

L'imagerie moderne au service des patients atteints d'une tumeur cérébrale



Dr Pierre Reginster

neuroradiologue, responsable imagerie neurologique et ORL service d'imagerie médicale, Groupe santé CHC



Dr Gauthier Namur

chef de service service de médecine nucléaire, Cliniques CHC MontLégia et Heusy

INTRODUCTION

Différentes techniques d'imagerie médicale sont importantes dans le diagnostic et le suivi des tumeurs cérébrales. L'IRM (imagerie médicale par résonance magnétique) y joue un rôle central. Elle permet un diagnostic précis des tumeurs dans tous les plans de l'espace. Le CT-scanner, dont la résolution tissulaire est moindre, est utilisé essentiellement dans les situations cliniques urgentes, pour une étude plus détaillée des structures osseuses, ainsi que chez les patients présentant une contre-indication à l'IRM⁽¹⁻³⁾. Le PET-CT avec le radiotracer 18F-FDG et/ou avec un acide aminé radiomarqué (18F-FET) peut venir en appui dans certaines situations⁽⁴⁾.

MISE AU POINT INITIALE D'UNE TUMEUR CÉRÉBRALE

Après l'anamnèse et l'examen neurologique, l'IRM avec injection intraveineuse d'un produit de contraste (complexe de gadolinium) constitue la pierre angulaire de la prise en charge du patient. Sa disponibilité est cruciale pour initier un traitement précoce et efficace.

Des séquences d'acquisition, dites conventionnelles, sont réalisées et incluent des séquences T1, T2, FLAIR (séquences IRM en récupération par inversion), de susceptibilité magnétique et de diffusion, ainsi que

des séquences T1 après injection intraveineuse de gadolinium.

Les caractéristiques des tumeurs en IRM ne sont pas spécifiques. Le recours à l'analyse anatomopathologique est donc nécessaire pour définir le type et le grade d'une tumeur primitive. Il se révèle également utile dans certains cas de suspicion de métastase cérébrale.

Lors d'un bilan préopératoire précis, nous réalisons systématiquement une séquence d'acquisition 3D T1 après injection intraveineuse de gadolinium dans notre service d'imagerie. Les images obtenues sont transmises en salle d'opération pour permettre un repérage précis des limites d'une tumeur et une chirurgie assistée par ordinateur, la neuronavigation.

Le rôle des techniques avancées d'IRM est de plus en plus décisif. La plus utilisée de ces techniques est l'imagerie de perfusion qui autorise une étude de la microvascularisation avec une étude de la néoangiogenèse pour guider une biopsie dans l'endroit le plus actif de la tumeur et pour évaluer son grade histologique et son extension. Cette technique est validée depuis plusieurs années et compte parmi nos outils en routine clinique (figure 1).

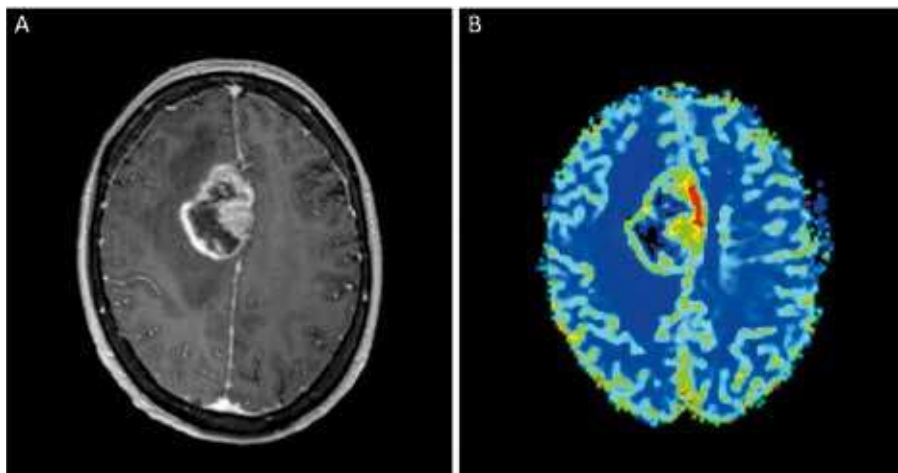


figure 1 – Glioblastome frontal droit.
A : Séquence morphologique T1 avec contraste.
B : Séquence de perfusion avec contraste.

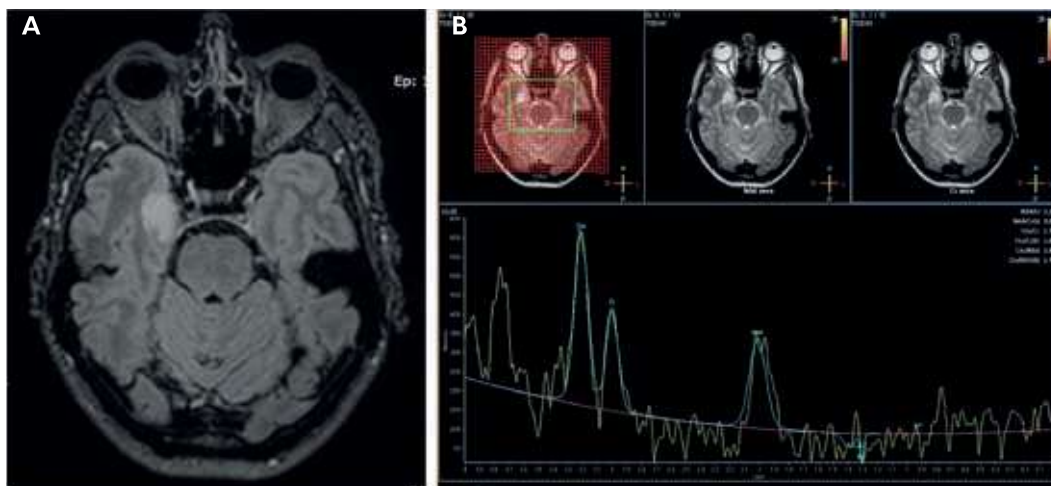


figure 2 – Tumeur de bas grade de l'uncus temporal droit. A : Séquence FLAIR. B : Le spectre dans la tumeur montre des rapports Chol/Cr et Chol/NAA inversés avec une légère diminution du pic de NAA.

Dans certains cas, le PET-CT peut se montrer utile lors du bilan initial des tumeurs cérébrales pour orienter les biopsies stéréotaxiques et aider le geste chirurgical ou la prise en charge radiothérapeutique⁽⁵⁾.

La 18F-Fluoro-Ethyl-Tyrosine (18F-FET) est un acide aminé radiomarqué qui est principalement capté par les cellules tumorales via un transporteur (LAT1) indépendamment de la présence ou non d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique. La captation de ce traceur au sein du cerveau non tumoral est faible, ce qui permet d'obtenir un excellent contraste tumeur/bruit de fond et une délimitation précise de la lésion, notamment au-delà des régions qui sont rehaussées par le contraste sur les images IRM T1+Gd. Il existe une corrélation positive entre le grade tumoral et l'intensité de la captation de la 18F-FET même si, à l'instar de ce qu'on observe avec le 18F-FDG, des chevauchements sont possibles pour les gliomes de grades WHO 2, 3 et 4, en particulier lorsqu'existe une composante oligodendrogliale. Contrairement au 18F-FDG, la 18F-FET est également captée par une majorité des tumeurs de faible grade (WHO 2). Un examen négatif est fortement en défaveur d'une tumeur de grade WHO 3 ou 4.

Le 18F-FDG est également transporté au sein des cellules tumorales via des transporteurs (GLUT 1 et GLUT 3) indépendamment d'une éventuelle rupture de la barrière hémato-encéphalique. La surexpression de ces transporteurs est corrélée à l'agressivité tumorale et à un plus faible pronostic. Le 18F-FDG est généralement moins performant que la 18F-FET pour la mise au point initiale des tumeurs cérébrales, en raison d'une captation physiologique intense de ce traceur par le cortex cérébral qui peut altérer la détection de la (des) lésion(s). Le PET-CT avec 18F-FDG, compte tenu de sa grande disponibilité et de son faible coût, peut néanmoins parfois se révéler utile pour orienter une biopsie vers la zone de grade tumoral le plus élevé, hormis pour les lésions de petite taille qui sont situées dans le cortex^(5,6).

D'autres techniques dont l'utilisation est moins fréquente, telles que la spectroscopie, la tractographie et l'IRM fonctionnelle (fMRI), peuvent apporter des éléments utiles dans des cas sélectionnés.

La **spectroscopie** vise à étudier le métabolisme cérébral et apporte des informations permettant de distinguer les tumeurs des lésions non tumorales, d'évaluer le grade histologique de façon non invasive, de préciser les différentes composantes d'une tumeur et de suivre son évolution après le traitement. Son concept repose sur la détection de métabolites cérébraux et sur l'étude des variations de leurs concentrations. Elle apporte une analyse quantitative et qualitative de plusieurs métabolites participant au cycle énergétique cellulaire cérébral (figure 2).

La **tractographie** (ou DTI, pour *diffusion tensor imaging*) repose sur l'étude de la diffusion qui explore les micro-mouvements des molécules d'eau. La diffusion de ces molécules peut être libre (comme dans le liquide céphalo-rachidien) ou restreinte (par les membranes cellulaires, les fibres...). Cette restriction de la diffusion est utilisée pour « tracer » des fibres, ce qui peut avoir des applications dans le bilan préchirurgical d'une tumeur (figure 3).

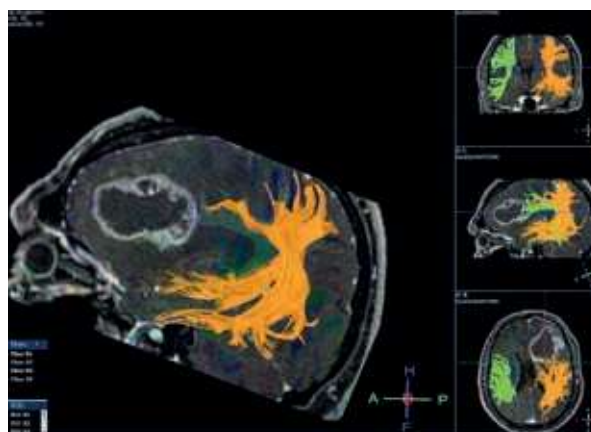


figure 3 – Mise en évidence du faisceau arcué (en couleur) et de la localisation de sa partie frontale par rapport à une tumeur de haut grade.

L'**IRM fonctionnelle** (fMRI) mesure *in vivo* l'activité des aires du cerveau en détectant les augmentations locales du flux sanguin afin de couvrir les besoins métaboliques liés à cette activation. Ceci va modifier le rap-

port local entre oxyhémoglobine et désoxyhémoglobine à l'origine d'un signal magnétique mesurable (ou signal BOLD, pour *blood-oxygen-level dependent*). L'activité cérébrale est ensuite visualisée graphiquement par la superposition du signal BOLD et d'une IRM anatomique (figure 4).

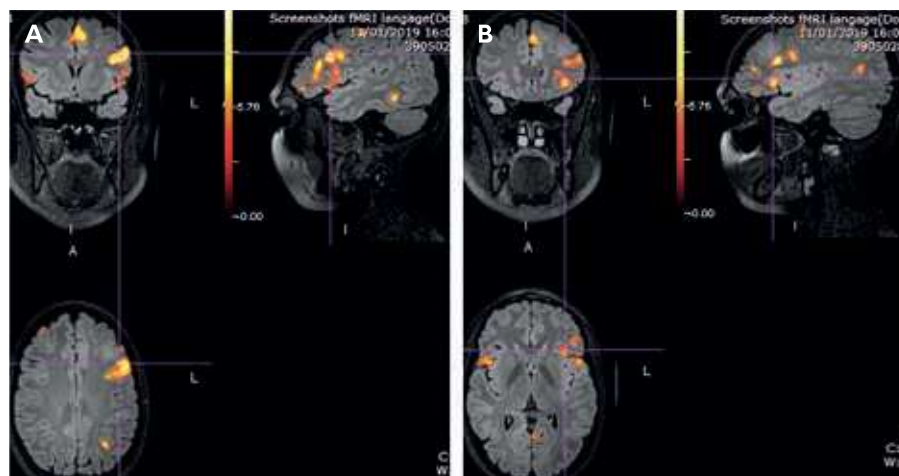


figure 4 – A : Activation du cortex dorso-latéral préfrontal (adjacent au bord postérieur d'une lésion hyperintense en FLAIR). B : Activation de l'aire de Broca.

Dans les rares cas de suspicion de lymphome cérébral, tumeur particulièrement avide pour le 18F-FDG, l'acquisition PET-CT sera étendue au reste du corps pour distinguer un lymphome primitif du système nerveux central d'une localisation cérébrale d'un lymphome systémique ⁽⁷⁾.

SUIVI APRÈS TRAITEMENT

Dans certains cas, un examen IRM postopératoire précoce est réalisé dans les 48 heures pour évaluer l'extension d'une résection. Une chirurgie de *second look* peut être indiquée en présence de tissu tumoral résiduel.

Plus tardivement, la réponse à un traitement est définie par les critères RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*). En IRM, il s'agit de mesurer les dimensions 2D d'une progression tumorale sur la base des images T1 après gadolinium (pour les tumeurs qui se rehaussent) et des images FLAIR (pour les tumeurs hyperintenses en FLAIR qui ne se rehaussent pas après gadolinium).

Outre ces critères morphologiques, lors d'un contrôle par IRM, nous utilisons systématiquement l'imagerie de perfusion qui peut améliorer le diagnostic différentiel entre une récurrence tumorale précoce (figure 5) et une pseudoprogression (figure 6), c'est-à-dire une augmentation de la taille d'une lésion et une accentuation de sa prise de contraste sans récurrence tumorale ⁽⁷⁾.

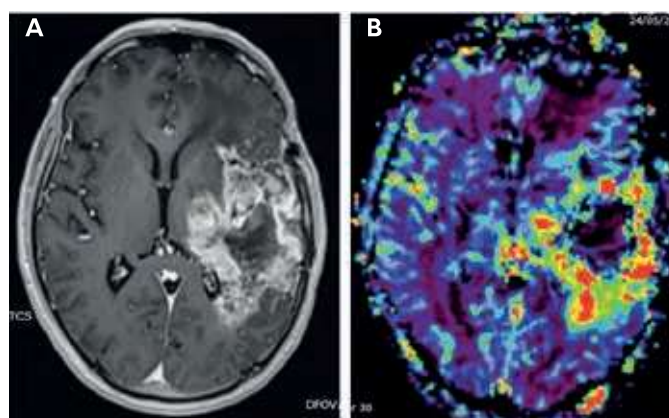


figure 5 – Récidive d'une tumeur de haut grade. A : Séquence morphologique T1 avec contraste. B : Séquence de perfusion avec contraste : nette hyperperfusion de la périphérie de la lésion.

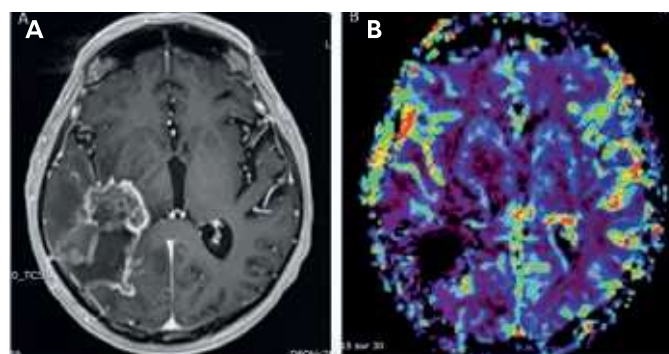


figure 6 – Pseudoprogression d'un glioblastome opéré 3 mois auparavant et traité par radiochimiothérapie (fin du traitement il y a 1 mois). A : Séquence morphologique T1 avec contraste : nette prise de contraste de la périphérie de la lésion. B : Séquence de perfusion avec contraste : absence d'hyperperfusion.

Cette pseudoprogession peut se produire dans les premières semaines d'un traitement par radiochimiothérapie et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Elle peut être asymptomatique ou associée à un épisode de dégradation clinique, mais est souvent associée à une survie plus longue, probablement parce qu'elle correspond à une réponse plus efficace au traitement. L'imagerie de perfusion permet aussi d'améliorer le diagnostic différentiel entre une récurrence tumorale et une radionécrose (qui peut se produire au-delà de 12 mois, voire plusieurs années après le traitement)⁽⁸⁾.

Pour le suivi des métastases cérébrales précédemment traitées par radiothérapie stéréotaxique, plusieurs études ont montré d'excellents résultats du PET-CT avec 18F-FDG pour distinguer radionécrose et progression tumorale, en particulier lorsqu'une acquisition tardive 3-4 heures après l'injection est réalisée en plus de l'acquisition standard^(9,10) (figure 7). Ceci peut se révéler très utile dès lors que l'IRM manque souvent de spécificité dans cette indication.

Pour le suivi des gliomes, lorsque l'IRM est équivoque, un examen PET-CT pourra être proposé dans certaines situations compte tenu de performances intéressantes avec, semble-t-il, un avantage pour la 18F-FET en termes de sensibilité (88 % versus 78 % pour le 18F-FDG) et un avantage pour le 18F-FDG en termes de spécificité (87 % versus 78 % pour la 18F-FET)^(9,10) (figure 8). Dans tous les cas, l'indication de l'examen de même que le choix du radiotracer – voire la combinaison des deux radiotraceurs – seront discutés à l'occasion d'une concertation multidisciplinaire.

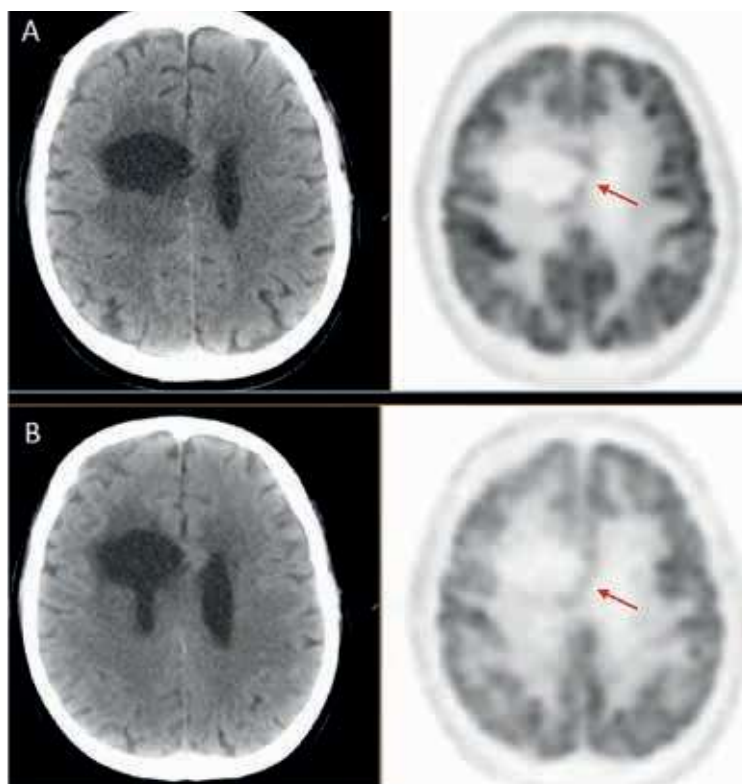


figure 7 – Métastase frontale droite opérée et irradiée en 2020. Octobre 2021: IRM équivoque d'où la réalisation d'un PET-CT au 18F-FDG avec acquisitions précoce (A) et tardive (B), qui plaide pour une absence de récurrence tumorale (ce que confirmera le suivi ultérieur par IRM).

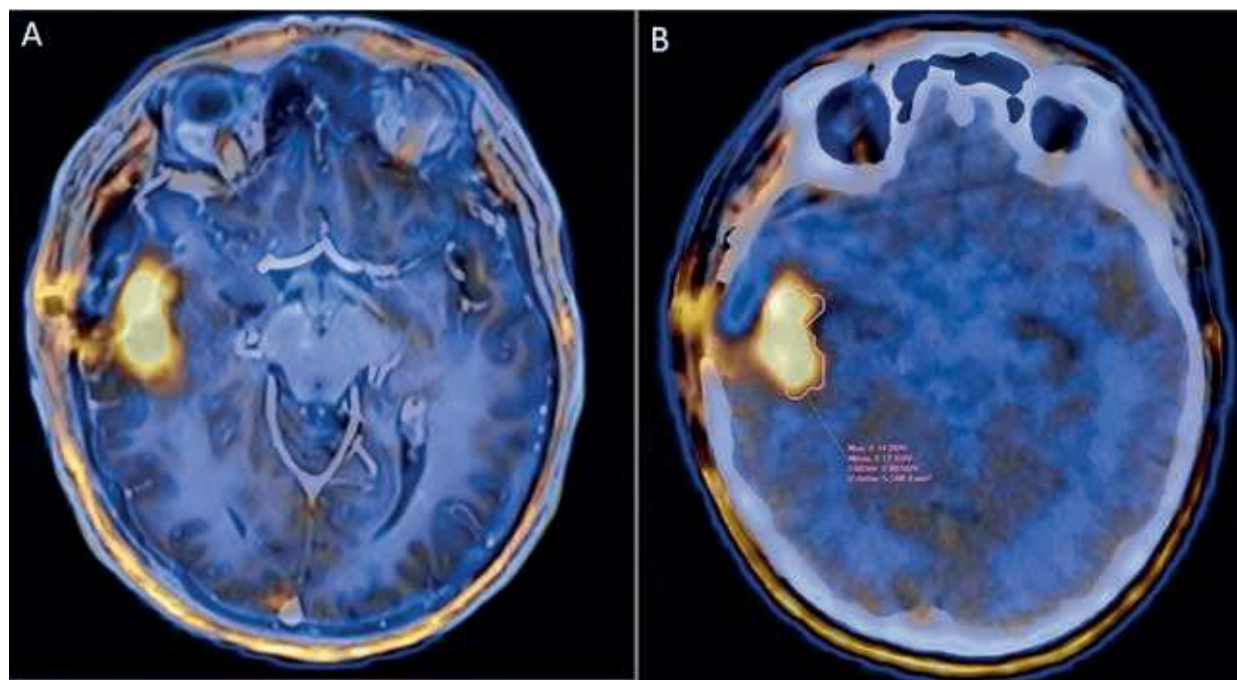


figure 8 – Récidive d'un oligodendrogliome (PET-CT). A : Détermination des zones malignes métaboliquement actives par PET-CT avec 18F-FET pour délimiter le champ de radiothérapie. Fusion des examens PET et IRM aisément réalisée pour les examens cérébraux compte tenu du caractère inextensible de la boîte crânienne. B : Détermination du volume métabolique.

PERSPECTIVES

La réponse au traitement et le pronostic diffèrent en fonction des facteurs moléculaires et génétiques d'une tumeur. Par exemple, les tumeurs méthylées MGMT (*methylation of O-methylglutamine-DNA methyltransferase*) et mutées IDH (*isocitrate dehydrogenase*) répondent mieux aux traitements adjuvants que celles qui ne le sont pas.

Cependant, l'IRM conventionnelle ne peut pas préciser ces différences. Des travaux sont en cours pour obtenir des modèles prédictifs avec une sensibilité élevée en combinant des caractéristiques comme la localisation d'une tumeur, sa nécrose, sa diffusion et sa perfusion.

En spectroscopie, des études ont démontré que le 2-hydroxyglutamate (2HG) qui s'accumule dans les gliomes porteurs d'une mutation IDH peut être détecté et présente une haute spécificité pour les tumeurs mutées IDH. À l'heure actuelle, des études restent nécessaires avant une utilisation en pratique clinique.

Concernant le volet médecine nucléaire, la recherche se concentre sur le développement de nouveaux traceurs avec une haute affinité et une forte spécificité pour la tumeur de manière, d'une part, à faciliter la détection et la délimitation lésionnelle et, d'autre part, permettre de coupler ces traceurs avec des isotopes plus énergétiques dans un but thérapeutique (principe de la théranostique). La radiomique, qui repose sur l'analyse à grande échelle des données provenant d'examens classiques d'imagerie, est un autre axe de recherche.

CONCLUSION

L'imagerie moderne en IRM est au service de la mise au point des lésions tumorales cérébrales avant leur traitement et pour leur suivi après le traitement. L'imagerie multimodale qu'elle apporte met à notre disposition des outils efficaces pour aborder la mise au point des tumeurs sous l'angle de leurs caractéristiques morphologiques et anatomiques, et sous l'angle fonctionnel. Lorsque l'imagerie par IRM est équivoque, la réalisation d'un PET-CT avec 18F-FDG ou 18F-FET est à discuter.

RÉFÉRENCES

1. Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD. Neuro-imagerie, 1^{re} édition. Elsevier Masson 2021 : pp 1240.
2. Wong ET, Wu JK. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. UpToDate June 2022.
3. Reuter G, Moïse M, Roll W et al. Conventional and advanced imaging throughout the cycle of care of gliomas. *Neurosurgical Review* 2021 ; 44(5) : 2493-2509.
4. Namur G. 2-[18F] Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose et 2-[18F] Fluoro-L-Tyrosine dans le diagnostic initial des gliomes. Travail de fin de spécialisation – Master complémentaire en médecine nucléaire – ULg 2009 : 42 pp.
5. Withofs N, Kumar R, Alavi A, Hustinx R. Facts and Fictions about 18F-FDG versus other tracers in managing patients with brain tumors : it is time to rectify the ongoing Misconceptions. *PET Clinics* 2022 ; 17(3) : 327-342.
6. Lovinfosse P, Hustinx R, Couturier O. TEP/TDM multi-phase : revue de la littérature. *Médecine Nucléaire* 2021 ; 45 : section « tumeurs cérébrales » p.78.
7. Rozenblum L, Berteaux M, Berenbaum A et al. Rôle de la TEP dans la prise en charge des lymphomes primitifs du système nerveux central. *Médecine Nucléaire* 2021 ; 45(4) : 245-249.
8. Agius C, Namur G, Couturier O. 2-18F-Fluoro-L-Tyrosine in the suspicion of recurrence of previously treated gliomas. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2011 ; 38 (SUPPL) : 219.
9. Furuse M, Nonoguchi N, Yamada K et al. Radiological diagnosis of brain radiation necrosis after cranial irradiation for brain tumor : a systematic review. *Radiation Oncology* 2019 ; 14(1) : 28.
10. Cui M, Zorilla-Veloz RI, Hu J et al. Diagnostic accuracy of PET for differentiating true glioma progression from post-treatment related changes : A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology* 2021 ; 12 : 671867.



CONTACTS/RENDEZ-VOUS IMAGERIE MÉDICALE

CLINIQUE CHC HERMALLE	04 374 70 50
CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 10
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	
Imagerie	04 355 61 00
IRM	04 355 61 01
CLINIQUE CHC WAREMME	019 33 94 55

MÉDECINE NUCLÉAIRE

CLINIQUE CHC HEUSY	087 21 37 50
CLINIQUE CHC MONTLÉGIA	04 355 62 00