

Traceurs Onco-Gyneco hors FDG

Charles Margail, interne 5^{ème} semestre

Plan

FES

HER2

FLT

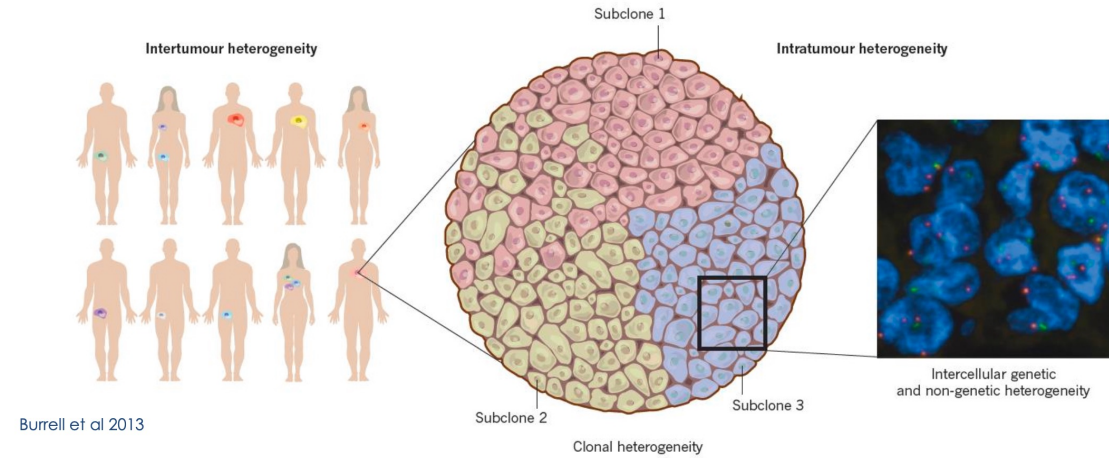
Anti-PARP

Hypoxie

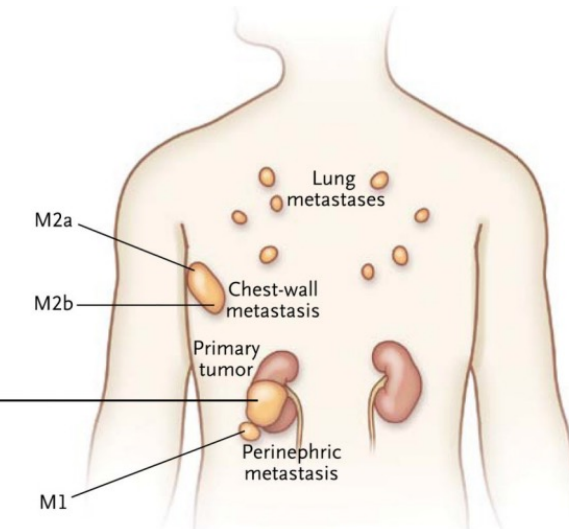
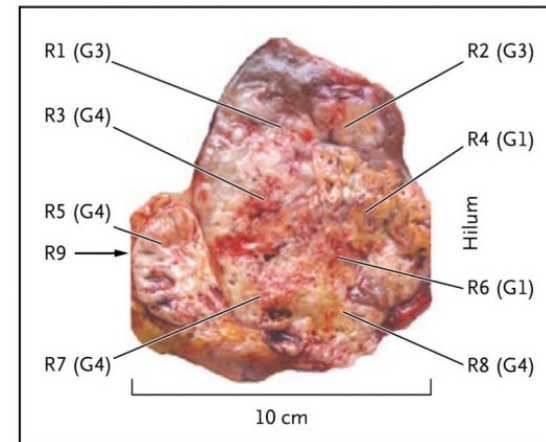
FAP1

Hétérogénéité Tumorale

- Modèle darwinien de l'oncogénèse
- 70% des mutations non retrouvés sur un site unique de biopsie
- Cancer du sein: Biopsie de récidence recommandée

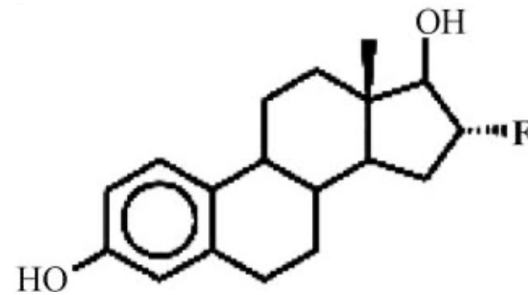


A Biopsy Sites

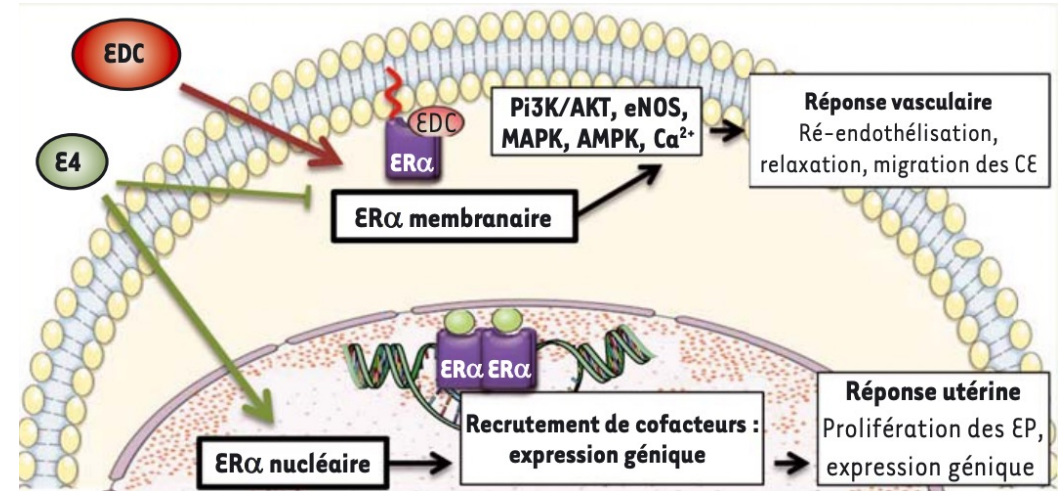


(Gerlinger et al. 2012)

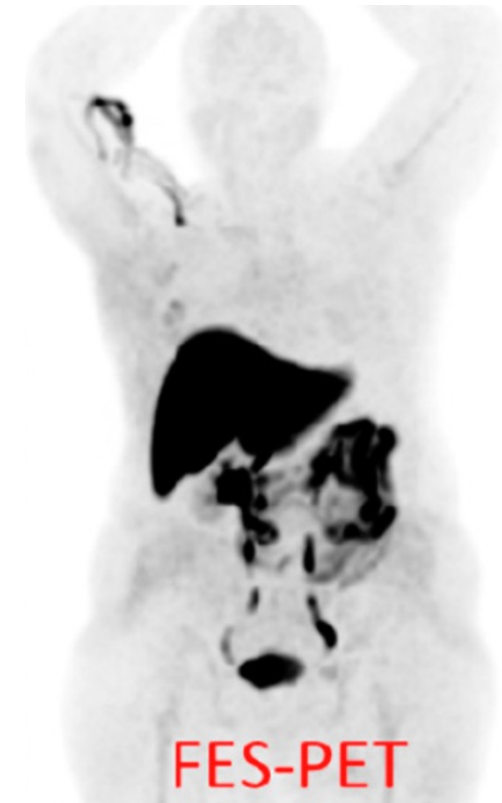
FES



- 16 α -18F-Fluoro-17 β -Estradiol
- Liaison sous unité alpha du R œstrogène
- **Biodistribution:** foie, digestif, rein et voies urinaires
- Biomarqueur **prédictif** +++



(Adlanmerini et al. 2015)



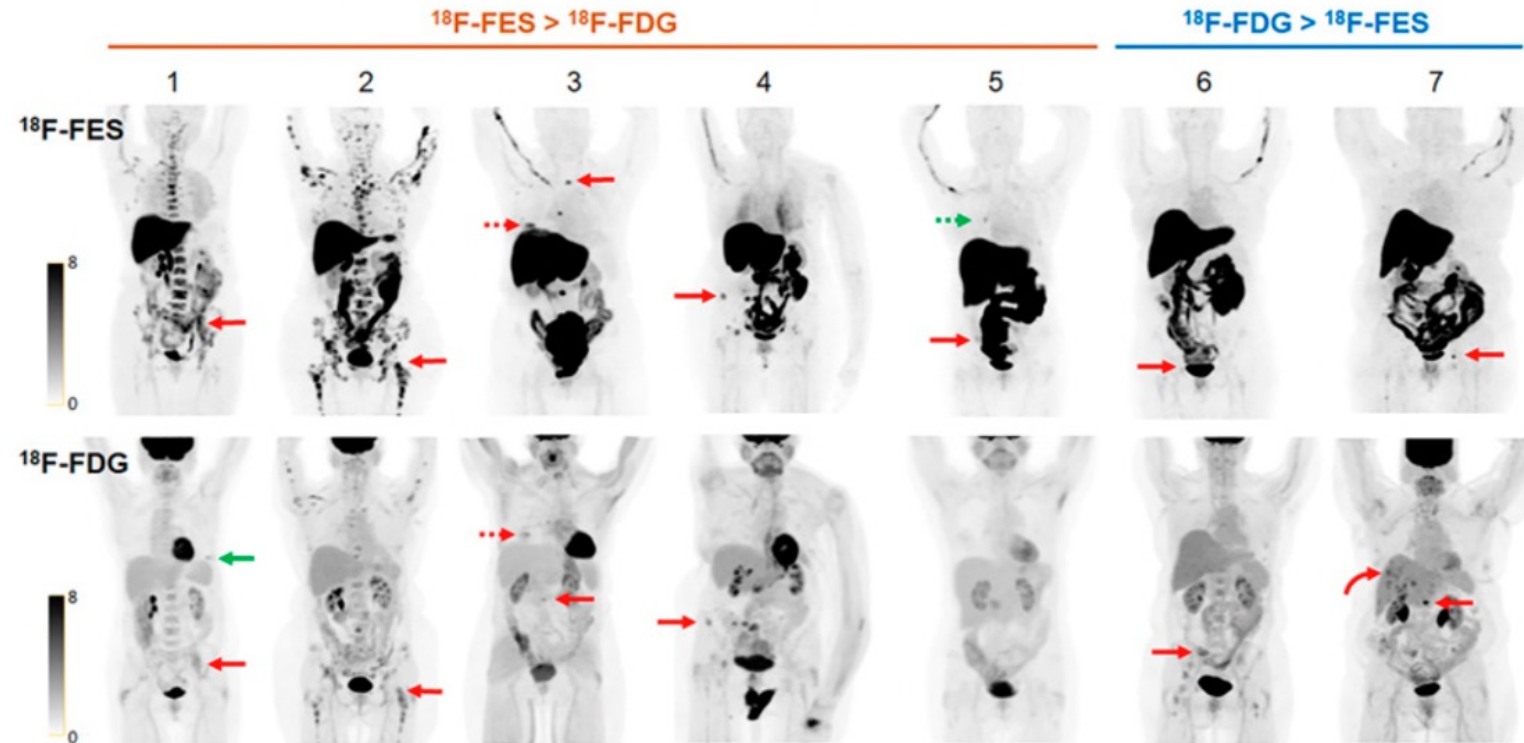
(Humbert et al. 2015)

FES - Applications

- **Cancer du sein:**

- Se > 80% et Sp > 90% (van Kruchten et al. 2013)
- Fixation diminuée par ttt:
 - +++ antioestrogène
 - + tamoxifène
 - > arrêt antioestrogène avant image
- FN: petite lésions de la paroi thoracique et petits ganglions

(Kurland et al. 2020)



(Ulaner et al. 2021)

FES - Applications

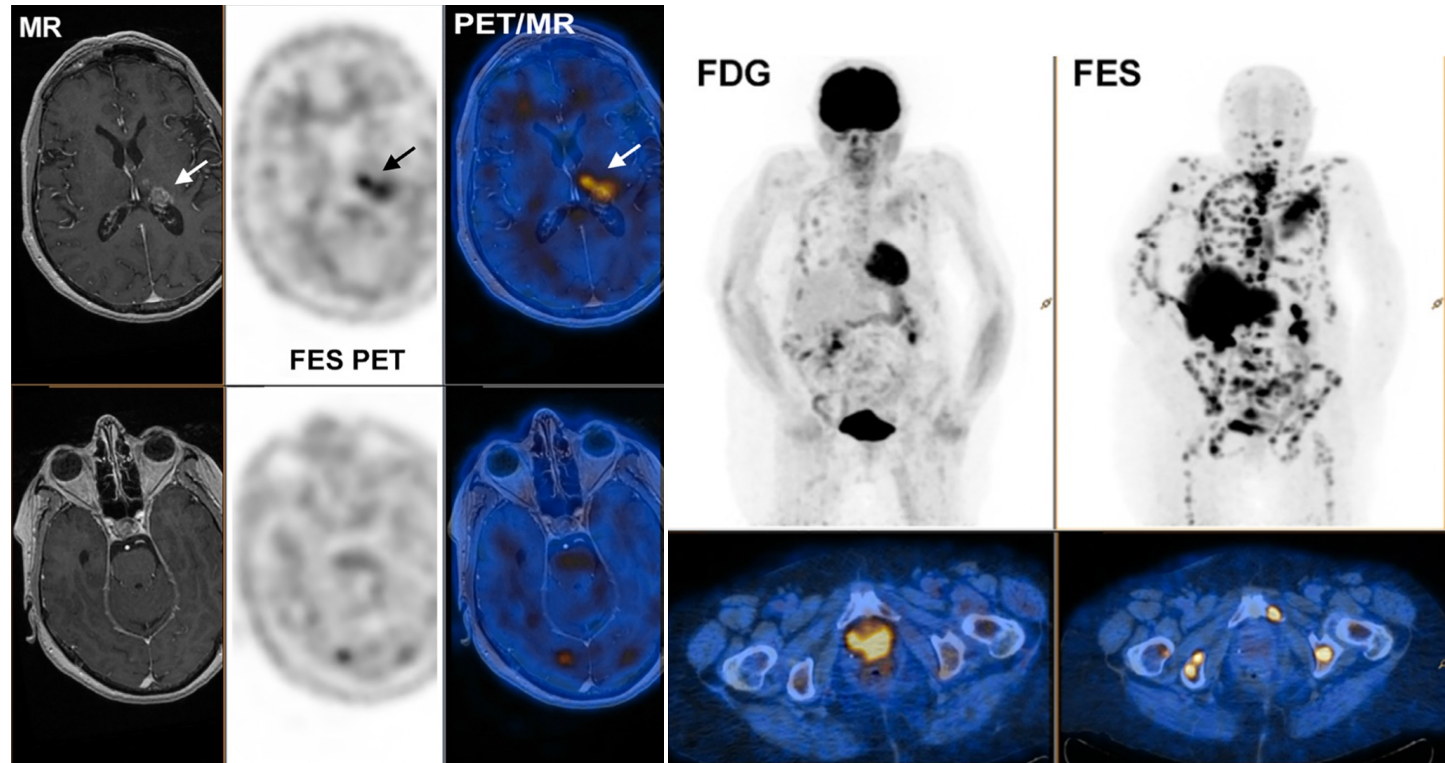
- **Cancer du sein:**

- Lobulaire:

- Plus difficile à voir en FDG, mammo, écho et IRM
 - 95% des lobulaires ER+ (Reed et al. 2015)
 - 15% des cancer du sein, 5^{ème} cancer chez la femme si sa propre catégorie (Siegel, Miller, et Jemal 2020)

- Biopsie

- Impact thérapeutique 48% (van Kruchten et al. 2012)



(Kurland et al. 2020)

FES - Applications

- Cancer du sein

AMM: remboursé si:

cancer du sein M+ d'emblé avec rechute précoce après
hormonothérapie, biopsie non réalisable et il reste une ligne
d'hormonothérapie disponible

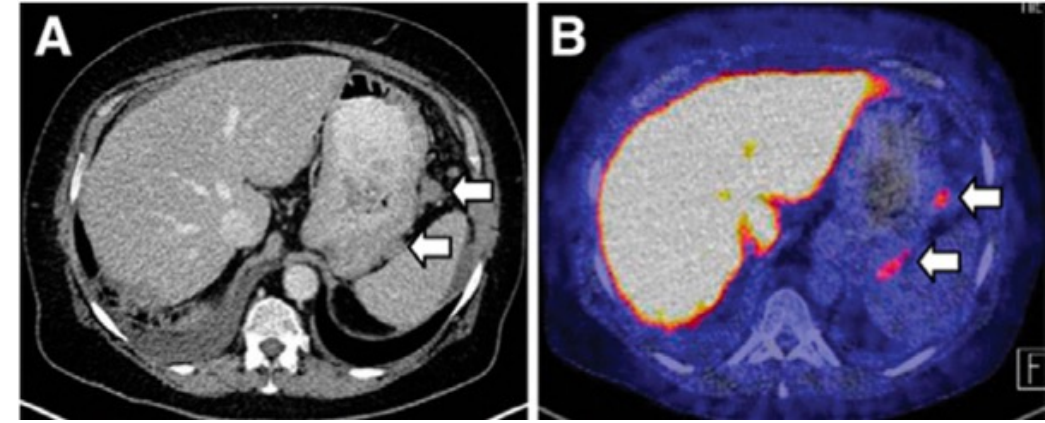
FES - Applications

- **Cancer de l'ovaire:**

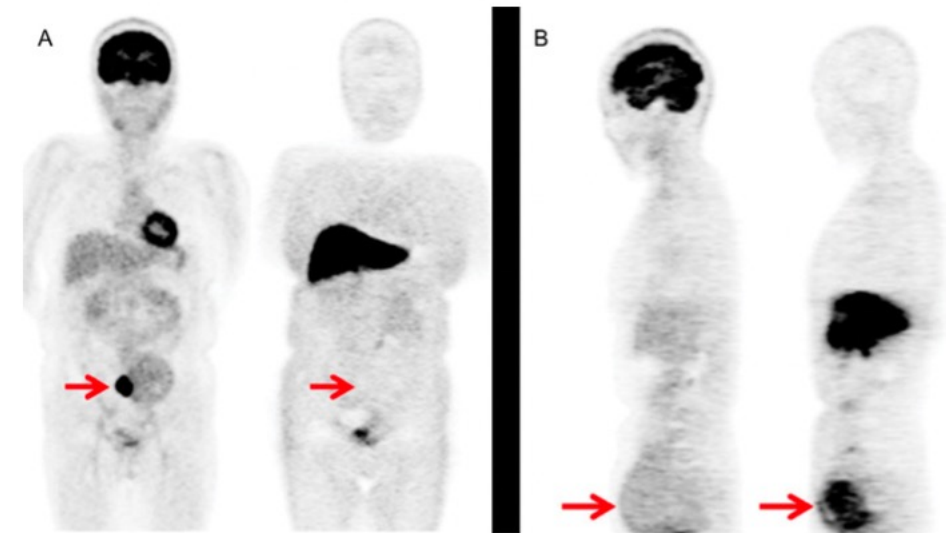
- 70% positifs pour les récepteurs mais faible réponse à thérapie: 19% rep objective et 51% de bénéfice clinique (Argenta et al. 2009)

- **Cancer de l'endomètre:**

- Prédicatif (meilleure réponse si RE +)
- Assoc à FDG pour $\neq$ bénin (FDG – FES +) vs malin (FDG + FES –) (Tsujikawa et al. 2008)
- Ratio FDG/FES = marqueur d'agressivité (Tsujikawa et al. 2009)
 - Bas risque si $< 1,3$
 - Haut risque si $> 3,6$



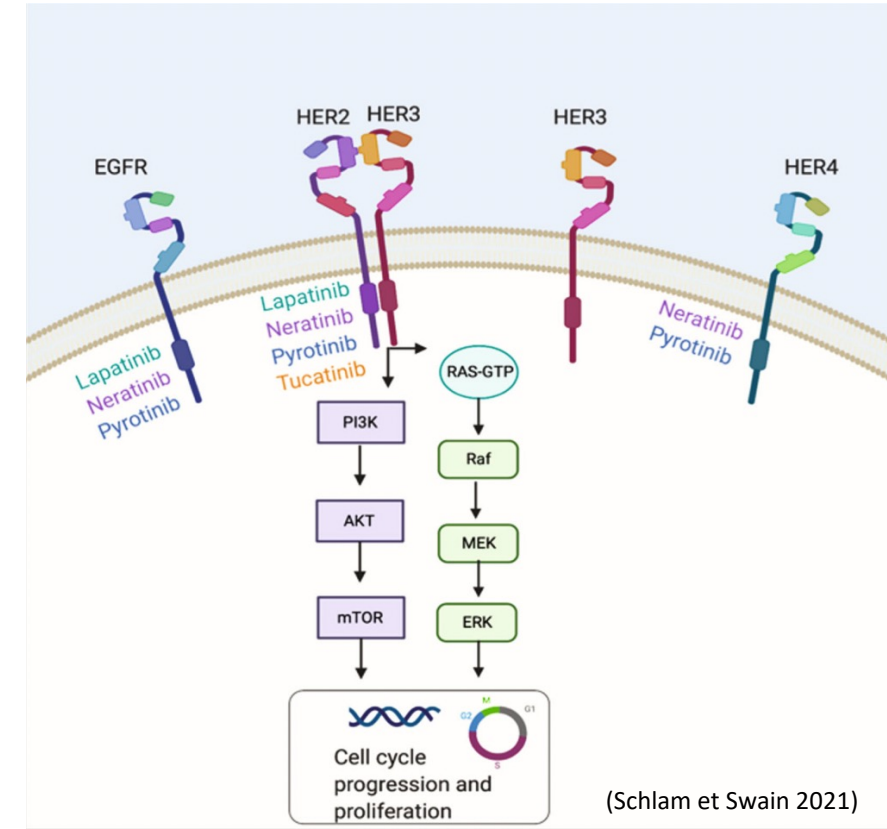
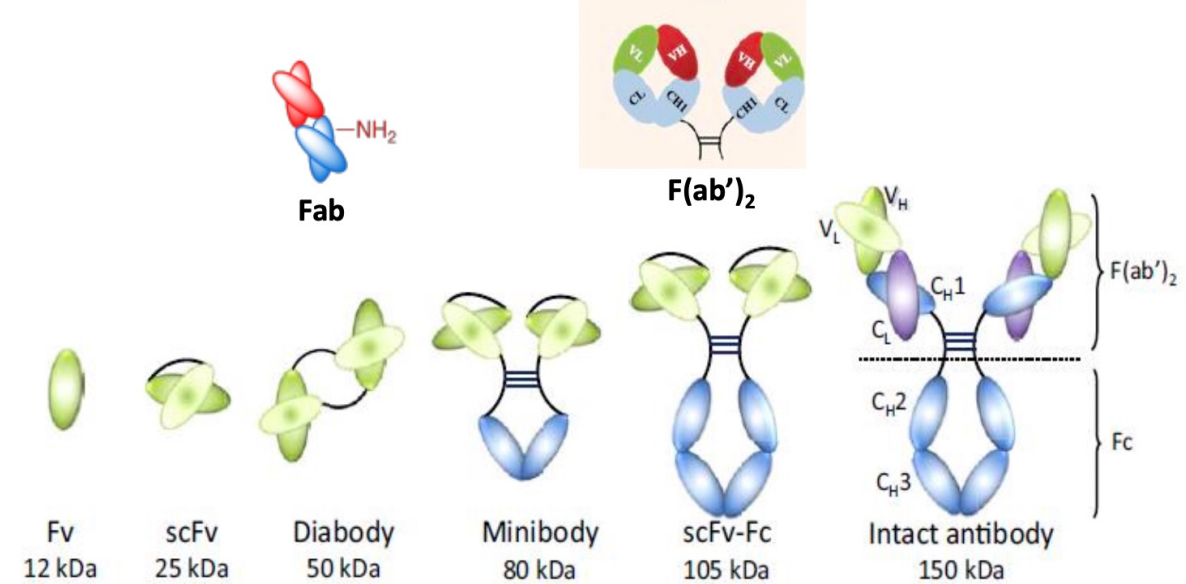
(van Kruchten et al. 2015)



(Zhao et al. 2013)

HER 2

- ^{89}Zr – trastuzumab +++: image 4-5j pi
- Fixe la partie **accessible** du récepteur:
 - In vitro: FISH et IHC cible la partie intracellulaire
 - In vivo: compétition entre trastuzumab et mucines (Gebhart et al. 2016)
- Biomarqueur **prédictif de réponse thérapeutique** et tox cardio (Clark, DeMichele, et Mankoff 2016, 2)
- **Biodistribution:** sang, foie, digestif, vésicule biliaire, rein et os (faible)
- médecine personnalisée

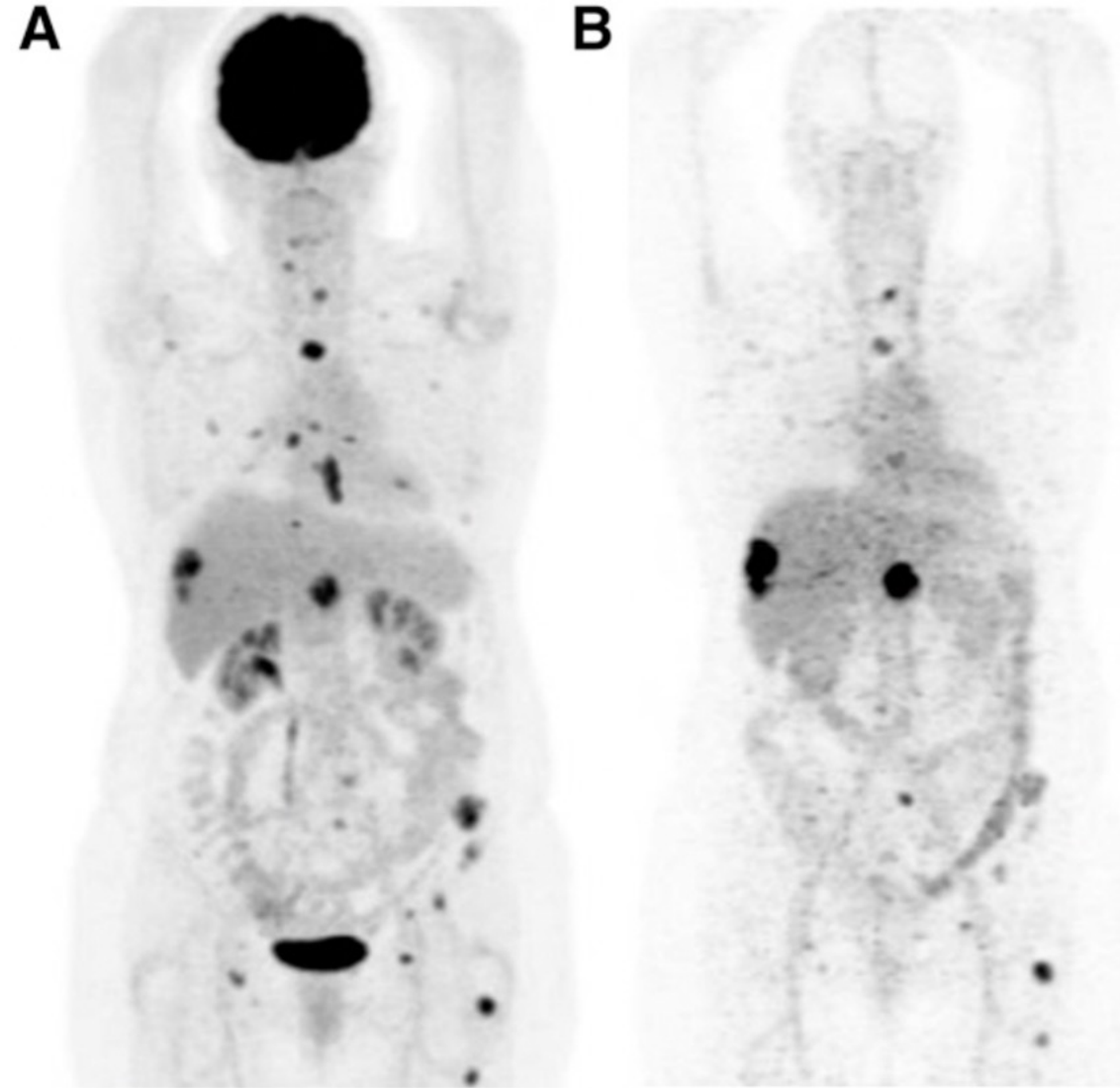


HER 2 - Applications

- **Cancer du sein:**

- Dissociation tumeur primitive vs métastase +++ (Ulaner et al. 2016)
 - FP os: liaison chélateur-Zr s'affaiblit au bout de 4 jours et affinité osseuse de Zr
 - FN: récepteur internalisé
 - Pas de corrélation entre intensité de fixation et intensité de positivité IHC
- Nécessité double traceur: Rentable mais non faisable hors essai clinique (Clark, DeMichele, et Mankoff 2016, 2)
- Affibody ou nanobody: biodistribution plus rapide
-> moins d'irradiation

- **Cancer de l'ovaire:** HER2 associé à une faible survie (Ponisio et Dehdashti 2019)

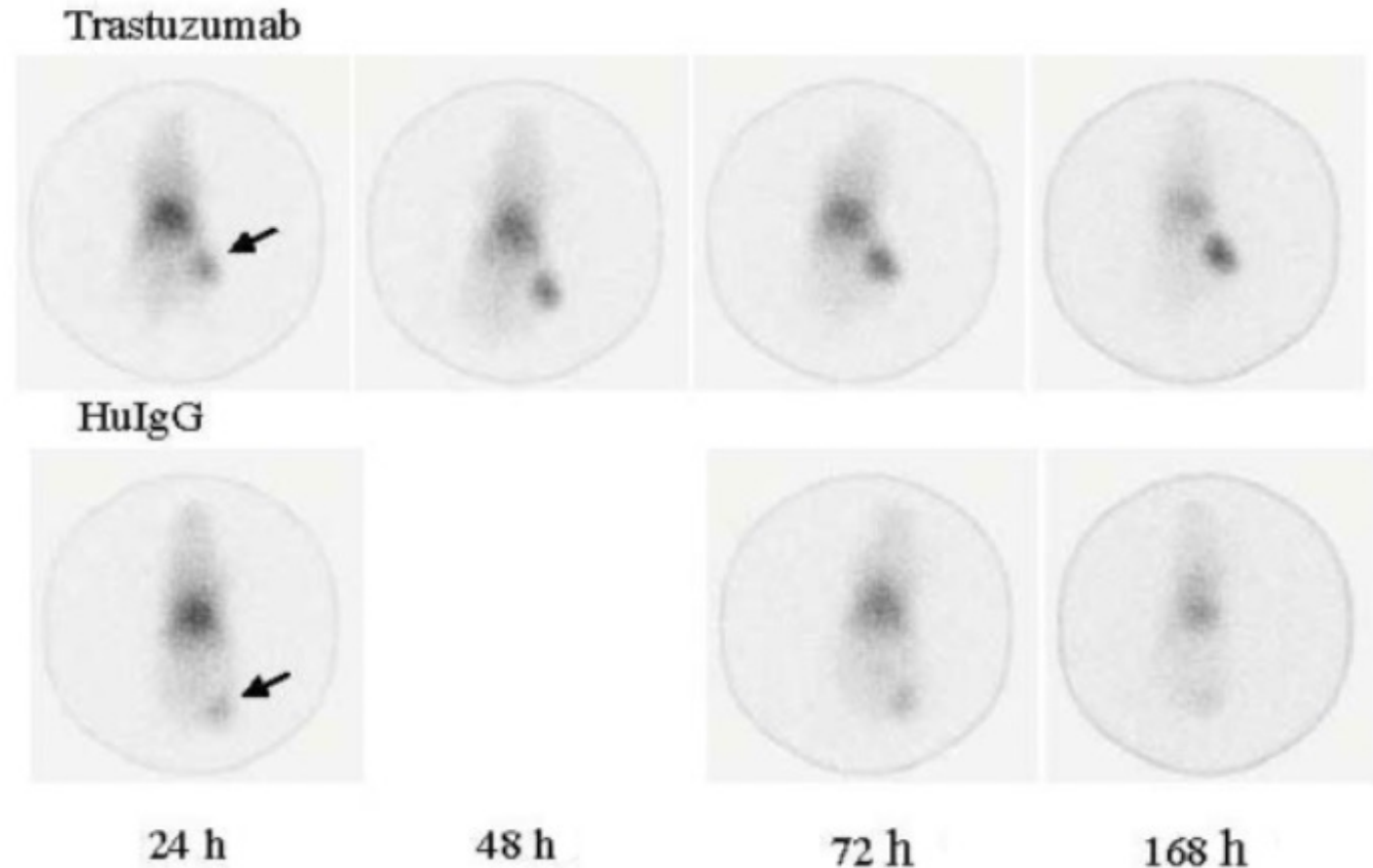
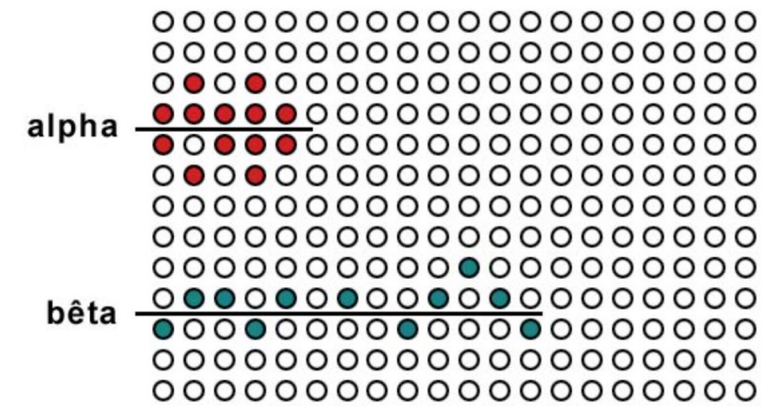


(Gebhart et al. 2016)

HER 2 - Applications

- RadiolImmunoThérapie:

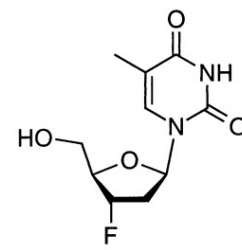
- Préclinique – souris
- α : ^{213}Bi -trastuzumab
 - moins efficace sur grosses tumeurs
- β - : **^{177}Lu -trastuzumab** +++
 - Gain de survie des souris
 - épargne tissus sains



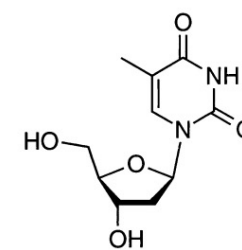
(Ray et al. 2011)

FLT

- 3'-Deoxy-3'-[18F]fluorothymidine
-> analogue thymidine

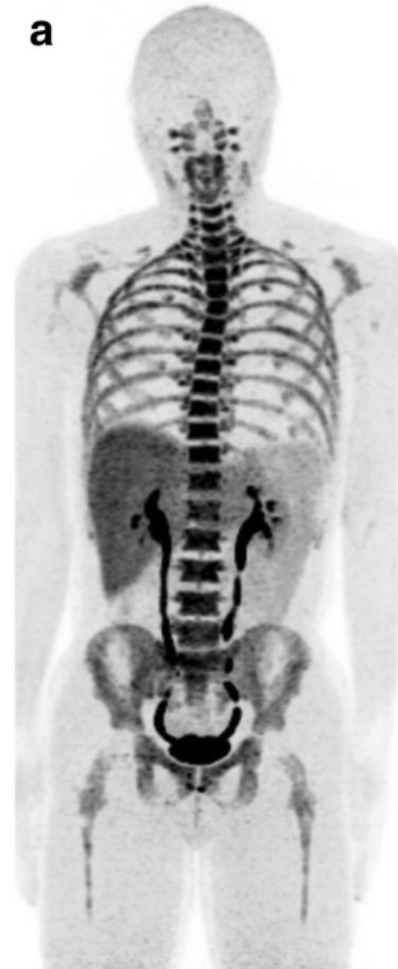
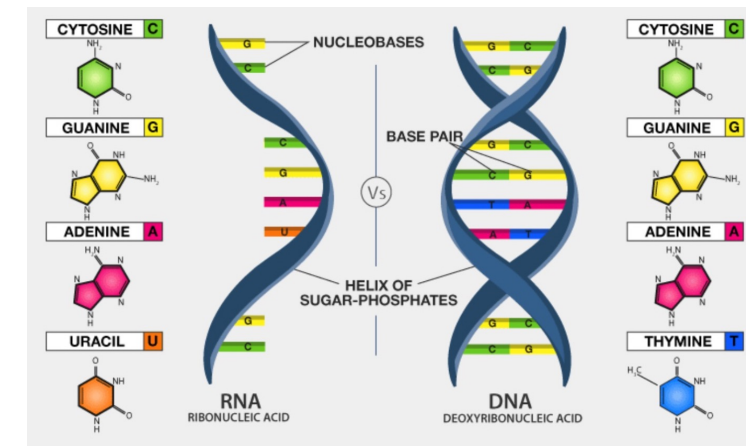


(1): FLT
(Grierson et Shields, s. d.)



Thymidine

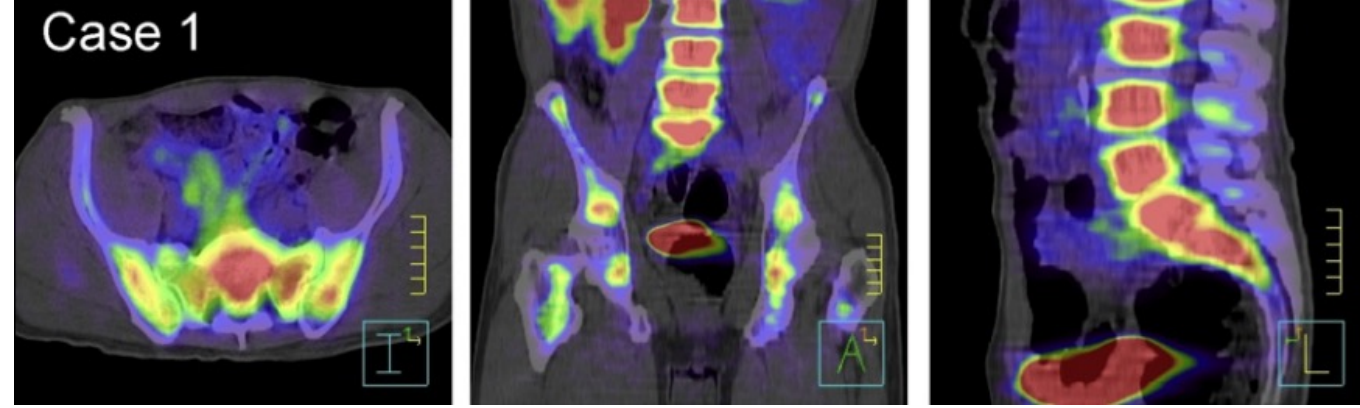
- Mesure indirect de **prolifération cellulaire** car seulement 2% incorporé à ADN
- In vitro: corrélé à protéine TK1, reflet de la phase S
- Limites:
 - activité osseuse et hépatique +++
 - Mauvais contraste Tum/Non tum
 - Diagnostic -> NON
 - **Réponse thérapeutique** -> OUI



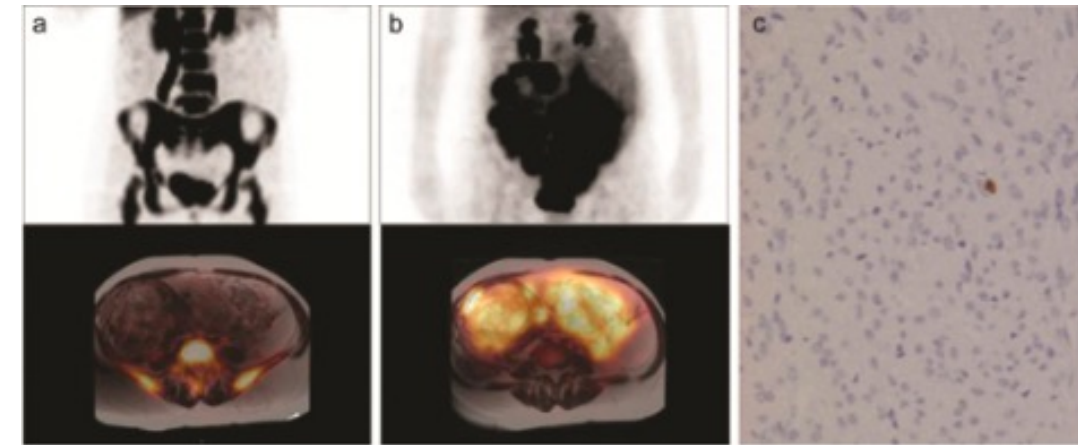
(Tsujikawa 2019)

FLT - Applications

- **Cancer du col:** repérage des zones d'hyperactivité hématopoïétique pour limiter hématotoxicité de RT
- **Cancer endomètre:** différencier léiomyome bénin vs malin (Sp 90% pour FLT Sp 70% pour FDG)
- **Cancer de l'ovaire:**
 - intensité de fixation corrélée au Ki67
 - Évaluation thérapeutique: diminution fixation plus précoce que FDG et morphologique

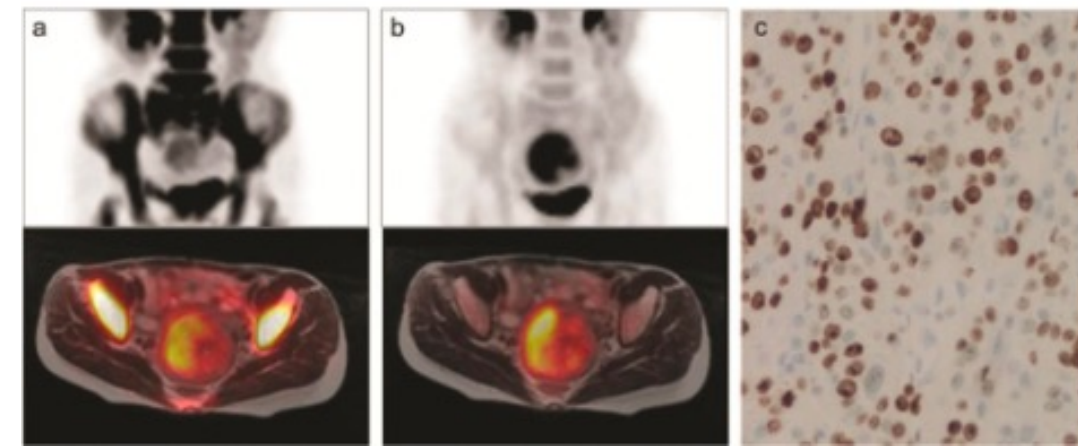


(McGuire 2011)



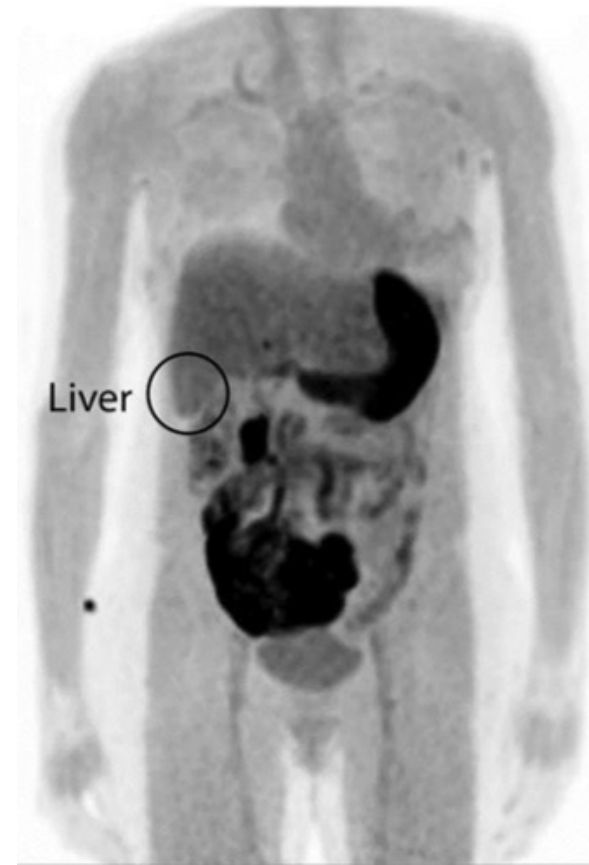
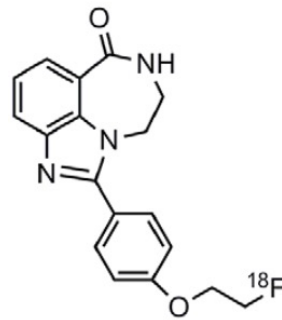
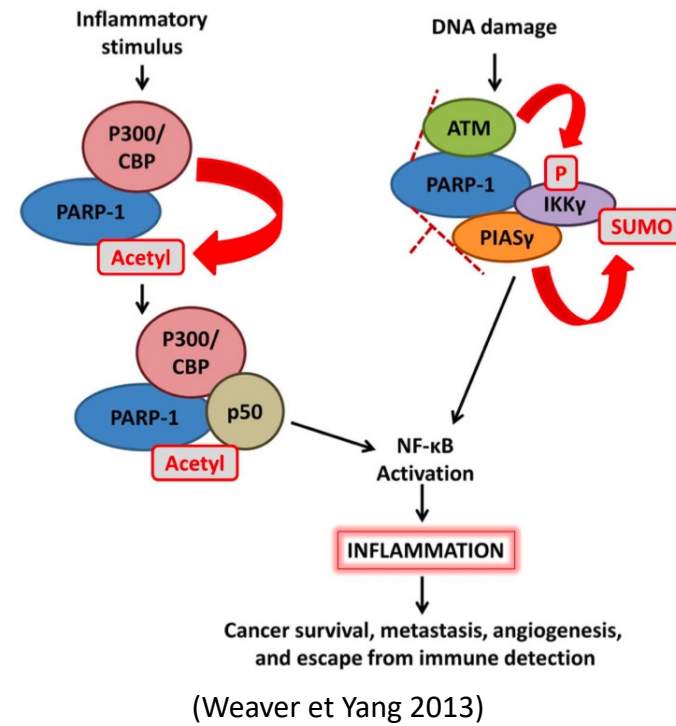
(Yamane et al. 2012)

(a)



Imagerie PARP

- Poly(ADP-ribose) polymerase 1: rôle crucial dans la signalisation cellulaire et réponse aux dommages ADN
- ¹⁸FThanatrace (**FTT**)
- IHC très variable d'un patient à l'autre dans les cancers de l'**ovaire**, du sein et de la prostate
 - > nécessité d'un biomarqueur **prédictif non invasif**
- Anti-PARP = traitement prometteur: **Olaparib**
- **Biodistribution**: rate ++, pancréas ++, foie, estomac, intestin, rein, vessie, muscle, cœur, cerveau, os

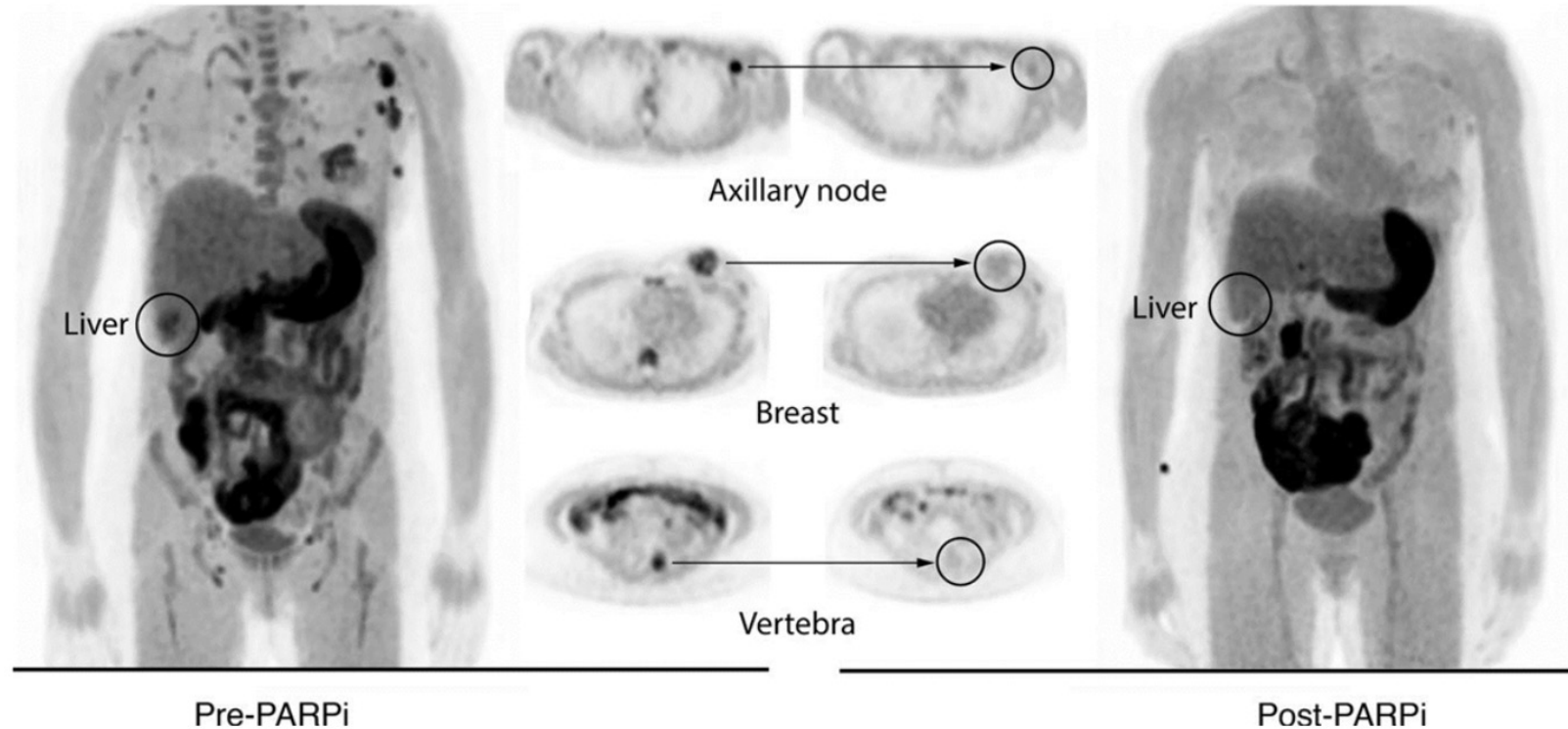


PARP - Applications

- Biomarqueur d'évaluation thérapeutique
- Phase 2 en cours
- Preuve de concept

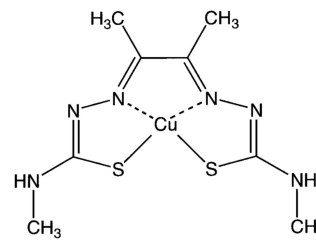
B

Metastatic triple negative breast cancer pre- and 1 week post-treatment

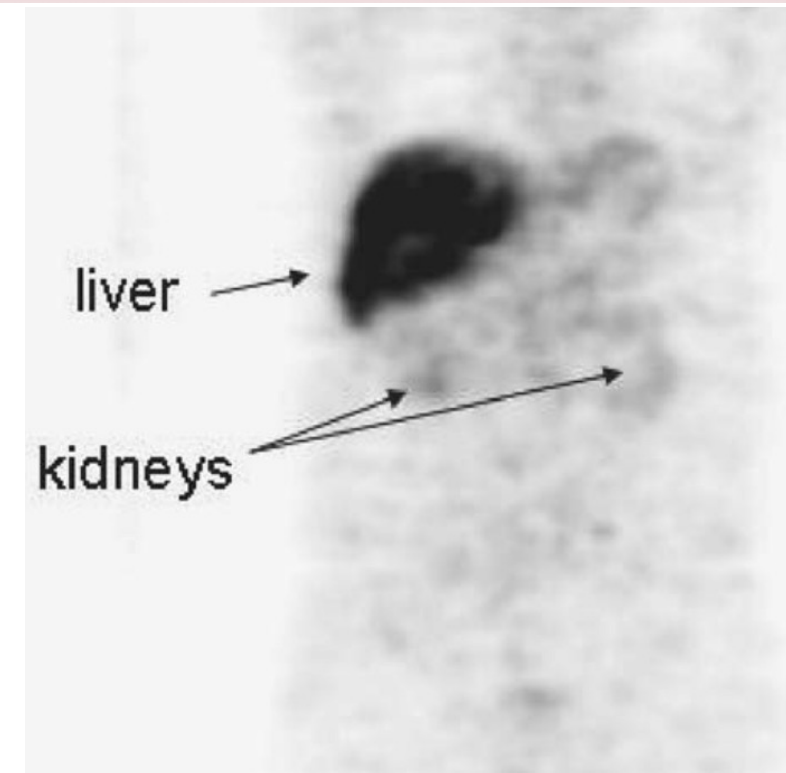
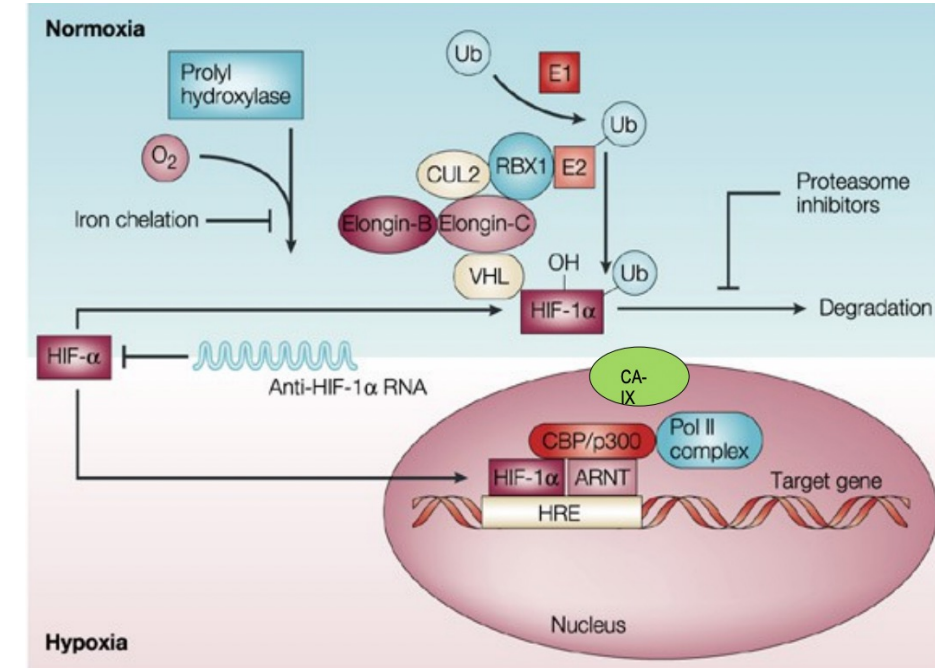


(McDonald et al., s. d.)

Hypoxie



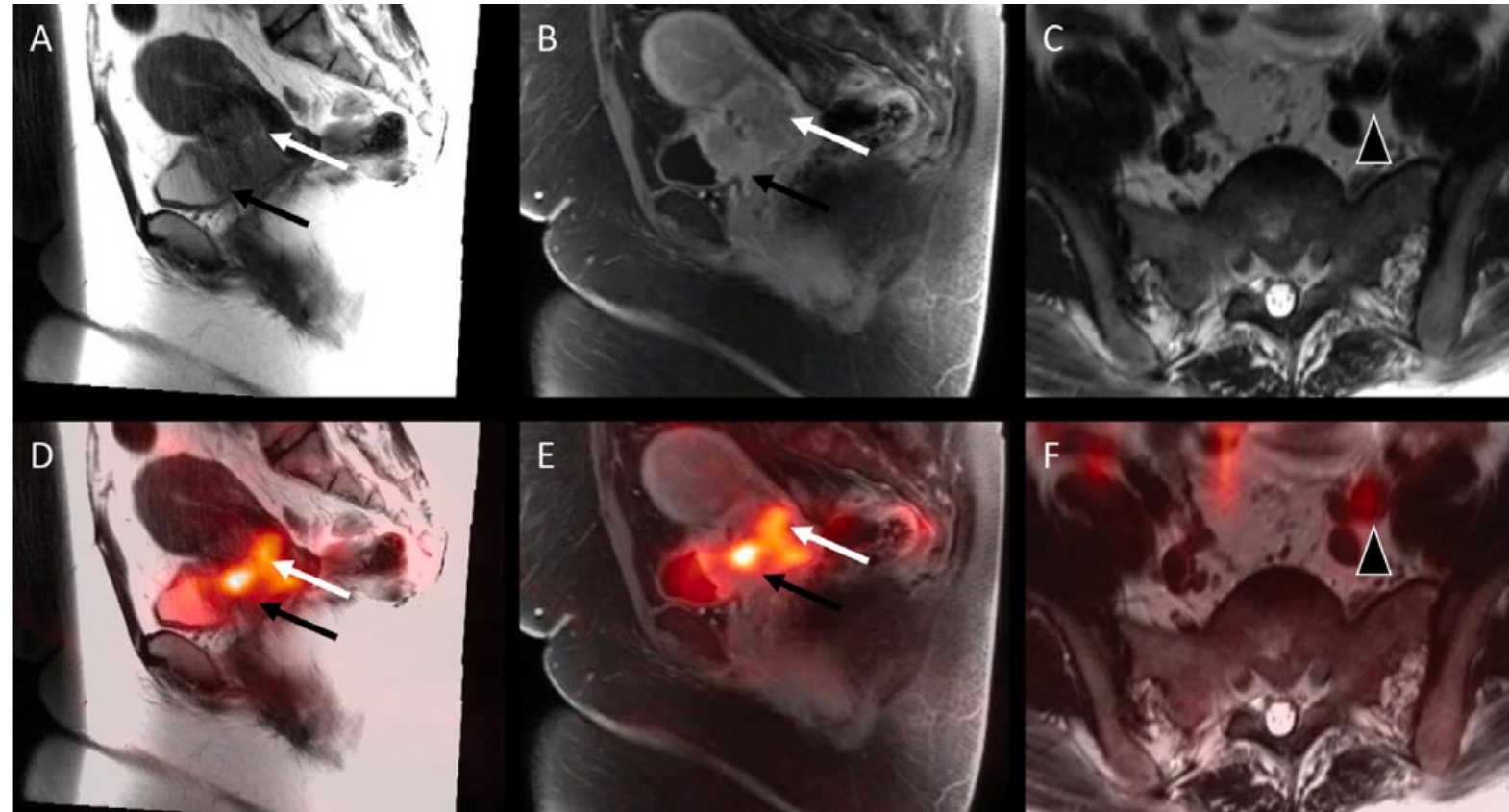
- Nitro-imidazolés (F MISO, FAZA) ou Cu ATSM
- Voie **HIF**: bioréduction intracellulaire et piégé si hypoxie
- **⁶⁴Cu-ATSM+++**:
 - Contraste: ATSM > FAZA > FMISO
 - Plus rapide: 30min vs 2-4h
 - Théranostique: β + et –
 - Résolution: E positon 0,66Mev vs 0,63Mev pour ¹⁸F
- **Biodistribution**: Foie ++, reins, urine
- **A associer au FDG**



Hypoxie - Application

- **Cancer du Col:**

- Pronostique
- Prédicatif de réponse à RT
- Dose painting



(Ponisio et Dehdashti 2019)

- Ga-DOTA-FAPI-04 ou 02

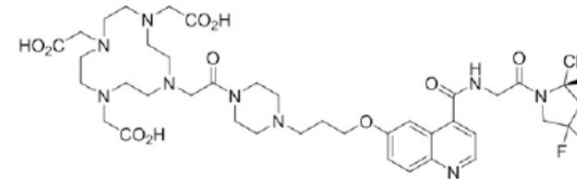
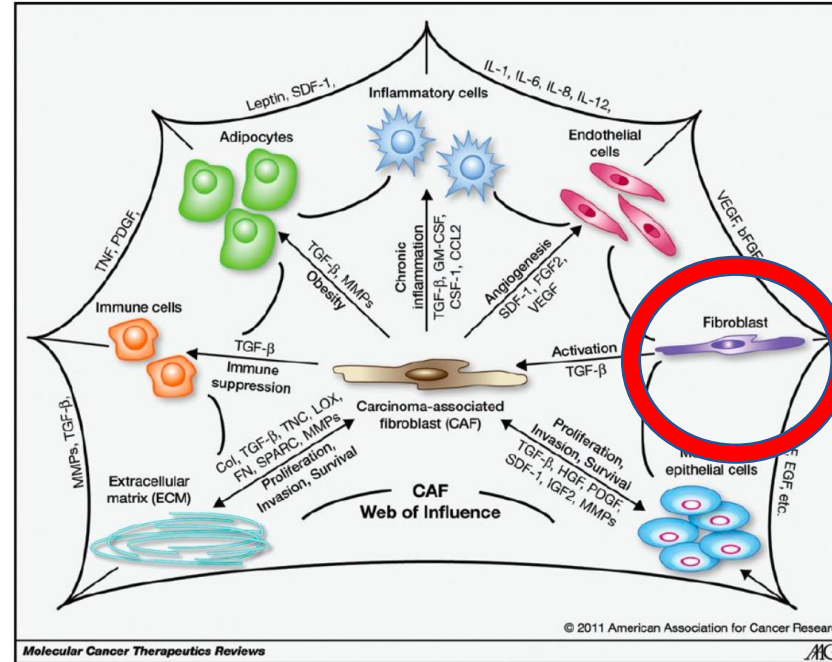
- **Micro environnement tumoral**

- Fibroblast Activation Protein = protéine membranaire des Fibroblast Associated Cancer

- Néoangiogénèse

- **Biodistribution:**

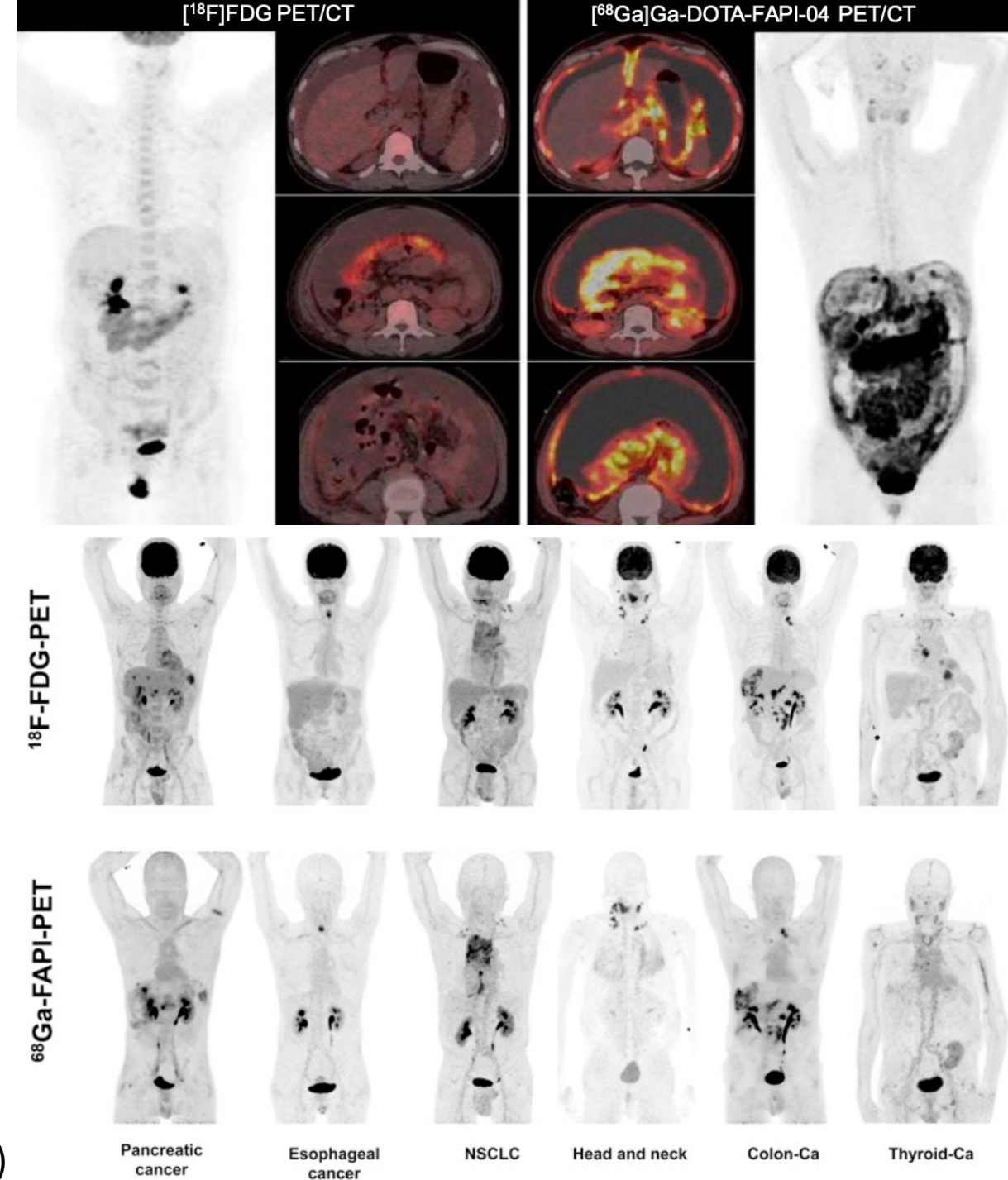
- Elimination urinaire
- Vs FDG: moins de fixation cérébrale, hépatique et ORL (Giesel et al. 2019)



(Chen et al. 2020)

FAPI - Application

- Biomarqueur **diagnostique** > FDG !!
- Biomarqueur pronostique
- Sp FAPI < FDG
 - FP: inflammatoire
- **Tout les cancers?** -> Prix +++
- **Théranostique:** ^{177}Lu -FAPI: phase 1
(Assadi et al. 2021)



Traceur	Cible	+	-
FES	R alpha œstrogène	Lobulaire Biopsie Impact thérapeutique	Arrêt anti œstrogène
Zr- Trastuzumab	HER2	Prédictif RIT	4-5 j pi FP os
FLT	Analogue nucléoside	Hématotoxicité RT Réponse thérapeutique	Diagnostic
FTT	PARP	Prédictif	Biodistribution
Cu-ATSM	HIF	Pronostic, prédictif Dose Painting	Insuffisant pour bilan d'extension
FAPI	Micro environnement tumoral	Biodistribution Diagnostic Pronostique Théranostique	Spécificité Prix

Merci pour votre attention