

# Nouveaux traceurs TEP en infection/inflammation



PARISSE Sandrine  
Service de médecine nucléaire  
CHU de St-Etienne  
Avril 2015

# Sommaire

- Introduction
- Traceurs actuellement utilisés
- Rationnel des nouveaux traceurs
- Nouveaux traceurs
  1. FDG-WBC
  2. Ga-peptides
  3.  $^{89}\text{Zr}$
- Conclusion

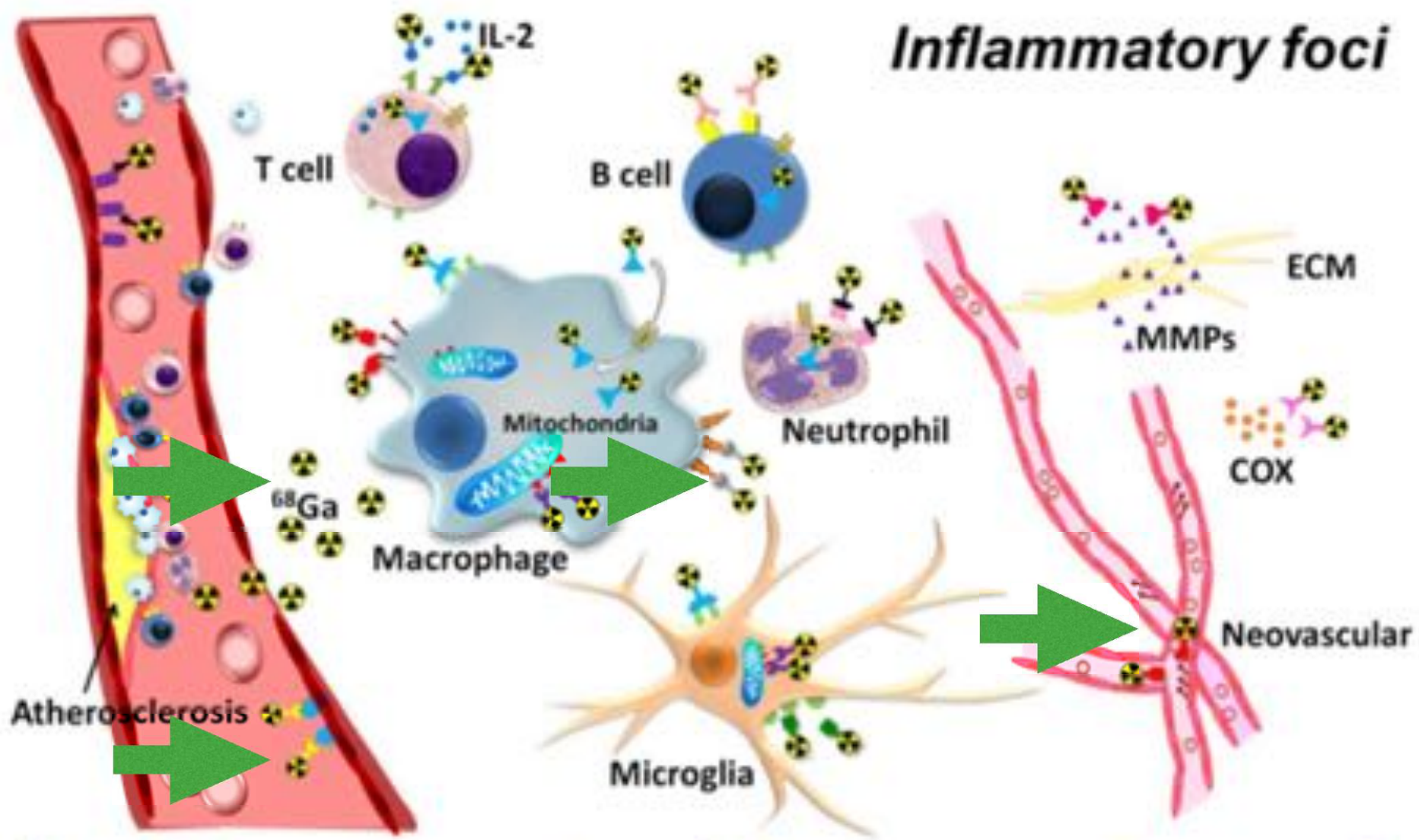
# Traceurs actuellement utilisés...

- HDP-99m-Tc
- Leucocytes marqués in vitro (HMPAO-99mTc ou oxinate  $^{111}\text{In}$ )
- Leucocytes marqués in vivo (Sulesomab (Leukoscan®) et Besilesomab (Scintimun®))
- $^{18}\text{F}$ -FDG
- $^{67}\text{Ga}$  /  $^{68}\text{Ga}$  ?

# Rationnel des nouveaux traceurs

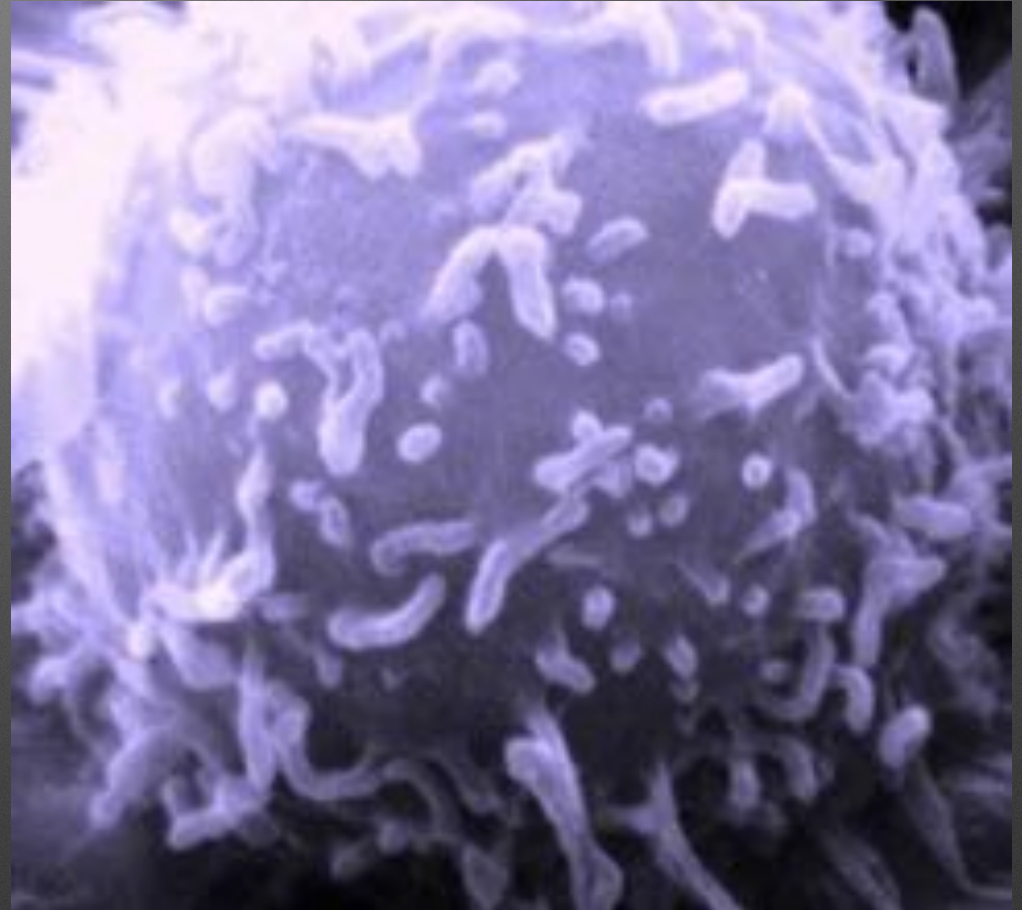
- Leucocytes marqués et infection aigüe
- Résolution spatiale de la SPECT vs TEP
- Spécificité

# Inflammatory foci



- |                       |                            |       |                                   |                            |                              |
|-----------------------|----------------------------|-------|-----------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| GLUT                  | $^{18}\text{F}$ -FDG       | FPR   | $^{64}\text{Cu}$ -PEG-cFLFLFK     | VCAM-1                     | $^{18}\text{F}$ -4V          |
| TSPO                  | $^{18}\text{F}$ -DPA-714   | CD20  | $^{124}\text{I}$ -rituximab       | VAP-1                      | $^{68}\text{Ga}$ -DOTAVAP-P1 |
| SSTR                  | $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC | IL-2R | $^{18}\text{F}$ -FB-IL-2          | $\alpha_v\beta_3$          | $^{18}\text{F}$ -RGD         |
| $\text{CB}_2\text{R}$ | $^{11}\text{C}$ -GW405833  | TNFR  | $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-etanercept | $^{11}\text{C}$ -celecoxib | $^{18}\text{F}$ -CGS27023A   |

# 1. FDG-WBC



# Imaging Infection with $^{18}\text{F}$ -FDG–Labeled Leukocyte PET/CT: Initial Experience in 21 Patients

Nicolas Dumarey, MD<sup>1</sup>; Dominique Egrise, PhD<sup>1</sup>; Didier Blocklet, MD<sup>1</sup>; Bernard Stallenberg, MD<sup>2</sup>; Myriam Rimmelink, MD, PhD<sup>3</sup>; Véronique del Marmol, MD, PhD<sup>4</sup>; Gaëtan Van Simaey, PhD<sup>1</sup>; Frédérique Jacobs, MD<sup>5</sup>; and Serge Goldman, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine and PET/Biomedical Cyclotron Unit, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; <sup>2</sup>Department of Medical Imaging, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; <sup>3</sup>Department of Pathology, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; <sup>4</sup>Department of Dermatology, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; and <sup>5</sup>Department of Infectious Diseases, CUB-Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol. 47 • No. 4 • April 2006



# Première étude de faisabilité (2006)

- Etude sur 21 patients
- Comparaison avec le résultat définitif bactériologique si prélèvement possible ou imagerie bien équivoque
- Divers sites possiblement infectés
- Critères d'inclusion : suspicion d'infection
- Critères d'exclusion : Ttmt ATB efficace > 7j et absence d'hyperleucocytose



# Protocole ...

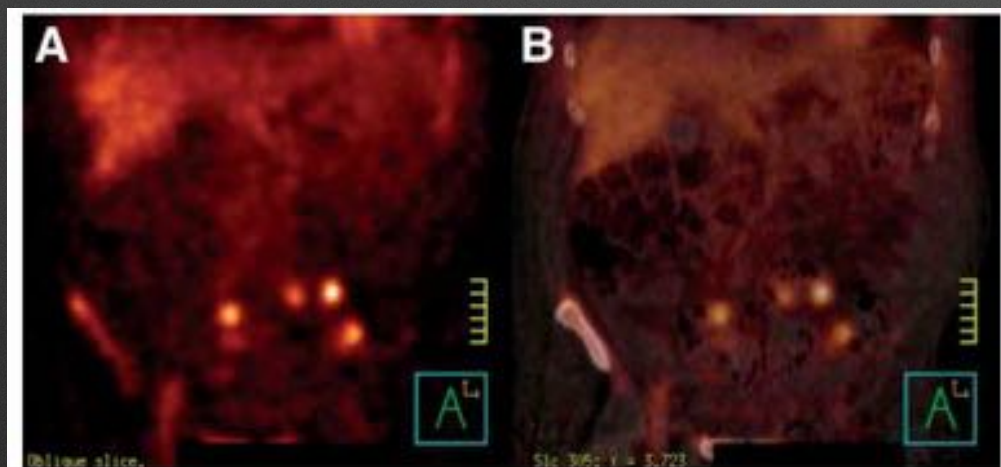
- Prélèvement de 80 mL de sang veineux sur tube hépariné
- Récupération des leucocytes (séparation chimique et centrifugation)
- Marquage avec 740 MBq de  $^{18}\text{F}$ -FDG (incubateur) : 80 % d'efficacité, 90 % de stabilité à 180-255 min
- Acquisition 3h après injection

Patient no.	Lesion site	Visual score	Final diagnosis	Diagnostic method
1	1. Colon diverticula	2-3	1. Diverticulitis	CT
	2. L knee joint	3	2. Septic arthritis	Culture (1)
2	R lung	1	Pneumonia	Bronchoalveolar liquid culture (2)
3	Pelvic bone	0	No OM	MRI
4	1. Deep foot ulcer	3	1. Infected ulcer	Swab culture (3)
	2. Underlying bone	0	2. No underlying OM	Radiography at 3-mo FU
5	R and L lung	3	Opportunistic pneumonia	CT, transthoracic aspiration and sputum cultures (4)
6	1. Pancreatic pseudocysts	3	Infected pancreatic pseudocysts	Culture (5)
	2. Sigmoid diverticulum	3	Sigmoid diverticulitis	CT
7	Aortic valve	2	Endocarditis	Clinical criteria, with positive blood cultures (6)
8	Soft tissues R thigh	1	Myositis, no infection	Muscle biopsy histology
9	Skull bone at craniotomy site	0	No OM	Clinical evolution, 5-mo FU
10	1. Olecranon bursa	3	1. Olecranon bursitis with erysipelas	Clinical + US
	2. Underlying joint	0	2. No septic arthritis	Clinical + US, 2-mo FU
11	Pancreatic pseudocysts	3	Infected pancreatic pseudocysts	Culture (7)
12	1. Ulcer L foot stump	2	1. Infected ulcer	Deep wound swab culture (8)
	2. Underlying bone	0	2. No OM	MRI
	3. R maxillary sinus	3	3. R maxillary sinusitis	CT
	4. R ethmoidal sinus	3	4. R ethmoidal sinusitis	CT
13	1. Olecranon bursa	2	1. Olecranon bursitis	Culture (9)
	2. Underlying bone	0	2. No OM	Radiography, CT, 6-mo FU
14	1. Mesentery	3	1 & 2. Giant cell arteritis	Clinical, 6-mo FU
	2. Effusion L pleura	3		
15	1. Large ulcer R forefoot	3	1 & 2. Infected ulcer with OM of 5 foot bones	Deep wound swab culture + resected forefoot histology (10)
	2. Underlying bones	2-3		
16	Pancreatic pseudocyst	0	Acute pancreatitis, no secondary infection	CT, 2-mo FU
17	Bronchiectasis L lung	3	Infected bronchiectasis	Bronchoalveolar liquid culture (11) and cytology
18	1. R knee joint	1	1 & 2. Whipple's disease	Anterior eye chamber liquid and blood PCR
	2. Mesenteric lymph node	0		
19	1. Peritoneum	1	1 & 2. Diverticulitis with peritonitis	Resected sigmoid histology and ascites culture (12)
	2. Sigmoid diverticulum	0		
	3. L hip joint	0	3. Coxarthrosis	MRI
20	L femoral head	0	Femoral head necrosis	Resected femoral head histology
21	1. Ulcers R foot	3	1 & 2. Infected ulcers with OM of 4 foot bones	Deep wound swab cultures (13) + resected forefoot histology
	2. Underlying bones R foot	3		
	3. Ulcers L foot	3	3 & 4. Infected ulcers with OM of 1 foot bone	Bone scan + leukocyte scan and deep wound swab cultures (13)
	4. Underlying bones L foot	3		

# Exemples ...

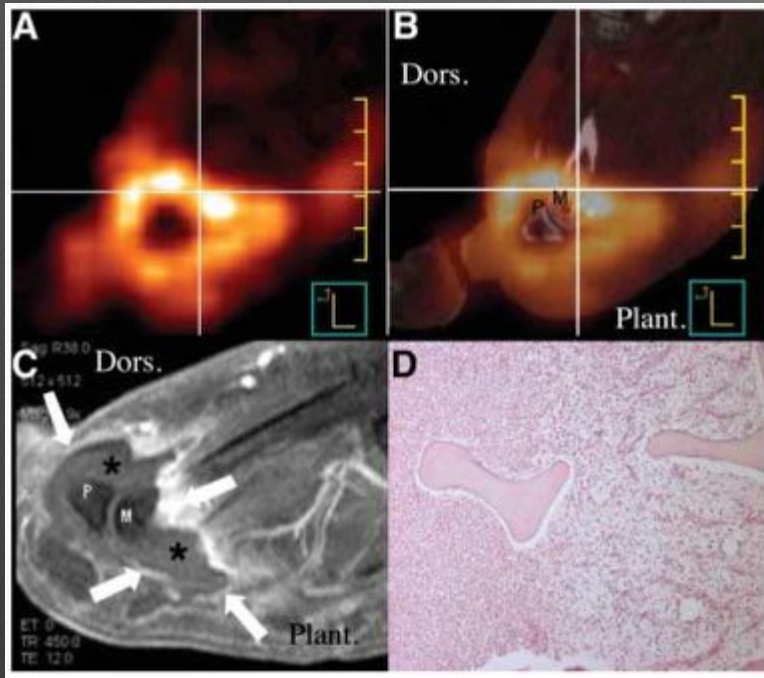


Infection  
plantaire  
sans ostéite

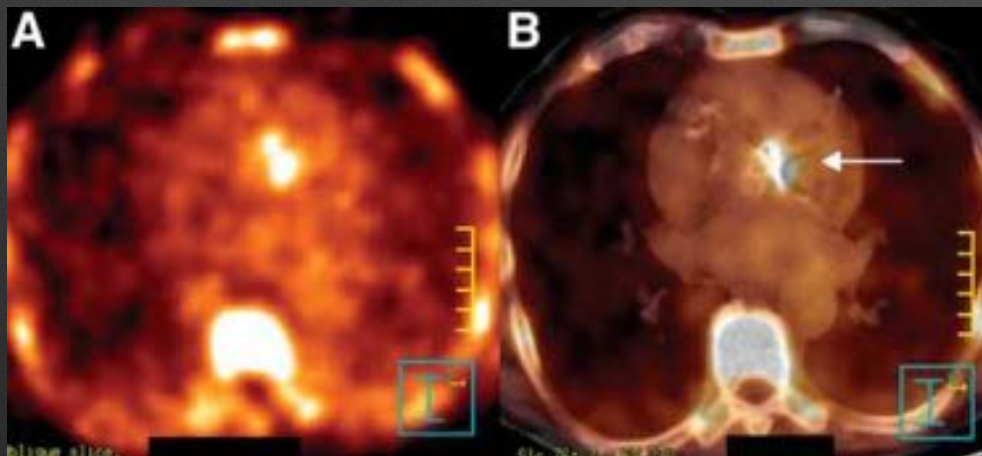


Diverticulite  
colique

# Exemples ...



Pied diabétique avec ostéite



Endocardite infectieuse  
aortique sur valve

# Résultats en chiffre

- Sensibilité : 91%
- Spécificité : 85%
- VPP : 95%
- VPN : 73%

## The different distribution patterns of FDG and FDG-labelled WBC in inflammatory and infectious lesions

Sabire Yılmaz · Meltem Ocak · Sertac Asa ·  
Anar Aliyev · Meftune Ozhan · Metin Halac ·  
Sait Sager · Levent Kabasakal · Kerim Sonmezoglu



# Autre exemple

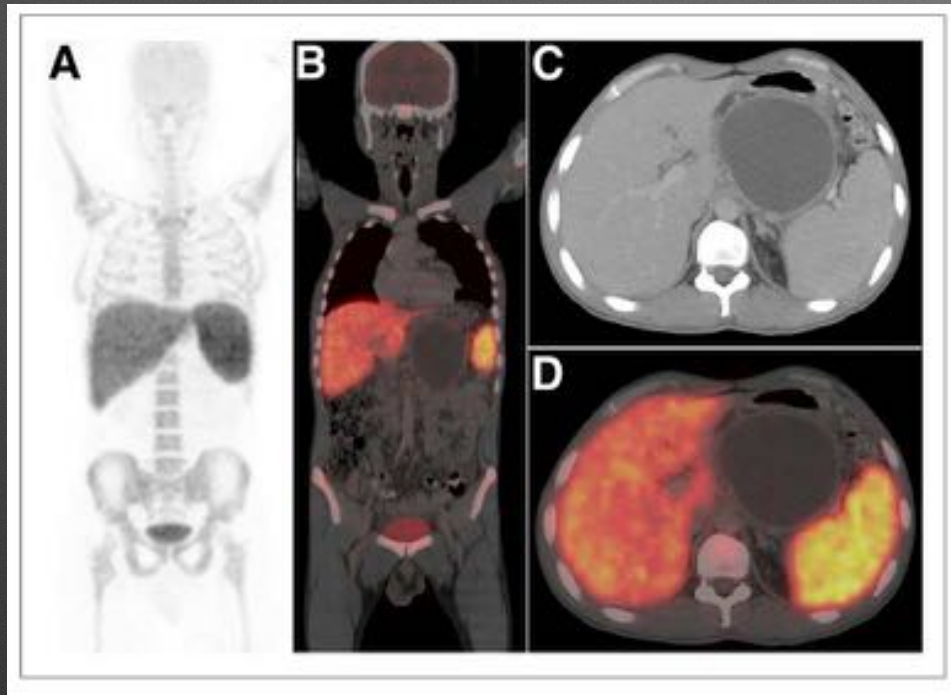
---

## **PET/CT with $^{18}\text{F}$ -FDG–Labeled Autologous Leukocytes for the Diagnosis of Infected Fluid Collections in Acute Pancreatitis**

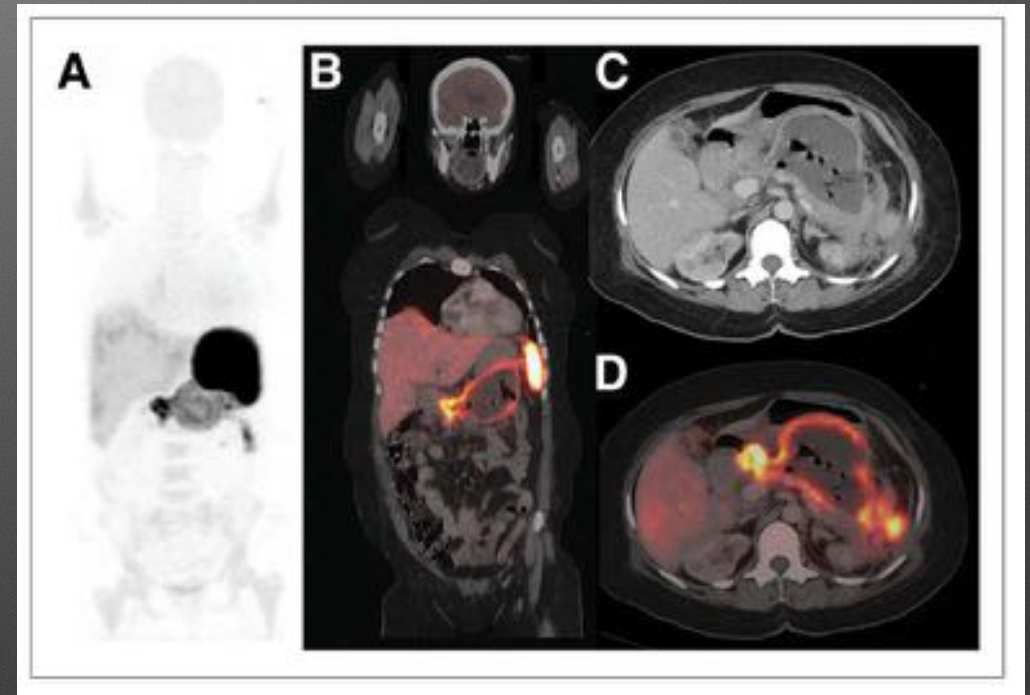
Anish Bhattacharya<sup>1</sup>, Rakesh Kochhar<sup>2</sup>, Sarika Sharma<sup>1</sup>, Pallab Ray<sup>3</sup>, Naveen Kalra<sup>4</sup>, Niranjana Khandelwal<sup>4</sup>, and Bhagwant R. Mittal<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India; <sup>3</sup>Department of Medical Microbiology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India; and <sup>4</sup>Department of Radiodiagnosis, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India*

# Autre exemple



Pseudokyste  
non septique



Pseudokyste  
septique



# A généraliser ?

---

Q J NUCL MED MOL IMAGING 2009;53:105-23

## **Labeled leukocyte imaging: current status and future directions**

---

C. J. PALESTRO <sup>1, 2</sup>, C. LOVE <sup>2</sup>, K. K. BHARGAVA <sup>1, 2</sup>

---

# Avantages/Inconvénients fdg-wbc

	AVANTAGES	INCONVENIENTS
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Résolution spatiale de la TEP</li><li>- Examen en un jour pour le patient</li><li>- Sensibilité fdg-wbc = sensibilité leucocytes marqués (environ 90%)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Rendement de marquage inférieur au rendement de marquage des leucocytes marqués en TEMP</li><li>- Stabilité du marquage moyenne</li><li>- Pas d'image possible à 24 h = spécificité moins bonne<ul style="list-style-type: none"><li>- Spécificité inférieure car pas de clichés possible à 24 h ?(85-&gt;91%)</li></ul></li></ul>

## 2. <sup>68</sup>Ga-peptides

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2012) 39 (Suppl 1):S68–S77

DOI 10.1007/s00259-011-1987-6

---

REVIEW ARTICLE

### **Gallium-labelled peptides for imaging of inflammation**

Anne Roivainen • Sirpa Jalakanen • Cristina Nanni

# VAP-1



- Exprimée sur l'endothélium en cas d'inflammation
- Permet l'adhésion des lymphocytes sur l'endothélium et participe à une cascade enzymatique aboutissant à la formation de radicaux libres
- Psoriasis, MICI, rhumatismes inflammatoires

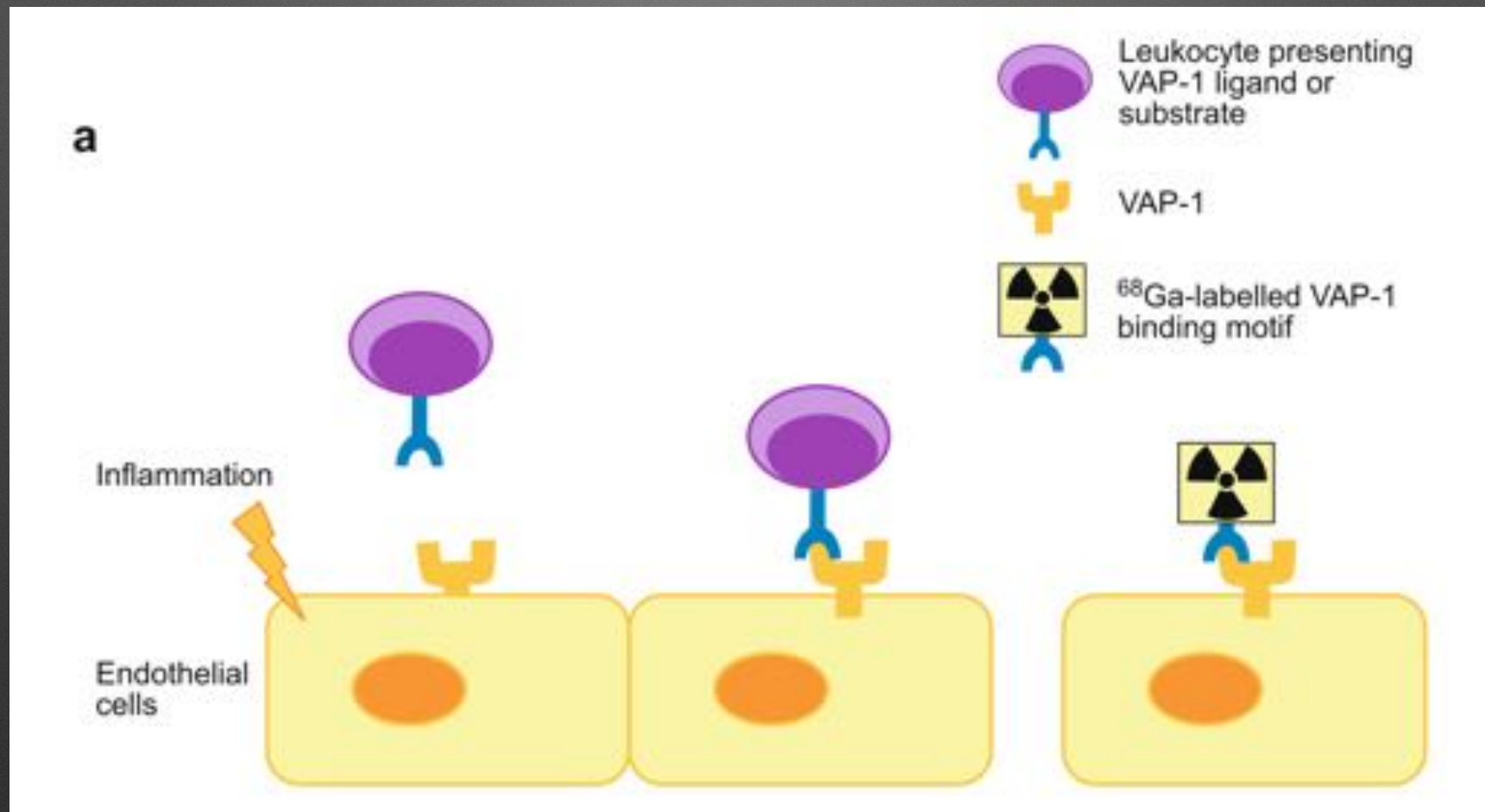
## Diapositive 20

---

- A1** VAP-1 en intra-cellulaire puis translocation sur la paroi endothéliale en cas d'inflammation  
Permet l'adhésion des lymphocytes sur l'endothélium et participe à une cascade enzymatique formant des radicaux libres.

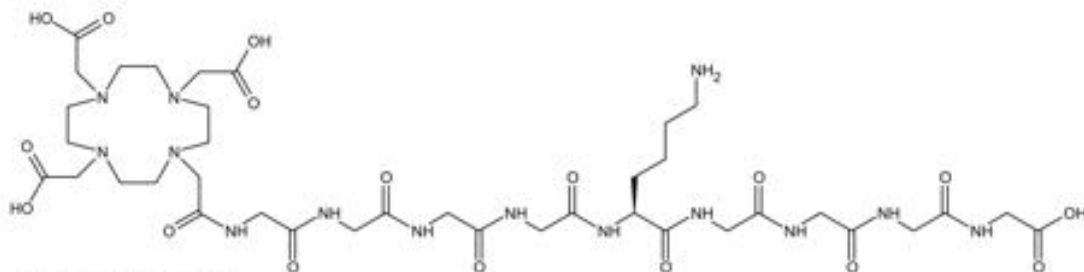
Auteur; 06/04/2015

# VAP-1

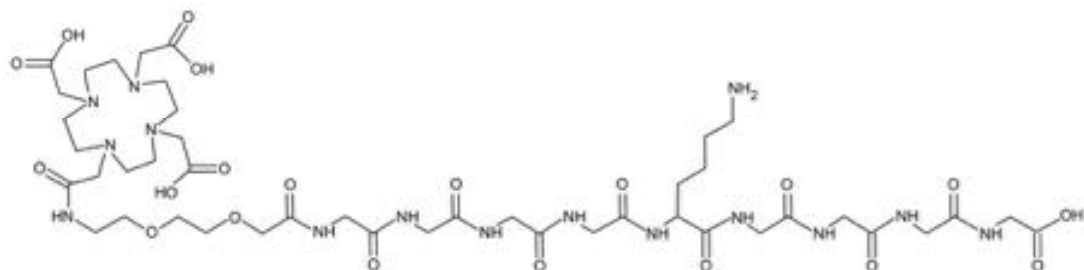


# VAP-1

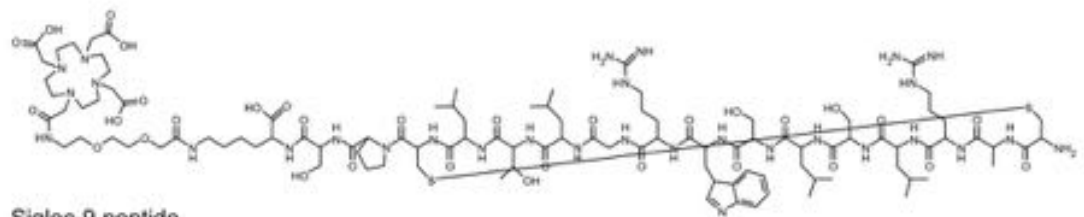
**b**



DOTAVAP-P1 peptide  
Amino acid sequence: GGGG**K**GGGG; Molecular formula:  $C_{38}H_{64}N_{14}O_{17}$ ;  
Molecular weight: 989.011 g/mol



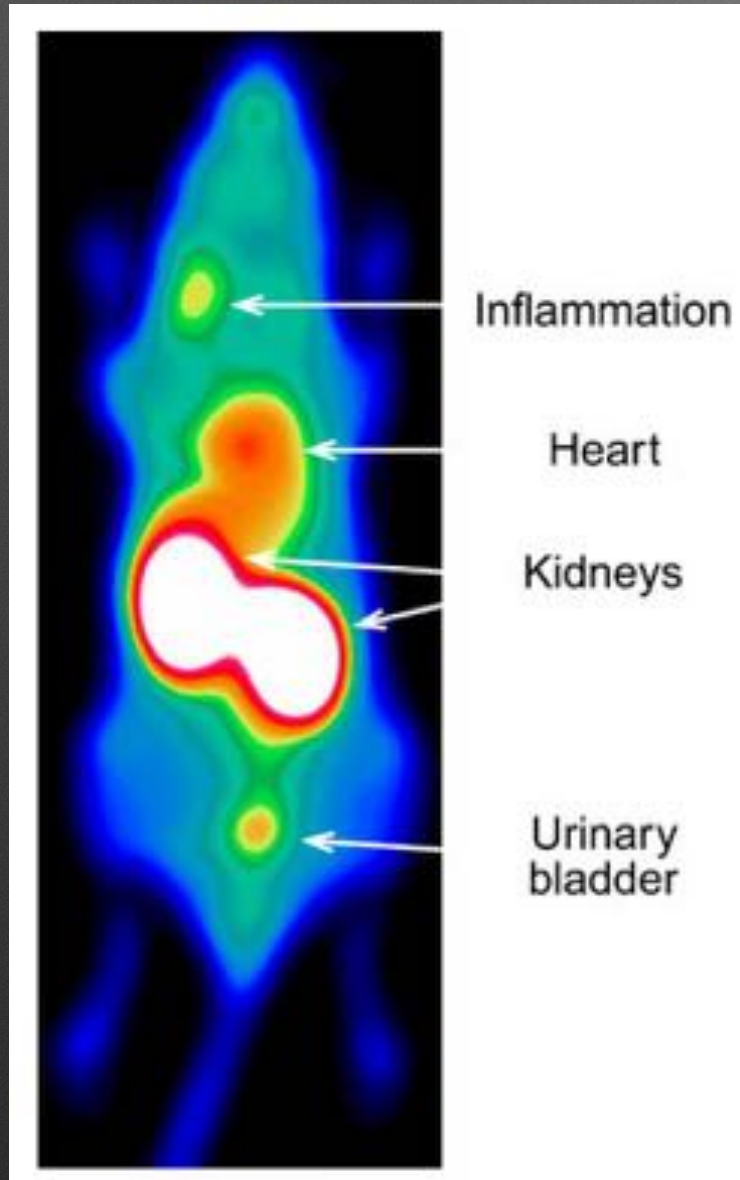
DOTAVAP-PEG-P1 peptide  
Amino acid sequence: GGGG**K**GGGG; Molecular formula:  $C_{44}H_{75}N_{15}O_{20}$ ;  
Molecular weight: 1133.5 g/mol



Siglec-9 peptide  
Amino acid sequence: CARLSLSWRGLTLC**P**SK; Molecular formula:  $C_{104}H_{174}N_{30}O_{32}S_2$ ;  
Molecular weight: 2420.2 g/mol

Ligand de VAP-1  
radio-marqué au  
68Ga

# VAP-1



Modèle de souris pathologie  
inflammatoire  
cutanée/musculaire

A2



## Diapositive 23

---

**A2** Vérification de la spécificité de fixation par saturation des récepteurs avant ajout de la molécule marquée

Fonctionne aussi dans les infections osseuses

Et aussi dans les pathologies cancéreuses, mais on pourrait discerner les trois a priori, comment ?

Auteur; 06/04/2015

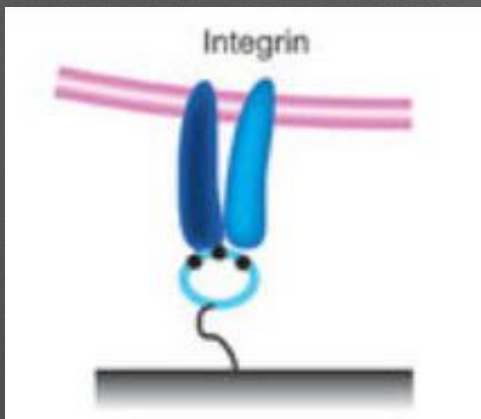
# Intégrine alpha5 beta3

- Intégrine exprimée en cas d'inflammation (néo-angiogénèse)
- Rôle entre autre dans l'apoptose cellulaire<sup>A3</sup>
- MICI, rhumatismes inflammatoires

## Diapositive 24

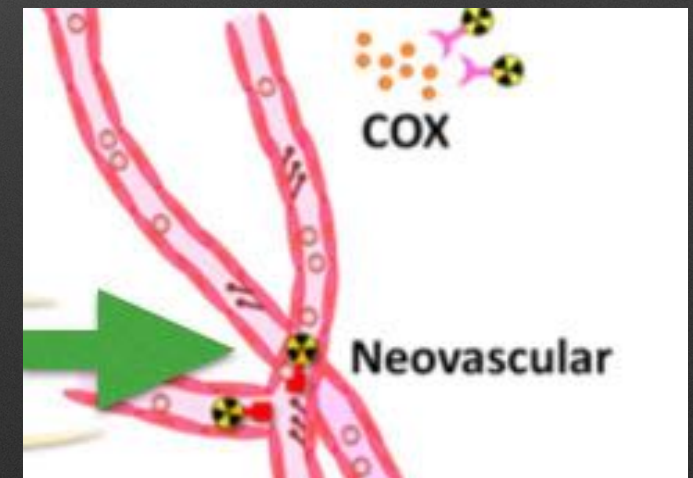
---

- A3** pathologie inflammatoire et cancéreuse  
protéine transmembranaire (reliant la matrice extra-cellulaire avec les protéines de la signalisation  
intra-cellulaire responsables entre autre de l'apoptose cellulaire  
Auteur; 06/04/2015



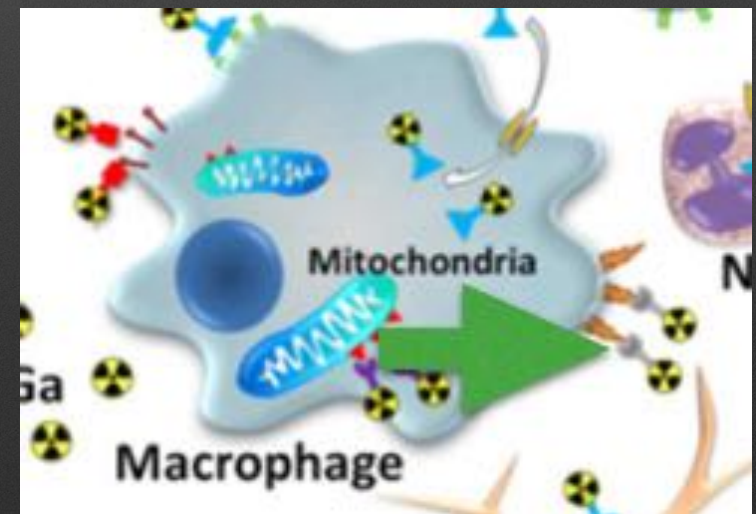
# Intégrine alpha5 beta3

- Se lie à la protéine RGD, simple à marquer
- Plusieurs molécules marquées : NODAGA-RGD (marquage à température ambiante mais affinité limitée) et Ga68-DOTA-RGD (meilleure affinité, temps pré-acquisition réduit)



# Récepteurs à la somatostatine des macrophages

- Surexpression des SSTR sur les macrophages activés dans les fibroses pulmonaires idiopathiques
- Marquage par  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC



# urs à la somatostatine des macro

- Corrélation entre les zones de fibrose idiopathique et les zones de fixation du traceur
- Pas de fixation en cas de pneumopathie interstitielle diffuse
- Intérêt dans l'évaluation du traitement

## Diapositive 27

---

**A4** IPF avec pronostic très péjoratif, intérêt de changer rapidement de thérapeutique  
Auteur; 06/04/2015

## 3. $^{89}\text{Zr}$

[Q J Nucl Med Mol Imaging](#). 2014 Dec 17. [Epub ahead of print]

**$^{89}\text{Zr}$ -immuno-PET for imaging of long ciculating drugs and disease targets: why, how and when to be applied?**

[van Dongen GA<sup>1</sup>](#), [Huisman MC](#), [Boellaard R](#), [Hendrikse N](#), [Windhorst A](#), [Visser G](#), [Molthoff CF](#), [Vugts DJ](#).



# Conclusion

- Inflammation = processus complexe et différent d'une pathologie à une autre
- Intérêt d'un marquage plus spécifique, adapté à chaque pathologie
- Autres traceurs en cours d'évaluation : IL marquées au  $^{18}\text{F}$ -FDG