al. Ann Nucl med 2011

Intérêt pronostique

- Bilan initial Corrélation T/B et survie
- Prédiction réponse à RCT
- Drogues radiosensibilisantes...

PHRC Rouen Pr Vera RTEP5 Poumon FMISO



Le concept de « boost » en RTE sur les zones hypoxiques

Nombreuses revues mais peu d'études (11) ...

Quasiment pas d'étude clinique prospective

notamment ORL

- F-miso [9 ; 2006-2008]
 - Dont 8/9 par l'équipe de New York [reprise de la même série]
- F-faza [1 ; 2007] ; EF5 [1 ; 2008]

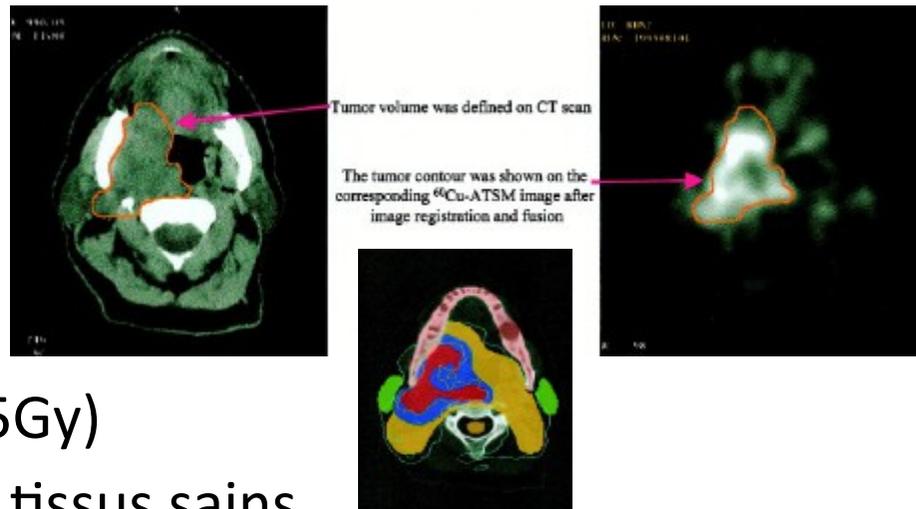


- **Bussink.** PET-CT for response assessment and treatment adaptation in HN cancer. **Lancet Oncol.** 2010 Jul; 11(7):661-9. Epub 2010 Mar 10
- **Ferrer Albiach** Contribution of hypoxia-measuring molecular imaging techniques to radiotherapy planning and treatment. **Clin Transl Oncol.** 2010 Jan;12(1):22-6
- **Troost EG.** Innovations in radiotherapy planning of HN cancers: role of PET. **J Nucl Med.** 2010 Jan;51(1): 66-76
- **Schöder H.** PET monitoring of therapy response in HN squamous cell carcinoma. **J Nucl Med.** 2009 May; 50 Suppl 1:74S-88S. 2009
- **Nestle U,** Biological imaging in radiation therapy: role of PET. **Phys Med Biol.** 2009 Jan 7;54(1):R1-25
- **Minn H,** Imaging of tumor hypoxia to predict treatment sensitivity. **Curr Pharm Des.**2008; 14(28):2932-42

Nouveaux traceurs Imagerie de l' hypoxie

Intérêt thérapeutique « Dose painting » en RT

- Boost sur zone hypoxique (PTV=105Gy)
- sans dépassement seuil toxicité sur tissus sains
- amélioration de la balistique pour IMRT



Faisabilité ORL :

Lee et al. Int J Radiat Biol Phys. 2008

Idéal..... Oui, mais.....

Variabilité dans le temps des zones hypoxiques... cf =>

Concept de tumeur hypoxique ou non dans sa globalité pour adaptation de la RT (boost)

CLINICAL INVESTIGATION

Head and Neck

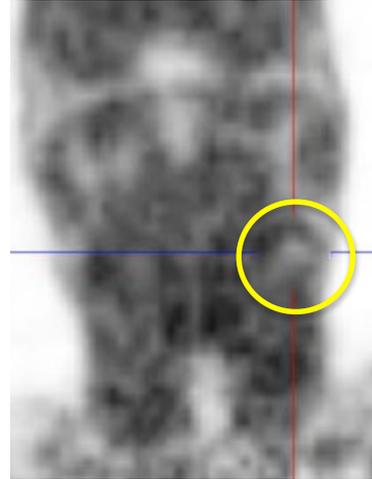
FLUORINE-18-LABELED FLUOROMISONIDAZOLE POSITRON EMISSION AND COMPUTED TOMOGRAPHY-GUIDED INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY FOR HEAD AND NECK CANCER: A FEASIBILITY STUDY

NANCY Y. LEE, M.D.,* JAMES G. MECHALAROS, PH.D.,[†] SADEK NEHMEH, PH.D.,[†] ZHIKONG LIN, M.D.,[†] OLIVIA D. SQUIRE, R.N.,[‡] SHANGDE CAI, PH.D.,[‡] KELVIN CHAN, B.A.,* PASQUALE B. ZANZONICO, PH.D.,[†] CARLO GRECO, M.D.,* CLIFTON C. LING, PH.D.,[†] JOHN L. HUMM, PH.D.,[†] AND HEIKO SCHÖDER, M.D.[‡]

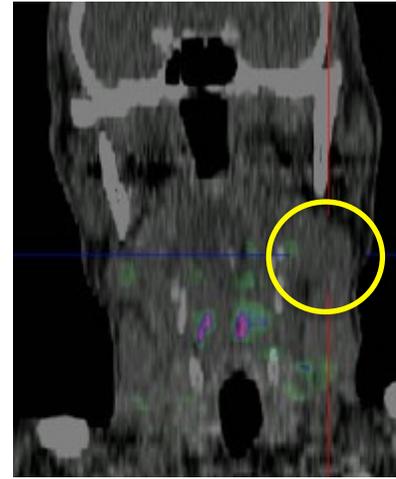
[¹⁸F]FMISO PET/CT: Example in HNC



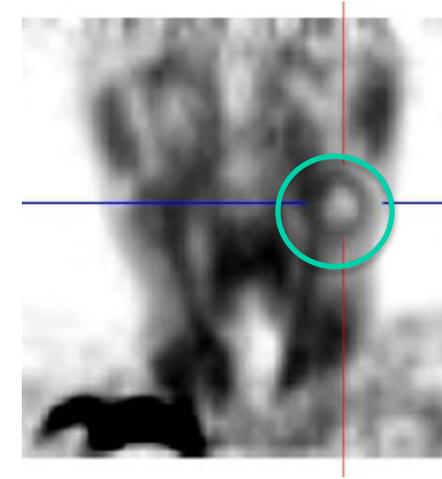
MRI



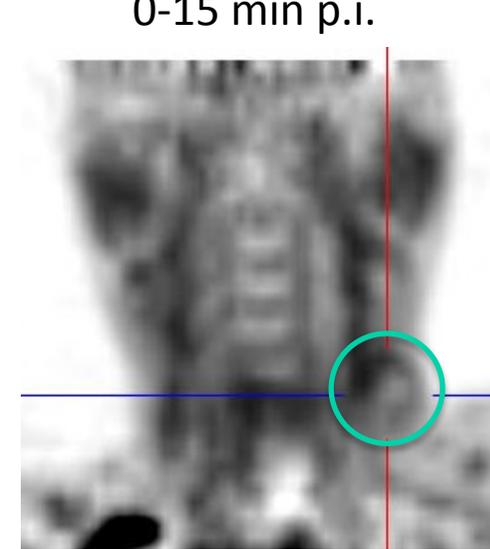
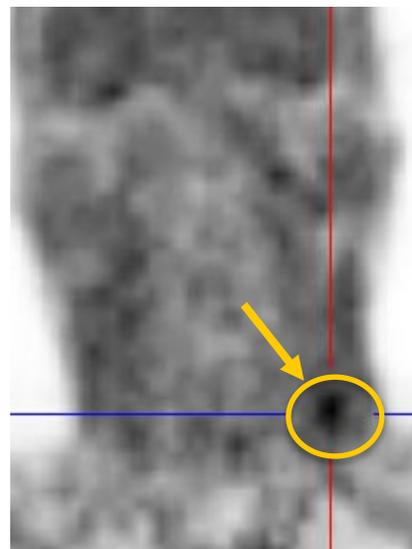
FMISO PET 2h p.i.



PET/CT fusion



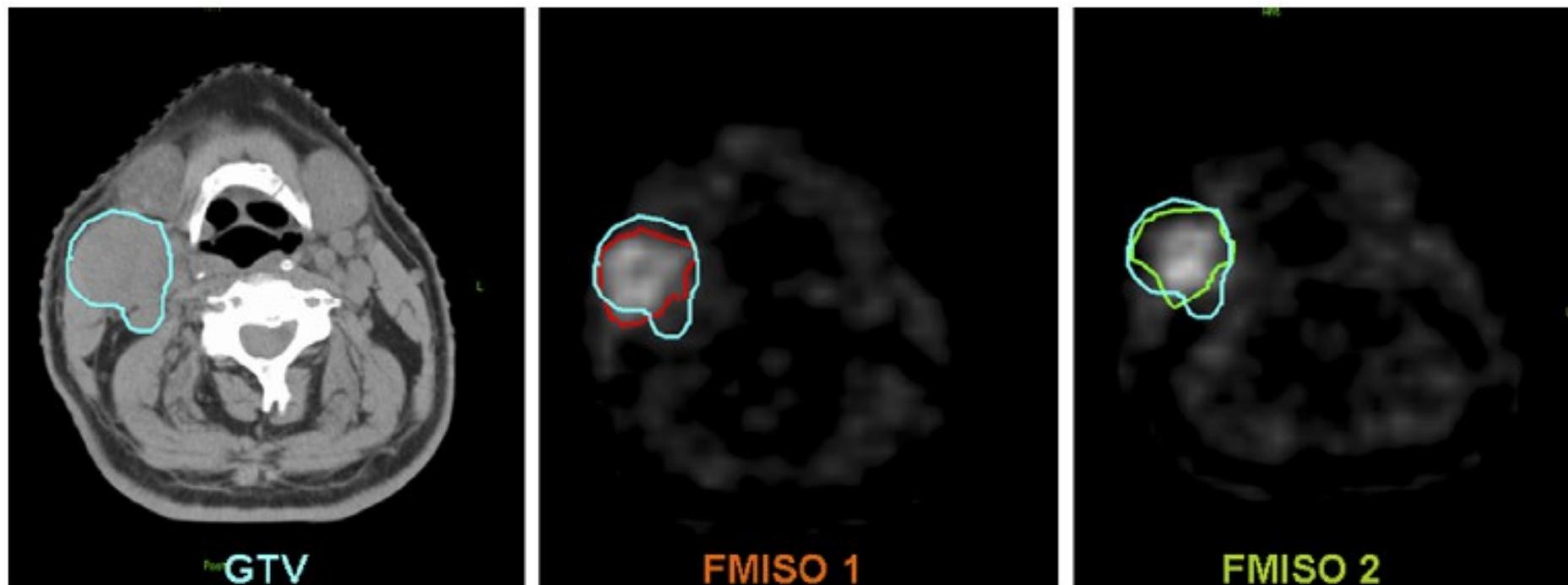
FMISO PET
0-15 min p.i.



Visualisation des ganglions métastatiques hypoxiques

Hypoxia-Guided IMRT: Reproducibility...

Patient #1 with head & neck tumour



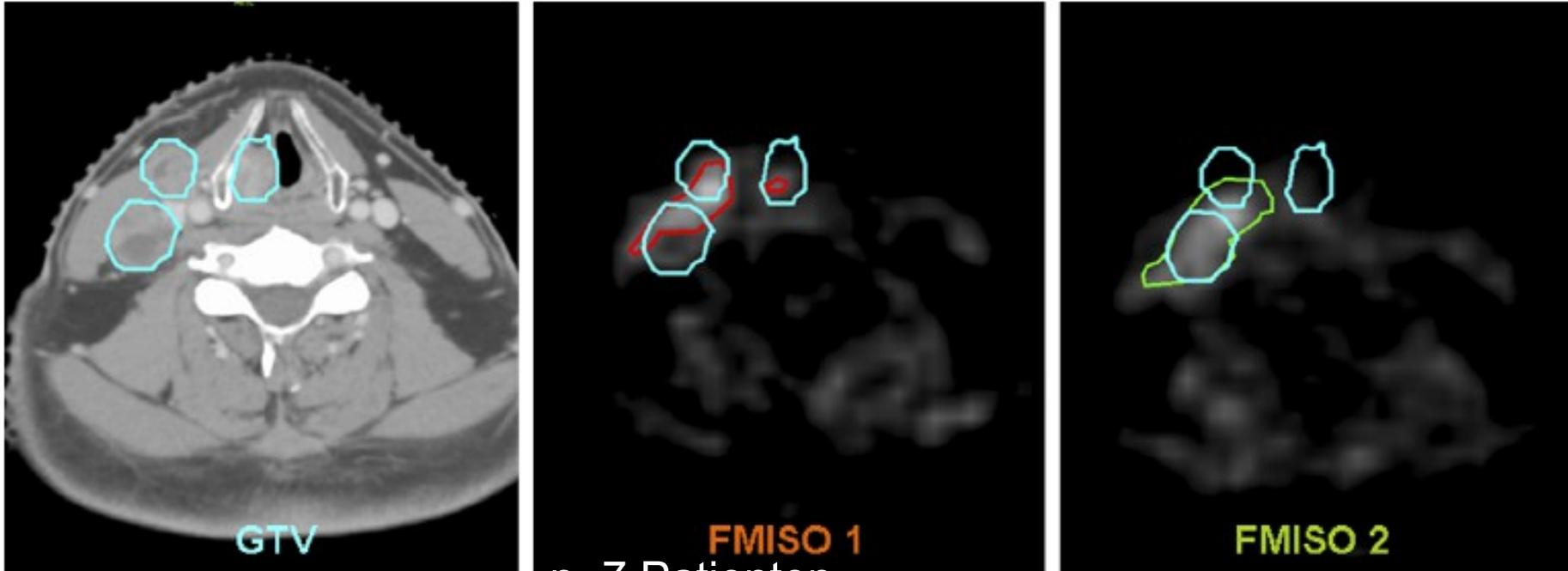
Blue = GTV
Red = VH₁
Green = VH₂

Time between FMISO = 3 days

GTV = gross tumour volume, VH = hypoxic volume

Hypoxia-Guided IMRT: Reproducibility...

Patient #2 with head & neck tumour



Blue = GTV
Red = VH_1
Green = VH_2

n=7 Patients

Concordant: n=3

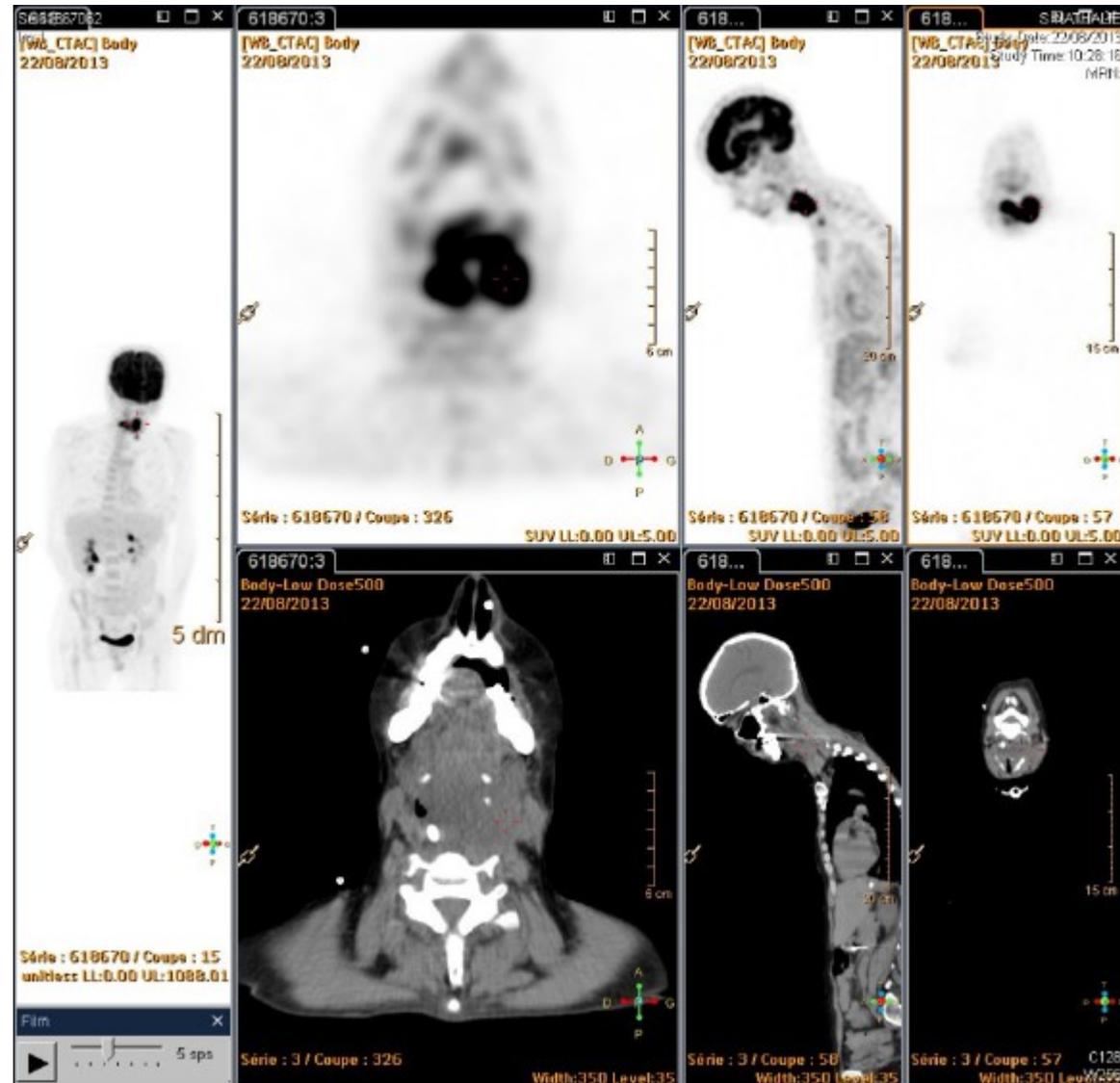
Not concordant: n=4

!

TEP 18FDG

Exemple concret local

Tumeur laryngée gauche, trachéotomisée en urgence



TDM RADIOLOGIQUE INJECTE 02-08-2013

protocole ORL en double injection avec manoeuvre de Valsalva

*Tumeur affectant les 3 étages

fusion tumorale dans l'espace rétro-crico-aryténoïdien

tumeur **envahissante** (doute sur lyse cricoïdienne, aryténoïdienne et cartilage thyroïdien) .

*Doute cavum

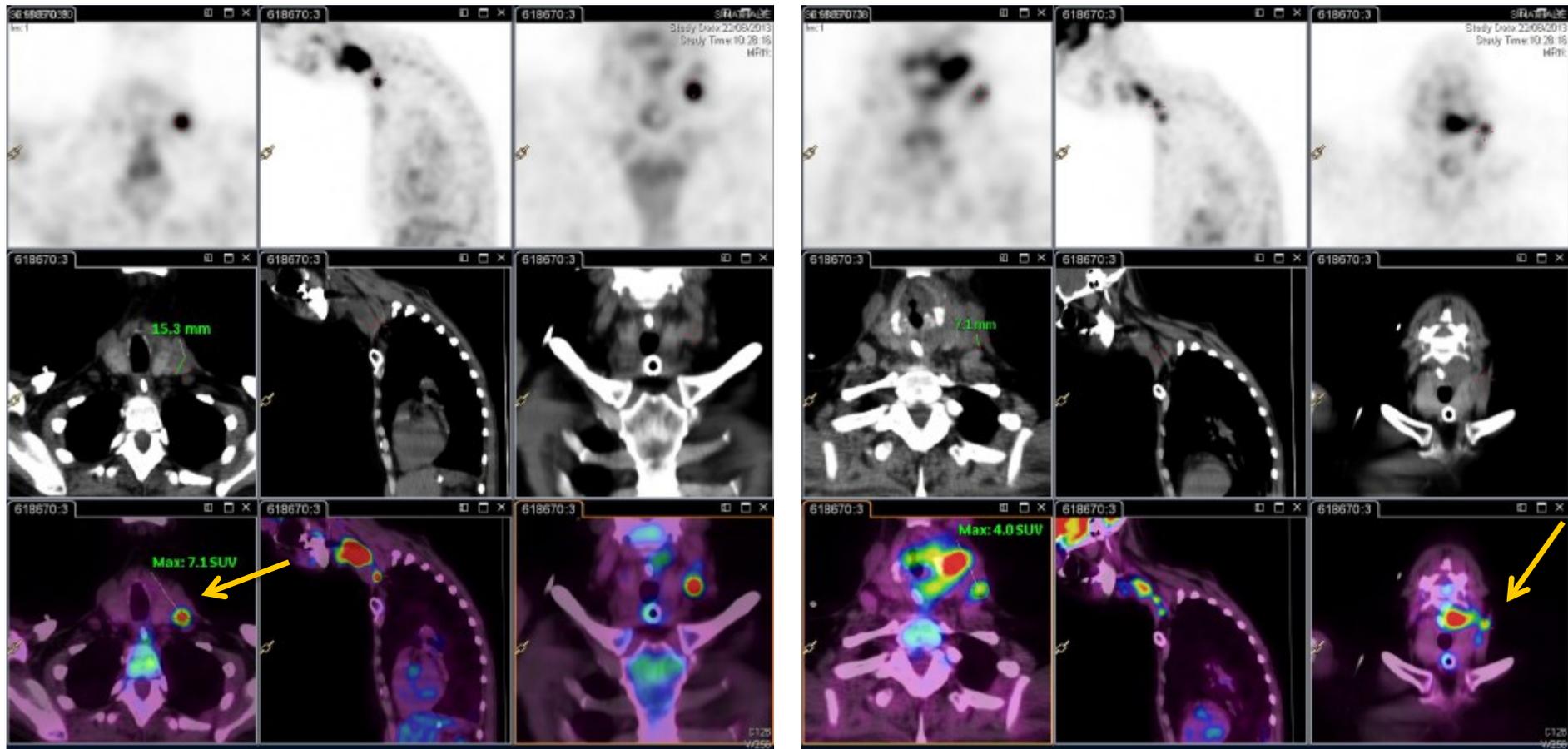
classée T4 N0 Mx



TEP ORL 22-8-13 LUMEN

Bilan d'extension locale, ganglionnaire et à distance

(TDM associé non injecté...)

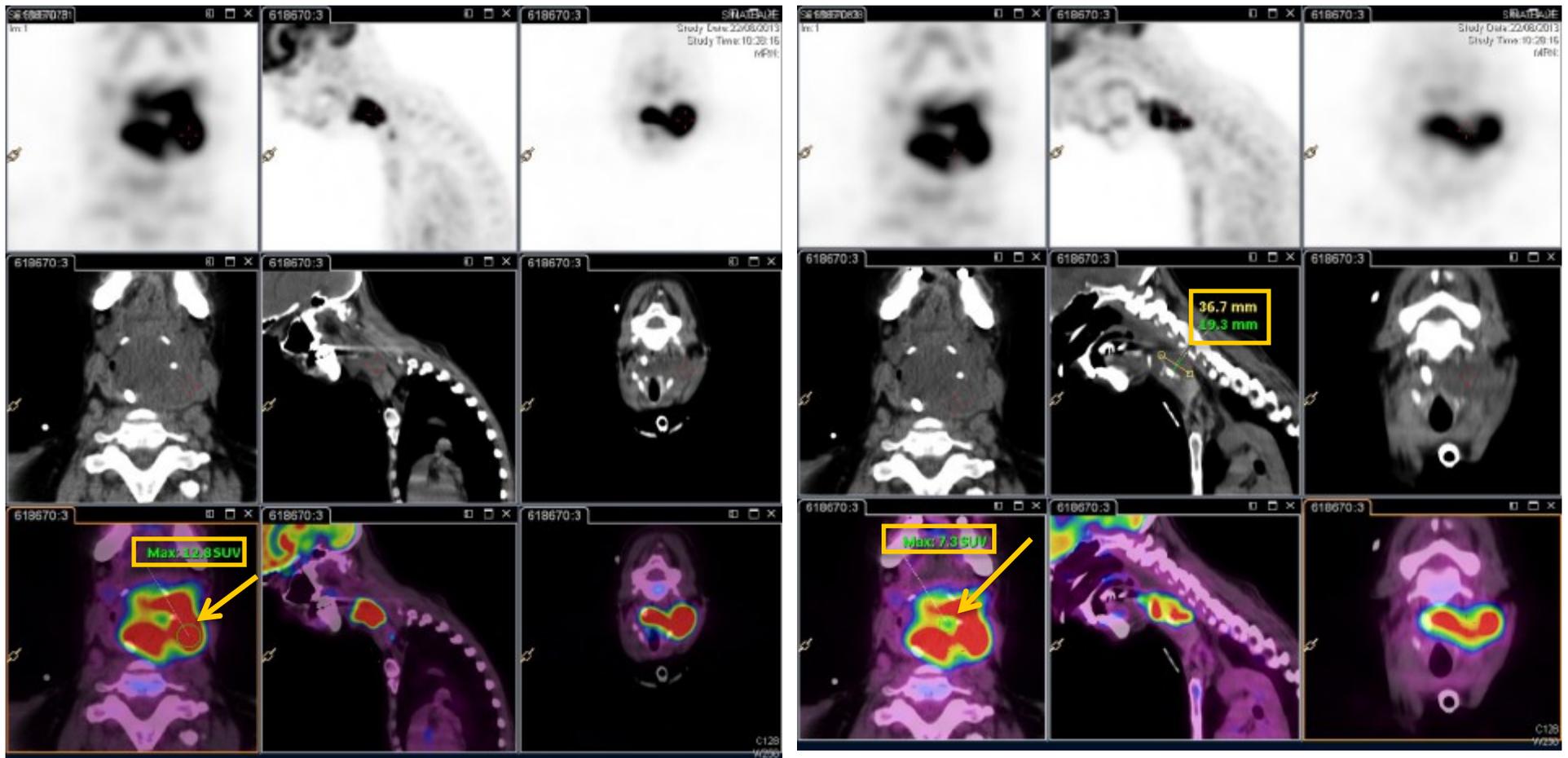


Extension :

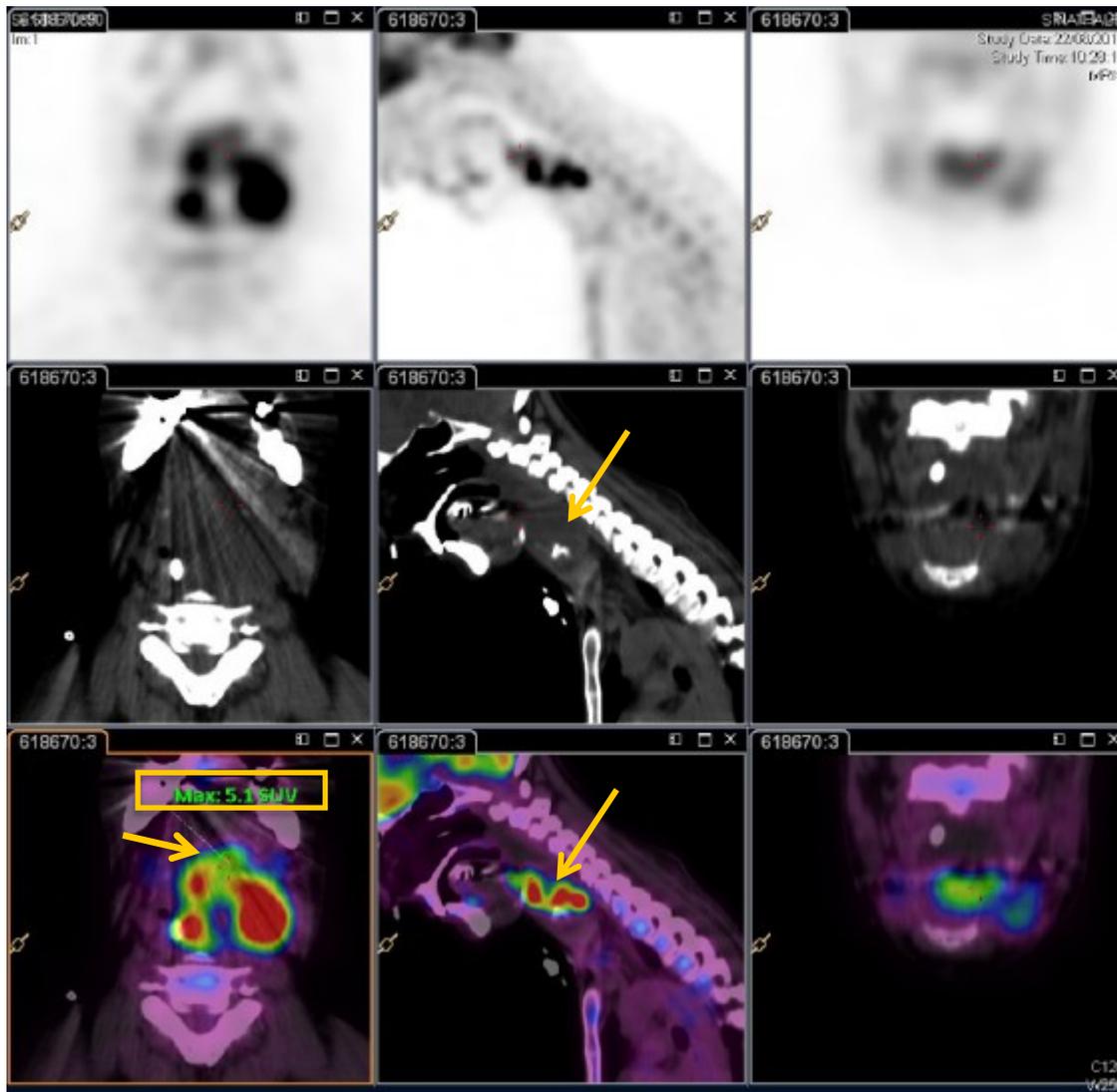
- 2 ganglions hypemétaboliques sans autre lésion à distance (délai TDM - TEP 3 semaines)
- cavum négatif

SUV intra-tumoral hétérogène

Pronostic défavorable valeur SUVmax élevée



Zones moins métaboliques en 18FDG « nécrose »? « hypoxie »?



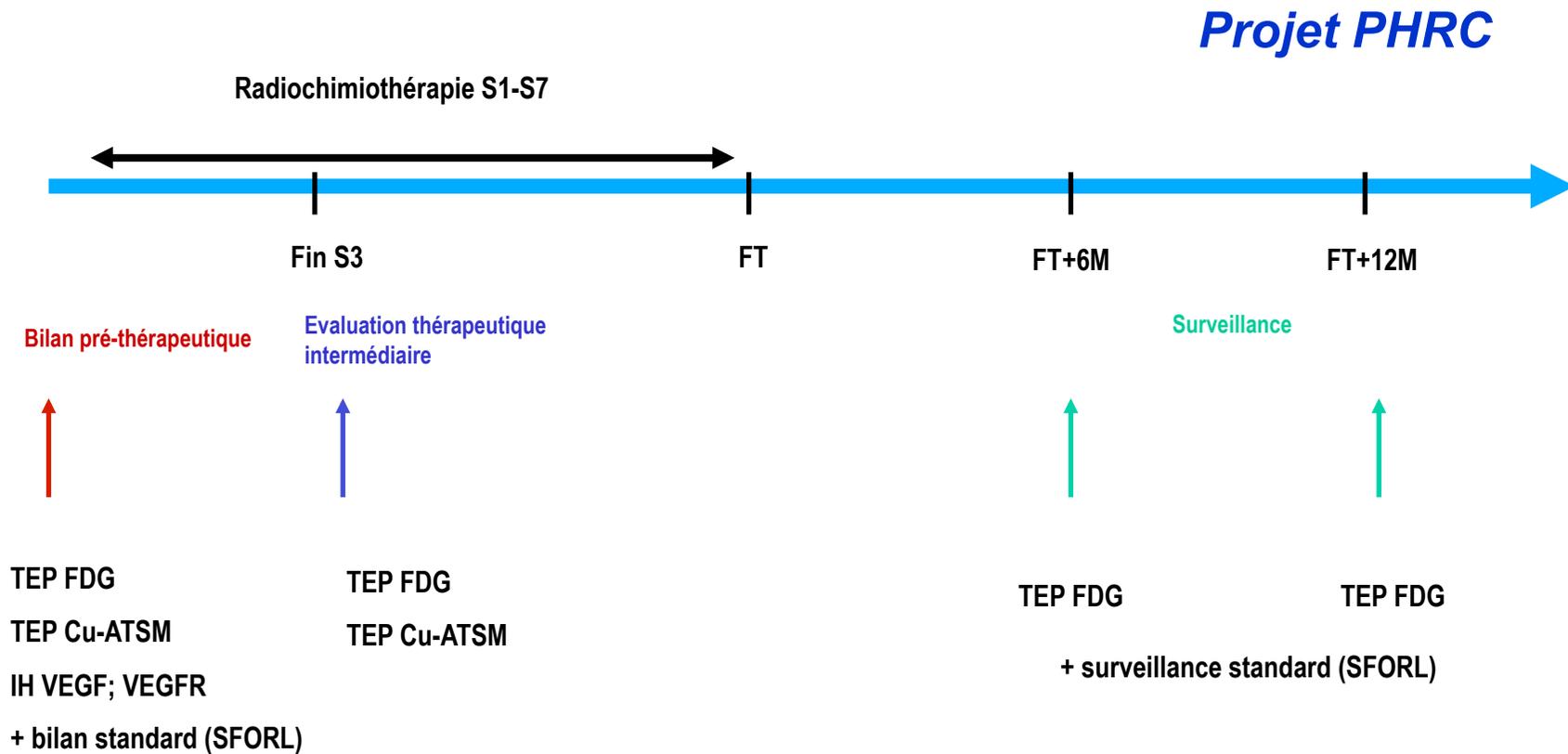
TEP –TDM non injecté
TDM radiologique...

Nouveaux traceurs

Imagerie de l'hypoxie **Projet PHRC**

DESIGN

- Carcinome épidermoïde des VADS localement avancé M0



TEP-ORL : PERSPECTIVES

Indications futures ?

Bilan de surveillance

Recherche de récurrence (+/- occulte) ; quel délai ?

Evaluation précoce réponse thérapeutique

Identifier précocement les non répondeurs

Radiotherapy planning

Aide au contourage; IMRT; boost thérapeutique

Indicateurs pronostiques

Sélection des patients à risque

Nouveaux traceurs...

Diagnostic, optimisation traitement et évaluation thérapeutique, pronostic



Je vous remercie
de votre attention



claire.houzard@chu-lyon.fr