

TRACEURS EN CANCEROLOGIE NUCLEAIRE :

Iode, Anticorps, Thallium, Sestamibi

Carine CORONE
Centre René Huguenin, Saint Cloud

Introduction

La captation de traceurs radio marqués par les cellules tumorales se fait selon des mécanismes spécifiques ou non spécifiques. Elle permet une imagerie fonctionnelle des tumeurs, différente des renseignements morphologiques apportées par les techniques radiologiques, et permet également de véhiculer jusqu'à ces tumeurs une énergie thérapeutique. Ces différents mécanismes seront illustrés par quatre types de traceurs devenus classiques.

Iode 131 et cancers thyroïdiens différenciés

L'iode est un traceur très spécifique des cellules thyroïdiennes puisque ce sont les seules cellules de l'organisme où il soit incorporé pour la fabrication des hormones thyroïdiennes. L'iode 131 est utilisé pour la surveillance et le traitement des cancers thyroïdiens depuis plus de cinquante ans et son efficacité est démontrée par de nombreuses études (1). Il possède l'avantage d'une émission mixte. Son émission γ permet l'imagerie mais son énergie élevée de 364 keV n'est pas optimale pour les gamma caméras conventionnelles et contribue à l'irradiation du patient et de l'entourage. Son émission β - d'énergie maximale 606 keV (moyenne 191 keV) permet la destruction du tissu thyroïdien. Du fait de son parcours court de 3 mm, l'essentiel de la dose absorbée liée au rayonnement β - se fait dans une sphère de 10 mm. Ceci explique pourquoi les lésions de petite taille captant intensément l'iode se sont plus facilement détruites que les lésions de grande taille, hétérogènes captant l'iode de manière modérée.

Les modalités de l'irathérapie sont maintenant bien codifiées. L'irathérapie doit être réalisée en situation de sevrage car la stimulation par la TSH augmente la captation de l'iode par les cellules thyroïdiennes. Les études dosimétriques individuelles étant peu fiables (1), du fait de l'hétérogénéité de la concentration intra-tumorale, des variations de la rétention effective intra tissulaire et de la participation du rayonnement γ , des doses unitaires de 3700 MBq sont habituellement administrées. L'administration est orale, le plus souvent sous forme de gélules. Un séjour de 48 h minimum, le plus souvent de 4 jours, en chambre protégée est nécessaire avec recueil des effluents urinaires dans des cuves de décontamination.

Les indications de l'irathérapie sont doubles : destruction des reliquats thyroïdiens et traitement des récidives et métastases (1). La destruction des reliquats après la chirurgie initiale permet d'augmenter la sensibilité des examens de surveillance ultérieure, de détruire d'éventuels micro foyers néoplasiques résiduels et de dépister d'éventuelles localisations secondaires grâce à la scintigraphie post thérapeutique. L'indication de cette irathérapie de totalisation est actuellement débattue chez les patients jeunes ayant une tumeur de très bon pronostic $<$ à 15 mm, non invasive et bien différenciée. Le dépistage des récidives ou métastases fait appel aux dosages de la thyroglobuline, marqueur très sensible et spécifique quand les reliquats thyroïdiens ont été détruits, et aux scintigraphies à l'iode 131 qui doivent être réalisées en sevrage dès que la thyroglobuline sous traitement s'élève. Cette surveillance doit être prolongée. Elle sera probablement simplifiée dans les années à venir par la TSH recombinante injectable. Le traitement des récidives loco régionales fait appel à l'iode 131 en sachant que l'irathérapie seule peut détruire des lésions infra centimétriques mais que la chirurgie est nécessaire pour les lésions de plus grande taille et pourra être guidée par la détection per opératoire des tissus fixants l'iode 131 après administration d'une dose thérapeutique. Le traitement des métastases fait aussi appel à l'iode 131 en sachant également que ce traitement pourra éradiquer des localisations pulmonaires au stade microscopique, infra radiologique, mais qu'il sera le plus souvent insuffisant pour les autres localisations, le plus souvent osseuses et cérébrales, pour lesquelles chirurgie et radiothérapie externe doivent être envisagées. Les localisations secondaires dédifférenciées ne fixant pas l'iode pourront être détectées par les examens conventionnels et l'apport du 18 FDG semble important dans ces cas. Leur pronostic est sombre. Les techniques de redifférenciation portant sur l'expression des symporteurs des iodures dans ces tumeurs sont sûrement une voie de recherche thérapeutique intéressante.

Les effets secondaires de l'iode 131 sont principalement la radiolyse thyroïdienne régressive sous corticothérapie, l'inflammation des glandes salivaires et la fibrose pulmonaire rare, survenant sur des lésions diffuses avec des doses élevées. Les risques génétiques sont nuls à condition de maintenir un délai de 1 an entre une grossesse et une irathérapie. Un risque accru de fausses couches spontanées a été rapporté mais semble plus lié aux déséquilibres hormonaux induits par le sevrage. Les risques de second cancer sont faibles et quand on exclut les patients ayant eu une radiothérapie complémentaire l'excès de risque relatif ne concerne que les cancers coliques. Les risques de leucémies sont faibles mais existent après des doses cumulées de plus de 18 GBq soit 500 mCi et souvent en association avec la radiothérapie externe (1).

Anticorps radiomarqués

L'utilisation des anticorps s'est développée en cancérologie depuis la découverte au début du siècle des antigènes associés aux tumeurs (ATA). Les applications sont multiples allant de la détection des marqueurs sériques circulants, à la caractérisation immuno-histo-chimique des tumeurs, puis à l'imagerie selon le concept de la radio-immuno-scintigraphie (RIS), utilisant l'anticorps radiomarqué comme une "balle magique" pour cibler in vivo la tumeur exprimant l'ATA. Les développements se font aussi vers l'aide à la détection per opératoire des tumeurs par la chirurgie radio-immuno-guidée (RIDC) et surtout vers la radio-immuno-thérapie (RIT).

Les premières localisations tumorales ont été rapportées avec des anticorps polyclonaux dans les années 70, puis avec des anticorps monoclonaux (AcM) plus spécifiques. Malgré un principe séduisant et l'existence de nombreux AcM maintenant disponibles, le développement de la RIS s'est heurté à plusieurs facteurs limitants (2,3). Ces facteurs limitants sont liés 1) aux antigènes ciblés qui ont rarement une spécificité tumorale absolue ; 2) aux tumeurs qui expriment de manière hétérogène les ATA et dont la vascularisation anarchique réduit l'accessibilité aux AcM injectés ; 3) aux AcM qui sont des molécules de relativement grande taille ce qui limite leur accession aux tissus à partir du secteur vasculaire et qui sont pour la plupart encore d'origine murine et donc potentiellement responsables d'une réponse immunitaire par le patient sous forme d'HAMA (Human Anti Mouse Antibodies) pouvant gêner le suivi ultérieur des marqueurs sériques et la répétition des RIS ; 4) à la technique elle-même responsable de différentes causes de signal non spécifique (complexes AcM - ATA circulants, AcM non fixés et circulants, radioactivité libérée à partir de l'AcM marqué dans la circulation, fixation non spécifique de certains agents chélatants tels le DTPA au niveau hépatique et médullaire et enfin élimination fécale ou urinaire des AcM marqués). Différentes solutions ont été proposées pour résoudre ces problèmes, les plus intéressantes étant l'utilisation d'anticorps humains ou humanisés ; l'utilisation de fragments F(ab)'2 ou Fab voire Fuv de plus petite taille ; les injections locales (notamment intrapéritonéales) et les techniques de marquage in vivo en deux temps selon la technique décrite par LeDoussal.

De très nombreuses études ont été réalisées durant ces 20 dernières années, utilisant des IgG1 ou 2 intacts ou sous forme de fragments, marquées par l'iode 131 ou 123, l'indium 111 ou le technétium 99m. La RIS s'affirme un agent diagnostique utile, complémentaire des examens conventionnels, principalement pour le diagnostic des récidives des cancers digestifs et gynécologiques (3). La RIS peut détecter des récidives occultes plusieurs mois avant les examens morphologiques car sa positivité dépend plus de la densité en antigène tumoral que de la taille des lésions. Elle est particulièrement utile pour la visualisation des carcinomes péritonéaux diffusés. Actuellement, 3 AcM ont reçu une AMM en France pour la RIS dans ces 2 indications : l'Oncoscint® anticorps dirigé contre une glycoprotéine membranaire exprimée par les adénocarcinomes muco-sécrétants et marqué à l'indium 111 ; le CEA scan®, anticorps anti ACE marqué au technétium 99m et l'OC125®, dirigé contre la CA 125 et marqué à l'indium 111. Des résultats intéressants ont également été obtenus dans le cancer médullaire de la thyroïde avec un anticorps anti ACE bispécifique et un marquage in vivo en 2 temps par l'indium 111 permettant de diminuer très nettement le bruit de fond non spécifique.

Il est probable que les résultats obtenus avec le 18 F FDG sont supérieurs à ceux de la RIS et que cette nouvelle technique remplacera à terme la RIS, cependant des voies d'application des AcM en cancérologie se maintiendront très probablement. L'aide à la chirurgie, par RIDC grâce à de petites sondes de détection, a donné des résultats intéressants aux USA grâce à des AcM marqués par des mélanges d'iode 123 et d'iode 125 dans les cancers digestifs et gynécologiques et en France grâce à l'anticorps anti ACE bispécifique dans le cancer médullaire de la thyroïde récidivant. Les développements les plus intéressants se font actuellement vers la thérapie (3,4,5), notamment dans les cancers pulmonaires à petites cellules avec l'anticorps anti ACE bispécifique marqué à l'iode 131 et surtout dans les cancers hématologiques tels que les lymphomes où des réponses spectaculaires ont été obtenus aux USA avec des anticorps anti CD 20 et des cocktails d'immunoglobulines marqués à l'iode 131. Selon l'intensité des doses administrées, des taux de réponses objectives prolongées de 40 à 95 %, dont 30 à 85 % de réponses complètes, ont été obtenues chez des patients ayant résisté à plusieurs lignes de chimiothérapies (4,5). De nouvelles avancées sont à prévoir par l'utilisation de radioisotopes plus adaptés pour la RIT tels que l'Yttrium 90 (3).

Thallium et Sestamibi

Le Thallium 201 (Tl) et le Sestamibi marqué au technétium 99m (MIBI) sont deux traceurs cationiques non spécifiques des cellules tumorales initialement développés comme traceur de la perfusion myocardique. Leur mécanisme de captation est différent (6,7). La captation du Tl, analogue du potassium, est dépendante de la pompe Na-K-ATPase dont l'expression est augmentée dans les carcinomes surtout quand ils sont peu différenciés. La captation du MIBI, cation lipophile, se fait de manière passive selon un gradient de potentiels transmembranaires avec une accumulation stable dans les mitochondries. Ces deux traceurs sont donc des marqueurs non pas de malignité mais de vascularisation, de viabilité, d'activité métabolique et de prolifération cellulaire. Par ailleurs, le MIBI est un substrat des glycoprotéines Pgp 170 et MRP 190 exprimées par les gènes MDR et MRP, systèmes de détoxification cellulaire responsables d'une chimiorésistance croisée et d'un efflux très rapide du MIBI. Le MIBI (ou la scintigraphie couplée Thallium - MIBI) est donc de plus un traceur potentiel de chimiorésistance in vivo (7,8).

Ces deux traceurs ont été testés dans différentes tumeurs avec des résultats intéressants et relativement similaires notamment pour les cancers thyroïdiens ne fixant pas l'iode, le diagnostic différentiel entre radionécrose et tumeur cérébrale

récidivante, les tumeurs osseuses et les localisations osseuses des myélomes difficiles à visualiser en scintigraphie osseuse classique et le bilan de l'extension et de la maladie résiduelle des cancers pulmonaires et des lymphomes (7,9). Toutefois, ces résultats portent sur de petites séries. Le domaine de la cancérologie dans lequel la scintigraphie MIBI a pris le plus d'importance est celui du cancer du sein et c'est dans cette indication que ce produit a reçu récemment une autorisation de mise sur le marché comme traceur tumoral. Les résultats obtenus lors de larges études multicentriques (10,11) ont montré une sensibilité de l'ordre de 80 – 90 % pour le diagnostic de malignité des lésions mammaires supra centimétriques et surtout une spécificité de l'ordre de 80 % supérieure à celle de la mammographie ce qui a conduit à proposer cet examen comme un complément à la mammographie lorsque celle-ci est d'interprétation difficile notamment du fait de seins denses ou polykystiques. La sensibilité pour le diagnostic de l'invasion ganglionnaire axillaire paraît par contre insuffisante pour une utilisation clinique routinière et éviter les curages systématiques dans les petites tumeurs. Une étude multicentrique française retrouve des résultats concordants (résultats personnels en cours de publication) mais tend à conclure que cette technique est moins sensible pour la détection des récurrences locales des cancers mammaires, mais pourrait être, dans ces cas, utile pour la prédiction d'une chimiorésistance (12).

Conclusion

Les traceurs classiques de la cancérologie nucléaire permettent un ciblage spécifique et une approche fonctionnelle des tumeurs dont les acquis et les développements restent importants. Le traitement des cancers thyroïdiens par l'iode 131, la radio immunothérapie et l'exploration des systèmes de chimiorésistance in vivo par le couple Thallium - MIBI en sont des exemples.

Bibliographie

- 1 - Schlumberger M, Pacini F. Tumeurs de la thyroïde. Editions Nucléon. Paris. 1997 : 119 – 208.
- 2 - De Bie SH, Ferreira TC, Pauwels EKJ, Cleton FJ. Immunoscintigraphy for cancer detection : " A thousand ills require a thousand cures. J Cancer Res Clin Oncol. 1992 ; 118 : 1 – 15.
- 3 - Chatal JF, Peltier P, Bardies M, Chétanneau A, Thedrez P, Faivre-Chauvet A, Gestin JF. Does immunoscintigraphy serve clinical needs effectively ? Is there a future for radioimmunotherapy ? Eur J Nucl Med 1992 ; 19 : 205 – 213.
- 4 - Corcoran MC, Ery J, Berstein I, Press OW. Radioimmunotherapy strategies for non Hodgkin's lymphomas. Annals Oncol. 1997 ; 8 (suppl 1): 133 – 138.
- 5 - Bombardieri E, Ferrari L, Spinelli A, Maffioli L, Seregini E, Buraggi G. Radioimmunotherapy of ovarian cancer with radiolabelled monoclonal antibodies : biological basis, present status and future perspectives. Anti Cancer Res. 1997 ; 17 : 1719-1730.
- 6 - Maublant JC, Zhang Z, Rapp M, Ollier M, Michelot J and Veyre A. In vitro uptake of technetium 99m teboroxime in carcinoma cell lines and normal cells : comparison with Technetium 99m-SestaMIBI and Thallium- 201. J Nucl Med 1993 ; 34 : 1949-1952
- 7 - Tamgac F, Baillet G, Moretti JL, Safi N, Weinmann P, de Beco V. Médecine nucléaire et oncologie. Med Nucl. Imagerie fonctionnelle et métabolique 1997 ; 21 : 293 – 298. Elsevier, Paris
- 8 - Moretti JL, Duran Cordobes M, Starzec A, de Beco V, Vergote J, Benazzouz F, Boissier B, Cohen H, Safi N, Piperno-Neumann S, Kouyoumdjian JC. Involvement of glutathione in loss of technetium-99m-MIBI accumulation related to membrane MDR protein expression in tumor cells. J Nucl Med 1998 ; 39 : 1214-8
- 9 - Maffioli L, Steens J, Pauwels E, Bombardieri E. Applications of 99mTc-sestamibi in oncology. Tumori 1996 ; 82 : 12-21.
- 10 - Khalkhali I, Iraniha S, Diggles LE, Cutrone JA, Mishkin FS. Scintimammography: the new role of technetium-99m Sestamibi imaging for the diagnosis of breast carcinoma. Q J Nucl Med. 1997 ; 41 : 231 - 238.
- 11 - Palmedo H, Biersack HJ, Lastoria S, Maublant J, Prats E, Stegner HE, Bourgeois P, Hustinx R, Hilson AJW, Bischof-Delaloye A. Scintimammography with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile: results of a prospective european multicenter trial. Eur J Nucl Med 1998 ; 25 : 375 - 385.
- 12 – Corone C, D. Stevens, J.P. Muratet, O. Switsers, A. Boneu, P. Carpentier, et coll Scintimammography with 99 m Tc MIBI for breast cancer recurrence : results of a prospective french multicenter trial. Eur J Nucl Med. 1998 ; 25 : A 860.