

Laurence Champion

Chef de service de Médecine Nucléaire- Institut Curie Site de St-Cloud

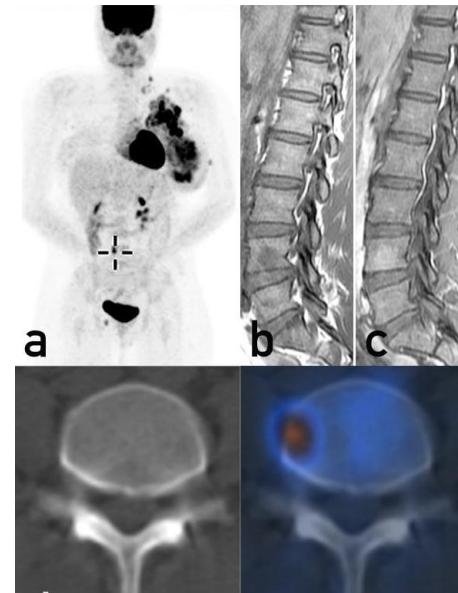
Nouveaux traceurs TEP

Team Building 14-15 octobre 2021

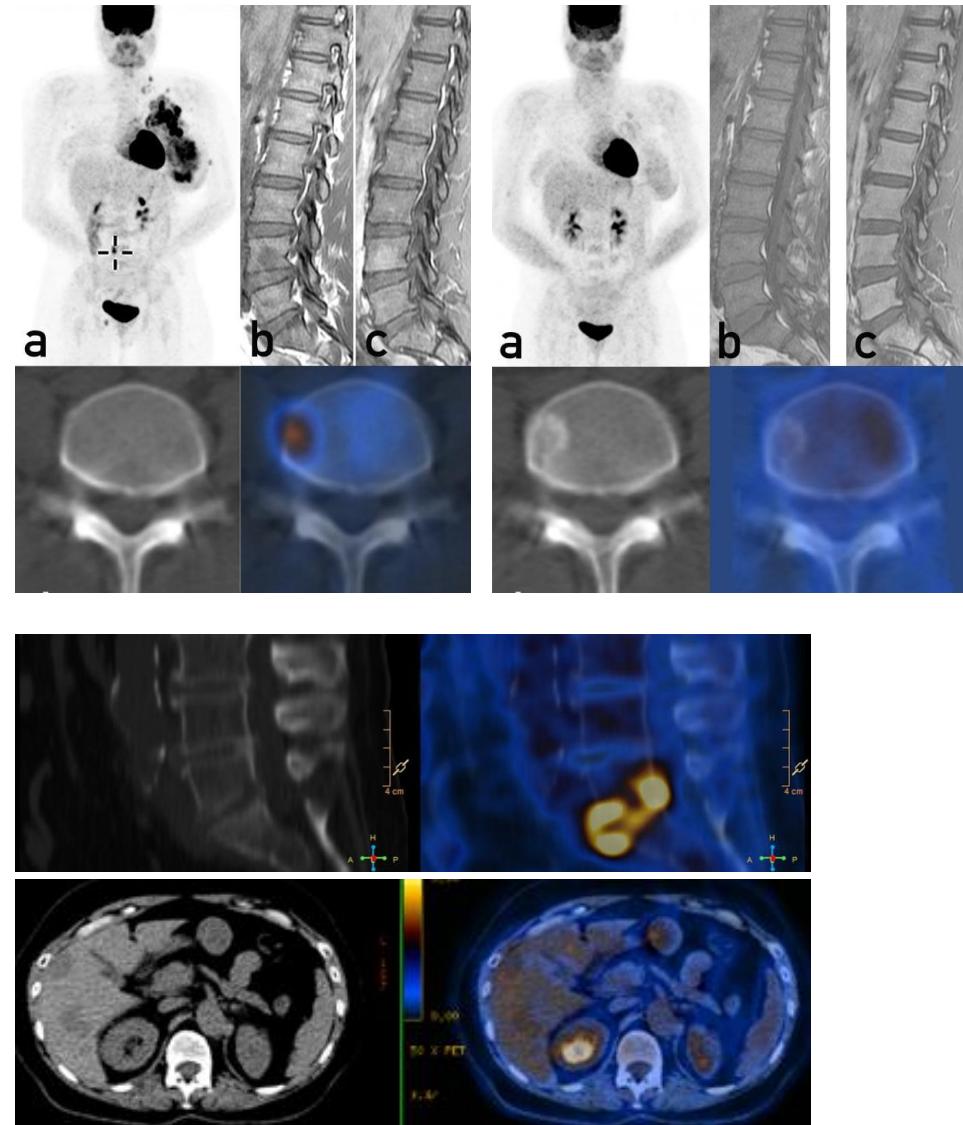
Pourquoi?

- Fluorodeoxyglucose: traceur historique.
 - Marqueur du métabolisme tumoral
 - Marqueur d'agressivité tumorale
 - Bilan initial, évaluation thérapeutique, récidive dans de multiples cancers solides et hématologiques
 - Modifications métaboliques plus précoces que les modifications scanographiques
 - Manque de spécificité (inflammation, infection)
 - Toutes les tumeurs ne sont pas avides de FDG
 - Intérêt de radiotraceurs complémentaires évaluant d'autres facteurs prédictifs et pronostiques de la réponse au traitement

Bilan initial



Bilan en cours de traitement



Traceurs de l'hypoxie FMISO/FAZA

Prolifération incontrôlée des cellules tumorales induite par un oncogène

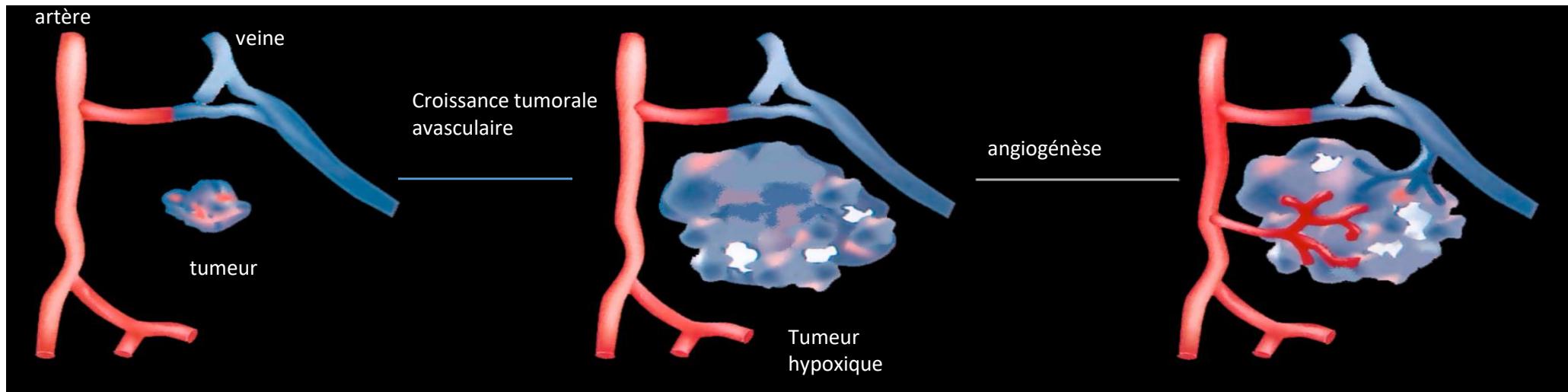
Développement plus rapide de la tumeur que de l'apport sanguin provoquant une privation d'oxygène, forçant les cellules tumorales à s'adapter

Stimulation de la production de facteurs angiogéniques déclenchant la vascularisation de la tumeur mais architecture vasculaire chaotique

Comportement plus agressif et propagation des cellules cancéreuses pour survivre à des conditions environnementales défavorables

Rôle du facteur HIF-1 (Hypoxia Inducible Factor): protéine agissant comme un facteur de transcription dans les tissus et régulés par l'absence de dioxygène, Diminution du dioxygène intra-tumoral

Hypoxie



Hypoxie

= facteur de radiorésistance

Nombreuses études montrant une corrélation entre hypoxie et contrôle tumoral

Hypoxie en TEP= mauvais pronostic

18-FDG TEP= distribution hétérogène avec hypométabolisme des zones hypoxiques.

Intérêts des traceurs de l'hypoxie: facteur pronostique

concept de « boost » des zones hypoxique

Etudes dans le monde: 25 inscrites actuellement sur clinicaltrials.gov

Etude pilote TEP/IRM FAZA avant et après une chimiothérapie à base de platine pour les patients avec cancer gastro-oesophagien métastatique. Canada en cours.

Etude pilote phase II, monocentrique sur l'hypoxie du cancer de la langue, avec imagerie FAZA-PET et IHC ciblée au chlorydrate de pimonidazole sur des pièces opératoires. Hypoxie observée sur le TEP FAZA appariée à l'hypoxie visualisée par IHC, Objectif: utiliser le FAZA pour planifier la radiothérapie. Canada en cours.

Plusieurs études sur le rôle pronostic potentiel du TEP FAZA: sarcome, gliome, cancer rectal, prostatique, cervical utérin...

Objectifs: repérer les tumeurs potentiellement hypoxiques chimio ou radiorésistantes. Réalisation de boost de radiothérapie planifié sur l'imagerie de l'hypoxie

Pas encore de retour sur l'impact du boost guidé par la TEP sur récidive et survie dans les cancers ORL et bronchiques...

Probable indication des traceurs de l'hypoxie avec impact sur la prise en charge et amélioration attendue du contrôle tumoral

PHRC Institut Curie PROTONCHORDE 01

Objectif principal:

Amélioration du contrôle local avec une irradiation par faisceau de protons, optimisée sur le composant hypoxique du chordome, tel que déterminé par TEP/ TDM [18F] FAZA.

Tumeur maligne rare se développant à partir des reliquats embryonnaires de la notochorde du squelette axial,

2 à 4% des tumeurs osseuses primaires,

1 cas par 2 millions de personnes

ratio homme/femme 2 pour 1

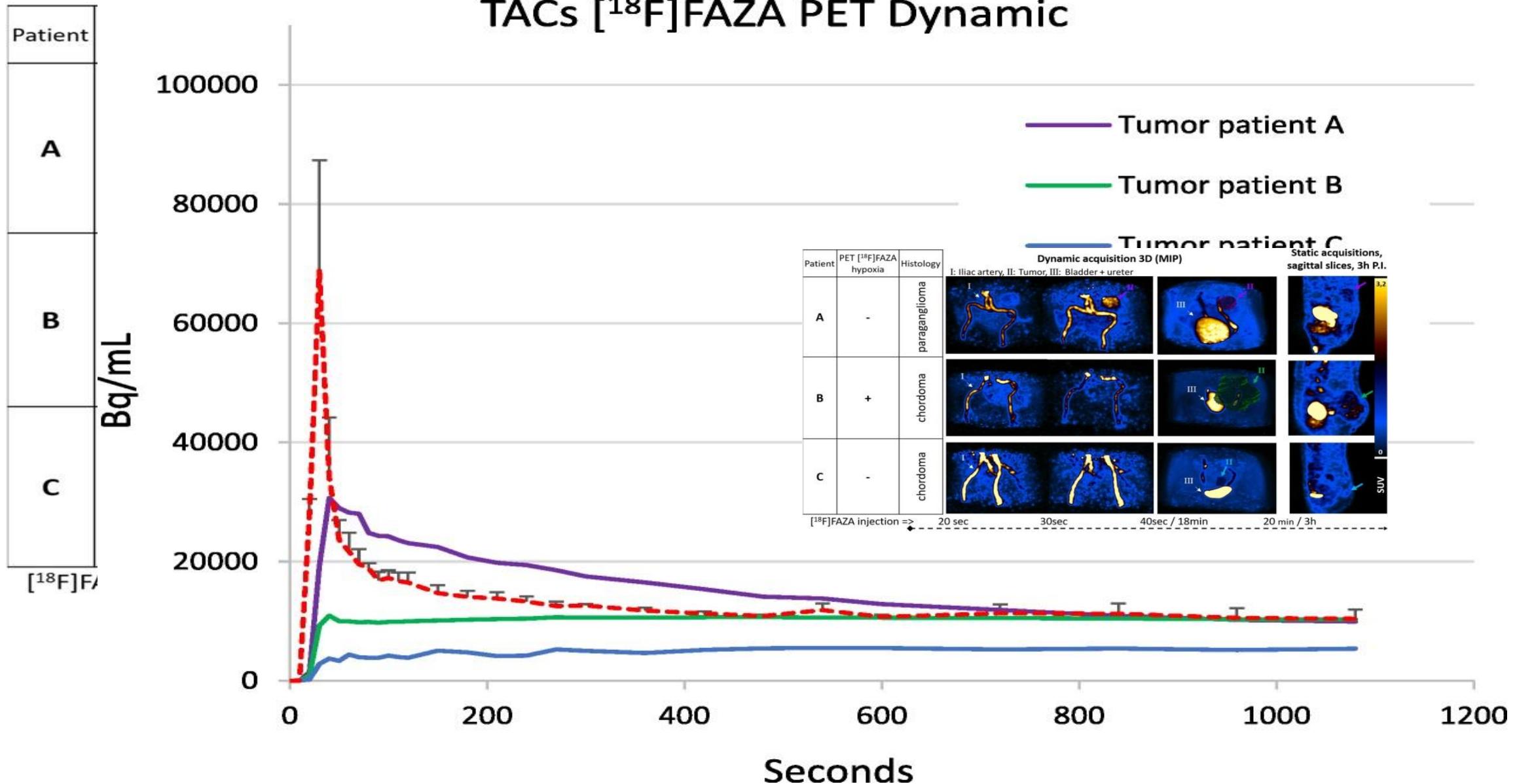
Survie médiane 6 ans

Traitement standard des chordomes de la base du crâne et du rachis: chirurgie radicale et fonctionnelle associée à la radiothérapie

Tumeur très hypoxique,

Taux de contrôle local d'environ 70% et 50 % à 5 ans et 10 ans

TACs [¹⁸F]FAZA PET Dynamic



Ga68-FAPI TEP

- * Hétérogénéité tumorale intersites au sein d'un même patient documentée dans de nombreux types de cancer
- * Discordance entre la tumeur primaire et les sites métastatiques, mais également entre sites métastatiques
- * Echantillonnage par biopsie de plusieurs régions non réalisable à grande échelle
- * Biopsies liquides non invasives prometteuses mais aucune information liée au site.
- * Hétérogénéité tumorale généralement associée à un résultat clinique péjoratif: mauvaises réponses aux thérapies anticancéreuses, y compris aux agents ciblés
- * Mauvais pronostic ne reposant pas que sur les cellules cancéreuses mais aussi sur les composants du microenvironnement tumoral

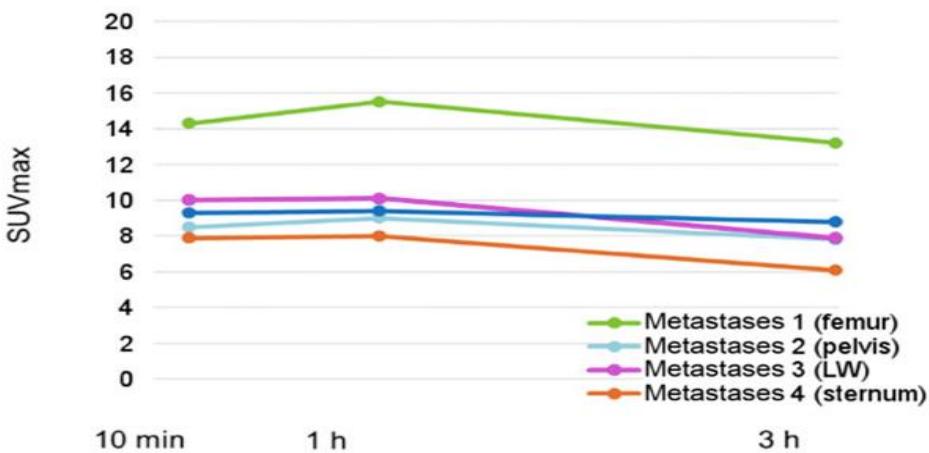
Ga68-FAPI TEP

- * Parmi les composants du microenvironnement tumoral, les fibroblastes associés au cancer (CAF) sont les composants les plus abondants,
- * Connus pour être impliqués dans la croissance, la migration et la progression des tumeurs
- * Dans le cancer du sein: mise en évidence en particulier des CAF FAP (Fibroblast activation protein) abondants notamment dans les TN
- * CAF FAP-positifs présents dans plus de 90 % des cancers épithéliaux.
- * Activité pro-métastatique et immunosuppressive
- * Divers inhibiteurs de la FAP couplés à des chélateurs, se liant spécifiquement à la FAP humaine et permettant une internalisation rapide et presque complète

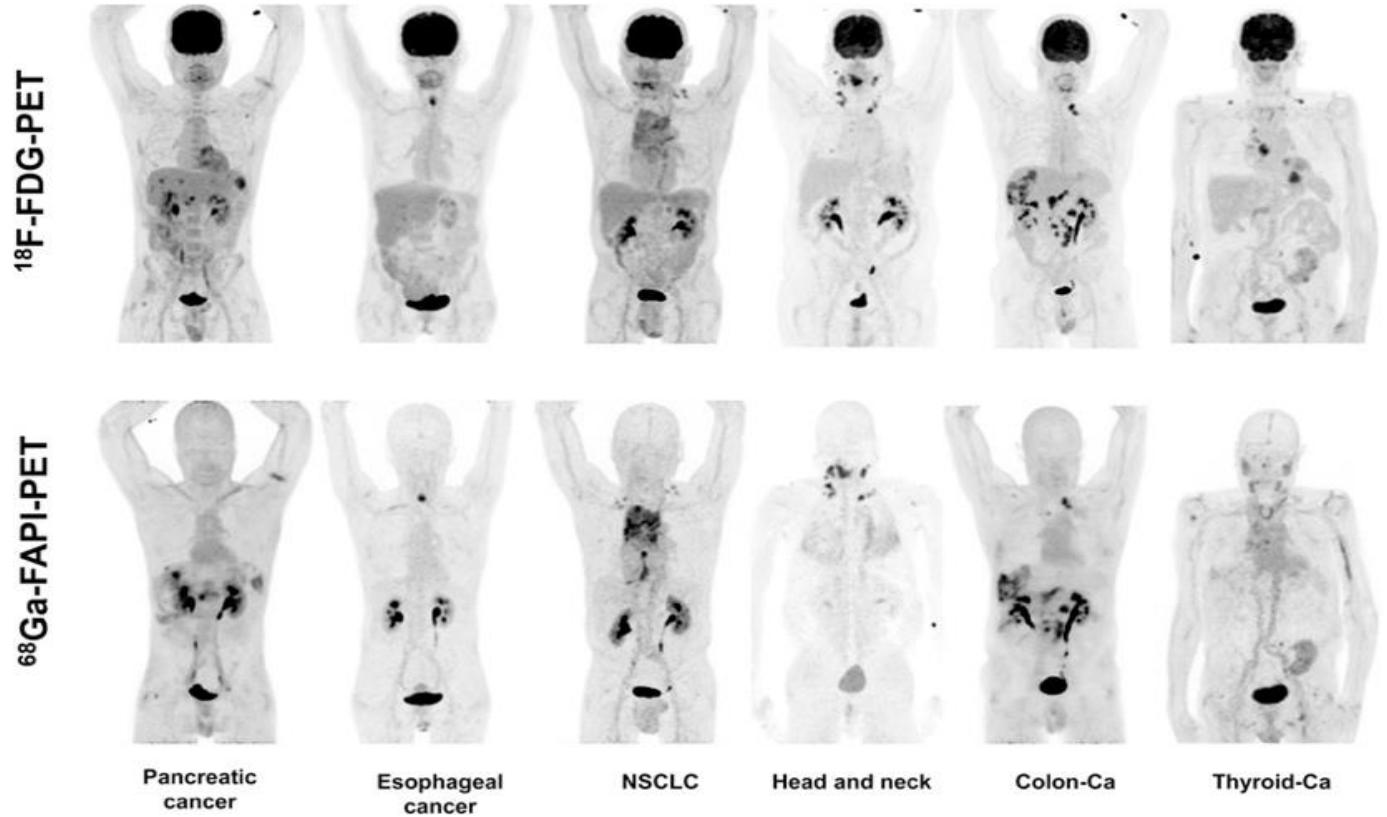
- * D'où l'imagerie quantitative à haut contraste de l'expression de la FAP obtenue par la TEP/TDM à base de 68Ga-FAPI

Ga68 FAPI TEP

Acquisition possible dès 10 min après l'injection



Rétention longue dans la tumeur

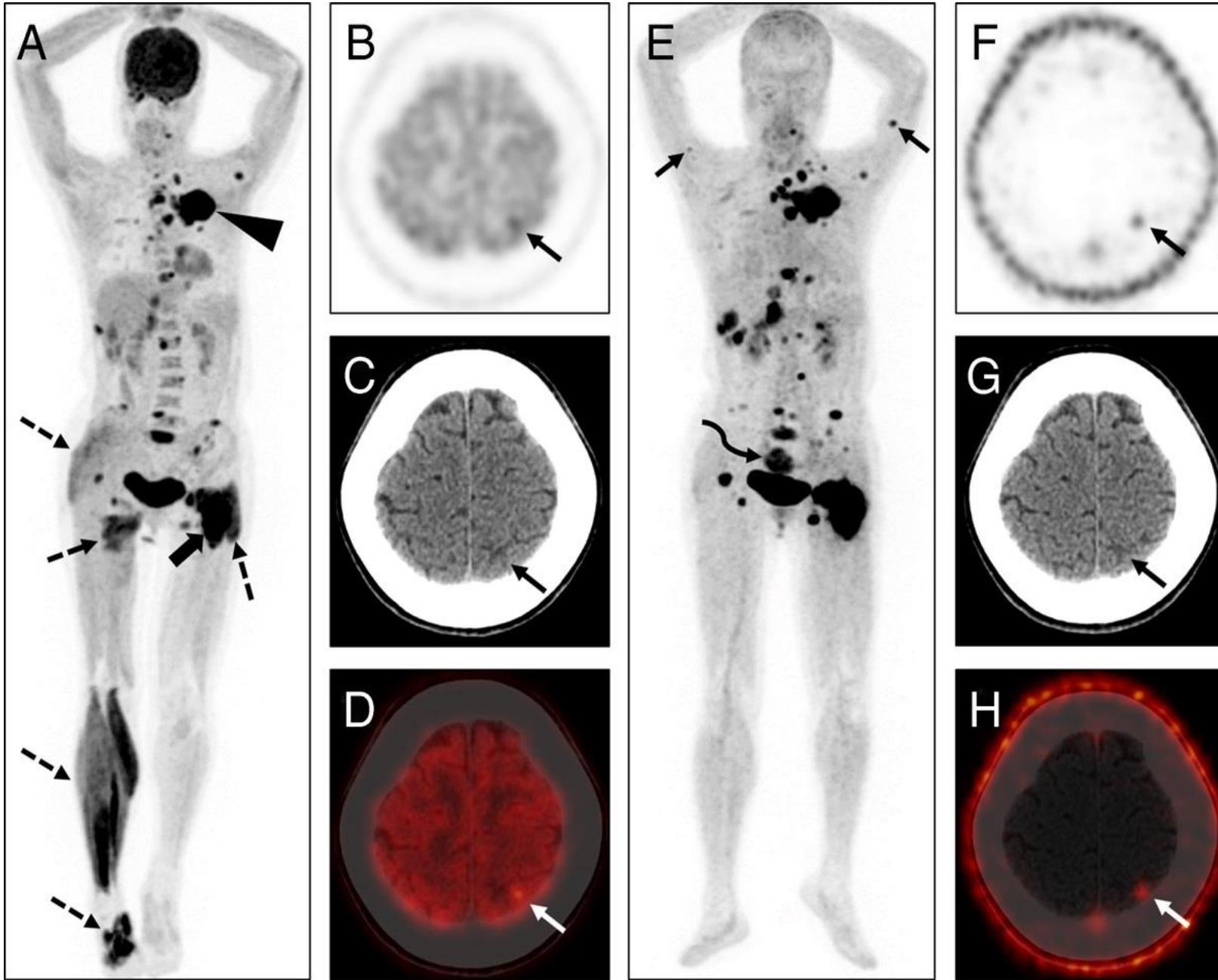


Moins de captation physiologique que le FDG, notamment foie et cerveau

^{68}Ga -FAPI TEP

^{68}Ga -FAPI TEP montre une plus haute sensibilité (**>25%**) dans la détection de métastases par rapport à la TEP ^{18}F -FDG (rapporté dans plusieurs cancers)

^{68}Ga -FAPI détecterait mieux les métastases cérébrales (représenteraient 15% des TNBC localement avancés and jusqu'45 % des TNBC méta) manquées par le ^{18}F -FDG PET/CT



Increased FAPI Uptake in Brain Metastasis From Lung Cancer on ^{68}Ga -FAPI PET/CT

Fu, Wenhui MD; Liu, Lin MD; Liu, Huipan MD; Zhou, Zhijun PhD; Chen, Yue MD.
Clin Nucl med janvier 2021

Avantages potentiels du TEP FAPI

- Cible pan-tumorale
- Plus approprié que le FDG pour les lésions situées dans des tissus hautement glycolytiques.
- Stroma de soutien pouvant être plus grand que les petites tumeurs, donc TEP-FAPI potentiellement plus sensible que la TEP-FDG pour les petites lésions.
- Aucun jeûne requis
- Prédiction
 - de la réponse à l'immunothérapie?
 - de la propagation métastatique?
 - de la réponse à un traitement ciblant la FAP?
- Approche théranostique (couplage avec FAPI marqué à Y90 ou Lu177).

FES: [18F]-fluoro-17 β -oestradiol

Surexpression des récepteurs aux oestrogènes dans environ 70% des cancers du sein, visualisés sur la TEP FES.

Comparativement à la biopsie, **Se 84% et Sp 98%**

Intérêt: quantification de l'expression des RO dans toutes les métastases, alors que biopsie de toutes les lésions impossible en routine

+/-45% de discordance entre les différentes métastases (ie, métastases ^{18}F -FES-positives et ^{18}F -FES-négatives).

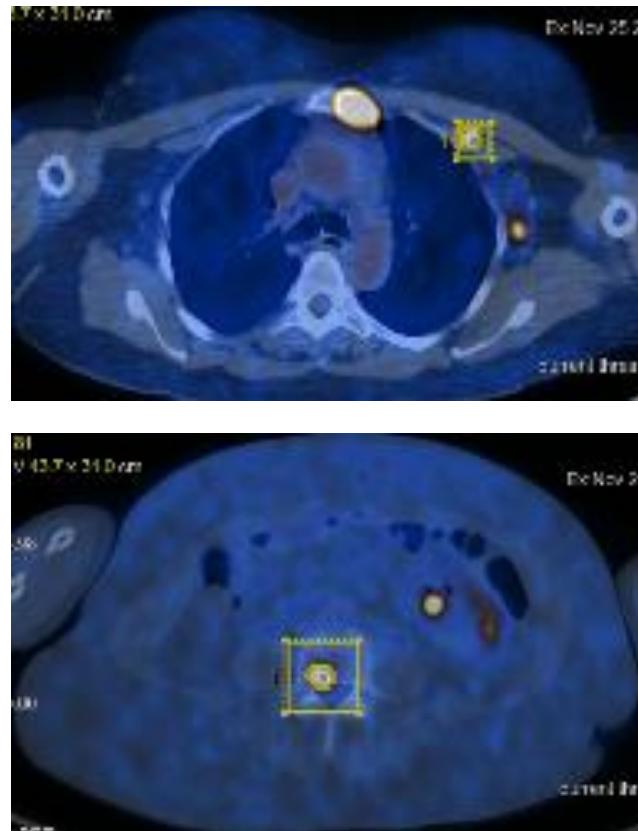
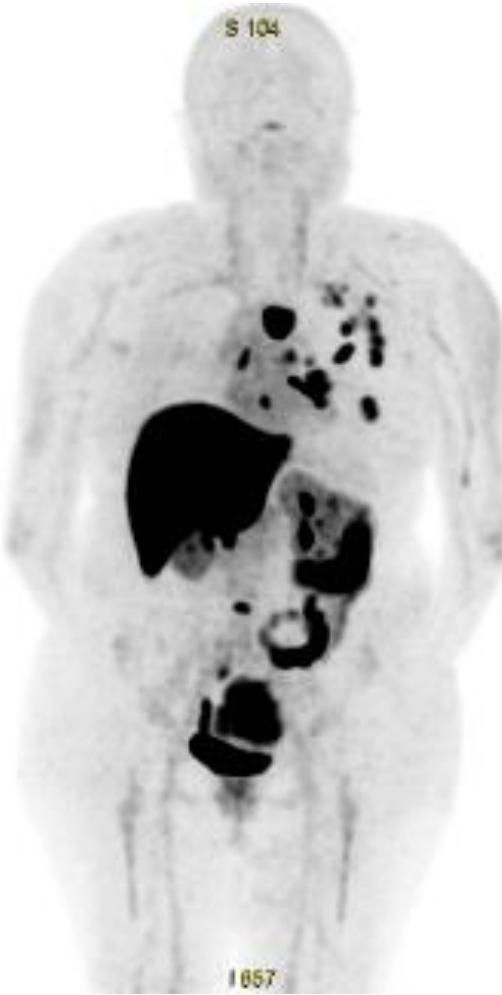
But: prédire l'échec de l'hormonothérapie chez les patients avec une tumeur primitive RO+

TEP FES pourrait montrer le changement de statut RO+ après une hormonothérapie initiale.

Nécessité d'études également tenant des thérapies concomitantes.



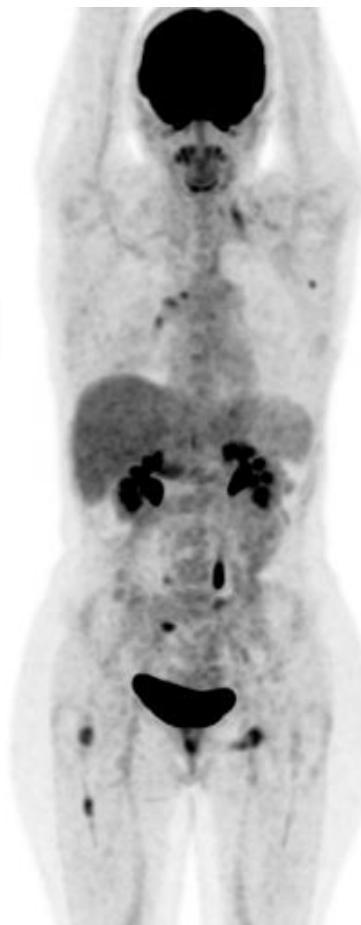
FES: [18F]-fluoro-17 β -oestradiol



TEP FES +



TEP FES - /FDG +



FES: [18F]-fluoro-17 β -oestradiol

- AMM 2020 Avis de l'HAS
- Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients ayant un cancer du sein initialement RE+, métastatique, en rechute précoce après un traitement par hormonothérapie, lorsque la biopsie est jugée impossible et qu'il existe une ligne d'hormonothérapie envisageable.
- Avis défavorable au remboursement dans les autres situations de l'AMM.

Perspectives

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2018) 45:2300–2306
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-4099-8>

ORIGINAL ARTICLE

⁸⁹Zr-trastuzumab
patients, when H



HHS Public Access

Author manuscript

Mol Imaging Biol. Author manuscript; available in PMC 2017 December 01.

Published in final edited form as:

Mol Imaging Biol. 2017 December ; 19(6): 903–914. doi:10.1007/s11307-017-1060-3.

Frederike Bensch¹ · A. H. I.
E. G. E. de Vries¹ · C. P. Sd

**Development of a novel immunoPET tracer to image human PD-1
checkpoint expression on tumor infiltrating lymphocytes in a
humanized mouse model**

Arutselvan Natarajan[†], Aaron T Mayer^{†,‡}, Robert E Reeves[†], Claude M Nagamine[§], and
Sanjiv S. Gambhir^{†,‡,§,*}

Conclusion

Complémentarité des traceurs TEP afin d'améliorer la prise en charge des patients.

Nouveaux traceurs prédictifs de la réponse à l'immunothérapie, de la propagation métastatique, de la résistance aux traitements.

Interaction importante entre la médecine nucléaire et la radiothérapie afin d'optimiser les plans de traitement

Approche théranostique?