



Intérêt du PET/CT au 68Ga-NODAGA-RGD pour  
l'évaluation de la néoangiogenèse tumorale, dans le  
cadre des lymphomes non hodgkinien avec  
extension extra-ganglionnaire

---

Kim Tunez

**Maitrise Universitaire en Médecine**

**Directeur de mémoire**

Professeur John Prior  
Service de Médecine nucléaire, CHUV

**Co-directeur de mémoire**

Professeur Olivier Michielin  
Service d'Oncologie, CHUV

**Expert**

Professeur Michel Duchosal  
Service et Laboratoire Central d'Hématologie, CHUV

**Mars, 2018**

## Table des matières

Introduction.....	3
La néoangiogenèse.....	3
68Ga-NODAGA-RGD.....	4
Les lymphomes non hodgkinien avec extension extra-ganglionnaire.....	5
Le <sup>18</sup> F-FDG.....	6
Hypothèse.....	7
Méthodologie.....	8
Modalité de recrutement.....	8
Dosimétrie.....	8
Critères d'inclusion des patients.....	9
Critères d'exclusion des patients.....	9
Sélection des patients.....	9
Sélection des lésions.....	10
Analyses statistiques.....	10
Critères d'évaluation primaires et secondaires.....	10
Niveau de signification prévu.....	10
Analyse des atteintes ganglionnaires.....	10
Analyse des atteintes osseuses.....	11
Résultats.....	12
Discussion.....	15
Limitation de l'étude.....	18
Conclusion.....	19
Remerciement.....	19
Bibliographie.....	20
Annexes.....	22

# Introduction

## La néoangiogenèse

La néoangiogenèse est le développement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. C'est un élément d'importance dans les processus tumoraux, car elle favorise la survie des cellules tumorales, leur croissance, la diffusion cellulaire, et influence la détermination de la réponse aux traitements (1). La mise en évidence des processus de néoangiogenèse par le biais de l'imagerie est donc un point clé dans l'évaluation initiale des patients cancéreux, ainsi que dans le suivi et le bilan de la réponse aux traitements.

La cellule tumorale est capable de mettre en jeu différentes voies de signalisations qui agissent ensuite sur les cellules endothéliales pour permettre la formation des néovaisseaux, comme la voie du VEGF (*vascular endothelial growth factor*) et celles des intégrines (2). Les intégrines sont des glycoprotéines exprimées à la surface d'une cellule qui sont la clé de différentes fonctions, comme la transduction transmembranaire de signaux intracellulaires ainsi que l'adhésion et la migration des cellules (2).

Les intégrines exprimées à la surface des vaisseaux néoformés sont différentes des intégrines présentes sur les vaisseaux natifs, notamment les intégrines  $\alpha_v\beta_3$ . Cette dernière est exprimée à des taux faibles dans beaucoup de tissus différents, mais son expression à des taux élevés est limitée à des phénomènes précis, comme la résorption osseuse, l'inflammation et tout particulièrement la néovascularisation. C'est l'intégrine la plus importante dans les processus d'angiogenèse et elle est hautement exprimée par les cellules endothéliales activées ainsi que les vaisseaux des nouveau-nés (3,4).

Différentes études ont montré l'importance de cette dernière dans la croissance tumorale, l'invasion locale et le potentiel métastatique (5). Elle constitue donc une cible de choix, entre autre, pour le développement de nouveaux traitements.

Une bonne évaluation de la cible avant, pendant, et après le traitement est primordiale. Ce qui a engendré le développement de nouveaux traceurs peptidiques radiomarqués, ciblant spécifiquement l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  et permettant ainsi la visualisation de la néoangiogenèse. Bien que leur utilité *in vitro* ainsi que *in vivo* chez l'animal ait été validé, il existe peu d'études qui décrivent leur impacte diagnostique chez l'homme au niveau clinique.

## 68Ga-NODAGA-RGD

Cette étude se penche sur l'exploration de la néoangiogenèse tumorale par l'intermédiaire de la tomographie par émission de positons (PET) au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, un traceur radiomarqué qui lie spécifiquement les intégrines  $\alpha_v\beta_3$ . Le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD est formé d'un motif RGD (séquence d'acide aminé composé d'arginine, de glycine et d'acide aspartique) qui est un ligand de haute affinité et spécificité pour les intégrines  $\alpha_v\beta_3$  (6). Un motif de chélation, le NODAGA, qui n'a pas d'activité propre, permet la liaison du marqueur, le radio-isotope  $^{68}\text{Ga}$ . Plusieurs études ont déjà mis en avant l'utilisation du RGD marqué avec des associations de nucléide-chélateur différentes comme le  $^{18}\text{F}$ -galacto, le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, le  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA, et bien d'autres (7-9).

Le traceur le plus utilisé à l'heure actuelle pour l'imagerie de l'expression de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  in vivo est le  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD, qui a montré son utilité autant dans les études précliniques que dans les premières études sur patients (10). Il permet la visualisation de certaines tumeurs primitives, des métastases et pourrait être utilisé pour l'évaluation de l'agressivité tumoral (8,11,12). Cependant, la synthèse de ce traceur est complexe et prend un certain temps, ce qui pose des difficultés dans son utilisation courante en clinique (5). Dans ce contexte, le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD montre un grand intérêt car, à la différence du  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD, il ne nécessite pas le recours à un cyclotron. Il est marqué par le  $^{68}\text{Ga}$  issu de la décroissance du  $^{68}\text{Ge}$ , et produit directement par élution d'un générateur, aux normes GMP. Cela permet donc sa confection dans un laboratoire de médecine nucléaire équipé d'un générateur de Ge-68/Ga-68, beaucoup plus répandu et moins onéreux qu'un cyclotron (13).

Le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-RGD, bien que bénéficiant également d'une synthèse plus abordable que le  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD, présente une accumulation dans le sang et une absorption au niveau tumoral plus importante que le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD. Il en résulte donc un moins bon rapport tumeur-sang que pour le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD ou le  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD. Ces deux-derniers obtiennent de très bons rapports tumeurs-sang, avec des valeurs semblables dans la majorité des cas (5). Le taux de fixation au niveau des lésions tumorales a été rapporté à 1,56 %ID/g pour le  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD (9), ce qui est similaire, voire inférieur, au taux de fixation présenté par le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD et le  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-RGD (5,9,10). La dose délivrée au patient est également plus favorable pour le  $^{68}\text{Ga}$  en raison de sa demi-vie plus courte (68 min contre 110min pour le  $^{18}\text{F}$ )(10).

Les études précliniques réalisées chez la souris ne montrent aucun effet toxique pour des doses administrées qui se révèlent largement supérieur à celles injectées chez l'homme (14).

## Les lymphomes non hodgkinien avec extension extra-ganglionnaire

En Suisse, les lymphomes non hodgkinien sont responsable de 3% de la mortalité lié aux cancers (15). Ils représentent un groupe hétérogène de plus de quarante désordres lymphoprolifératifs, classés sur la base de différents critères comme la morphologie, l'immunologie, la génétique et certains critères cliniques (16).

L'importance de l'imagerie par PET-scan dans la prise en charge initiale des lymphomes non hodgkiniens et dans le suivi de la maladie est maintenant établie, et passe principalement par l'utilisation du marqueur  $^{18}\text{F}$ -FDG (17,18).

Le rôle de l'angiogenèse dans la croissance des malignités hématologiques, bien qu'il soit moins étudié pour ces dernières que pour les tumeurs solides, est devenu évident depuis 1994 (16,19). L'importance potentielle de l'angiogenèse tumorale dans les lymphomes est liée à l'association étroite entre la progression de la maladie et l'augmentation de la néoangiogenèse, ce qui en fait un outil pertinent dans la définition de la malignité tumorale et du pronostic (20,21).

Différentes données, analysant aussi bien les propriétés angiogéniques des cellules tumorales que le microenvironnement des néovaisseaux, suggèrent que la néoangiogenèse présente une importance considérable dans plusieurs classes de lymphomes et que son rôle peut varier en fonction du sous-type de lymphomes non hodgkinien impliqué (21,22).

En effet, différentes études démontrent que le degré de vascularisation tumorale, mesuré par méthode directe et indirecte, est corrélé au type histologique du lymphome non hodgkinien, notamment s'il s'agit d'un lymphome à cellules B ou à cellules T. Cependant, il est important de souligner que les résultats des différentes études peuvent être d'interprétation difficile en raison de l'hétérogénéité de l'ensemble des analyses (20).

Les thérapies anti-angiogéniques sont considérées comme un des plus grand progrès réalisé dans le traitement des cancers ces dernières années (23). L'inhibition de l'angiogenèse est une voie majeure dans le développement de nouveaux traitements pour les hémopathies malignes (16).

Il existe déjà un certain nombre de médicaments anti-angiogéniques, dont la majorité cible l'angiogenèse via l'inhibition du VEGF. Dans cette catégorie, un des médicaments le plus étudié, se trouve être le Bevacizumab (Avastin), qui a montré un impact significatif dans le traitement de différents cancers (24–26). Il a également été testé dans les lymphomes non hodgkiniens, et pourrait avoir une grande efficacité dans la réponse au traitement et la survie globale, en combinaison avec de la chimiothérapie (21,27).

Il existe également certains médicaments anti-angiogéniques encore à l'étude, ciblant spécifiquement les intégrines  $\alpha_v\beta_3$ , comme le Cilengitide. Ce dernier

bloque l'angiogenèse en promouvant l'apoptose des cellules endothéliales en prolifération (26). Néanmoins, tous ces traitements en sont encore à leurs prémices.

Les Lymphomes non hodgkiniens qui présentent une extension extra-ganglionnaire sont rares, et l'angiogenèse est mal connue et peu étudiée pour ces cas particuliers. De ce fait, nous avons choisis de cibler notre étude précisément sur ce sous-type tumoral afin de comprendre et de comparer l'expression de la néoangiogenèse dans le cadre des lymphomes s'étendant hors des ganglions lymphatiques.

## Le <sup>18</sup>F-FDG

Le <sup>18</sup>F-FDG est le radiotracteur le plus utilisé en oncologie. Après son administration, le traceur s'accumule dans les cellules en phase de prolifération ainsi que dans les cellules macrophagiques. Les cellules qui métabolisent plus rapidement le glucose accumuleront une plus grande quantité de <sup>18</sup>F-FDG, ce qui en fait un outil important pour l'évaluation des phénomènes tumoraux et également pour l'évaluation de certaines pathologies inflammatoires (28).

Le <sup>18</sup>F-FDG est très utilisé dans le cadre des lymphomes. C'est un outil précieux dans la prise en charge initiale, le suivi de la maladie et l'évaluation du pronostic et de la réponse au traitement (18). Plusieurs études montrent qu'il est hautement sensible dans la détection des lésions lymphomateuses autant au niveau des ganglions qu'en extra-ganglionnaire (29).

Cependant, en dépit des vastes possibilités qu'offre le <sup>18</sup>F-FDG, il ne permet pas d'imager les phénomènes de néovascularisation, responsable de la progression tumorale et de la résistance à certains traitements (28).

## Hypothèse

La néoangiogenèse, qui est une étape primordiale dans le développement des tumeurs, représente un des mécanismes clés des cellules tumorales pour échapper à certains traitements conventionnels. Les thérapies ciblant l'angiogenèse induisent la réduction du nombre de microvaisseaux et permettent l'inhibition de la croissance tumorale (16). Néanmoins, ces modifications ne sont pour le moment pas visibles en imagerie morphologique classique, ainsi on peut uniquement, et dans le meilleur des cas, constater une stabilisation ou une régression de la masse tumorale elle-même. À ce jour, aucune imagerie chez l'homme n'a montré une utilité exploitable en pratique clinique courante dans la détection initiale et le suivi des processus de néoangiogenèse tumorales.

Nous formulons l'hypothèse que le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, qui a déjà fait la preuve de son utilité chez la souris pour l'évaluation de l'angiogenèse tumorale, est susceptible d'apporter une information complémentaire au  $^{18}\text{F}$ -FDG permettant une meilleure caractérisation des lymphomes non hodgkiniens avec extension extra-ganglionnaire ainsi qu'une meilleure prédiction potentielle du pronostic.

Une amélioration de la compréhension de l'angiogenèse dans le lymphome serait également possible. Et, dans l'éventualité de résultats divergents entre les lymphomes étendus et non étendus, nous pourrions améliorer notre connaissance vis-à-vis des points de différences entre ces deux sous-groupes.

Cette étude pilote pourrait donc ouvrir la porte à d'autres futures études, en lien par exemple avec la prédiction du pronostic, l'évaluation de la réponse aux thérapies actuelles, et pourrait mener à l'utilisation plus standard du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, en complément du  $^{18}\text{F}$ -FDG dans le cadre des lymphomes non hodgkiniens avec extension extra-ganglionnaire.

## Méthodologie

Cette étude est une étude pilote monocentrique prospective, à laquelle il était initialement prévu d'inclure 10 patients recrutés parmi les patients suivis en oncologie pour un lymphome non hodgkinien avec extension extra-ganglionnaire et pour lesquels un examen au  $^{18}\text{F}$ -FDG est indiqué dans le cadre du bilan d'extension initiale ou de suspicion de récurrence tumorale.

Il s'agit donc d'étudier, en comparaison, le potentiel du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD pour l'évaluation de la néoangiogenèse chez des patients atteints du dit cancer.

## Modalité de recrutement

Le protocole est présenté au patient par le médecin oncologue ou le spécialiste en médecine nucléaire, dans son service respectif. Les examens de PET/CT ont été effectués dans un délai de maximum 3 semaines. Le consentement signé du patient est recueilli au plus tard le jour du premier examen PET/CT avec un délai de réflexion de minimum 24 heures entre la présentation de l'étude par l'oncologue et la réalisation de celle-ci.

Chaque patient a bénéficié d'une étude de routine par PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG prescrit par l'oncologue, suivi dans un délai de 10 jours, d'un PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD propre à l'étude.

- Protocole du  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT : une acquisition corps entier est réalisée soixante minutes après l'injection intraveineuse de 3,5 MBq/kg de  $^{18}\text{F}$ -FDG. Un CT basse dose est acquis pour la correction de l'atténuation et pour la fusion des images fonctionnelles et morphologiques.
- Protocole du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD PET/CT : une acquisition précoce (<10minutes) corps entier est réalisée après l'injection intraveineuse de 200 MBq de  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD, suivi, une heure après, d'une seconde acquisition corps entier. Un CT basse dose est acquis pour la correction de l'atténuation et pour la fusion des images fonctionnelles et morphologiques.

## Dosimétrie

La dose effective reçue par le patient due à l'injection de  $^{18}\text{F}$ -FDG est de  $19\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ , ce qui correspond à une dose de 4,7mSv pour une activité injectée de 245 MBq pour 70kg. Ainsi, outre la dose d'irradiation correspondant au PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG prescrit par l'oncologue pour le suivi normal de la maladie, s'élevant en moyenne à 9,3mSv, le patient sera exposé à une dose d'irradiation supplémentaire moyenne de 8,6mSv correspondant au PET/CT prévu par la

participation à l'étude. Cela représente une dose globale moyenne de 17,9mSv par participant.

## Critères d'inclusion des patients

- Age ≤ 85 ans
- Indice de Karnofsky : ≥ 80%
- Patients présentant un lymphome non hodgkinien avec extension extra-ganglionnaire histologiquement prouvée, connue pour pouvoir exprimer l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  et pour laquelle un examen au  $^{18}\text{F}$ -FDG est indiqué
- Formulaire de consentement signé

## Critères d'exclusion des patients

- Absence de discernement pour signer le formulaire de consentement
- Grossesse, allaitement
- Age < 18 ans

## Sélection des patients

Sur la durée à disposition de notre étude, nous avons pu inclure 2 patients (tableau 1).

Table 1. Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse (DLBC : Diffuse Large B Cell Lymphoma)

Patient	P1	P2
Genre	Femme	Femme
Age	67 ans	76 ans
Diagnostique	DLBCL + Lymphome folliculaire	DLBCL
Site globale de l'atteinte	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Adénopathies cervicales bilatérales, axillaires droites, sous-carinaires, hilaires droites, coeliaques supérieurs</li> <li><input type="checkbox"/> Lésion péri-bronchique du lobe moyen et de la lingula</li> <li><input type="checkbox"/> Lésion pleurale</li> <li><input type="checkbox"/> Lésions de plusieurs espaces intercostaux</li> <li><input type="checkbox"/> Dissémination pluri-focale endomédullaire du squelette axiale et de la partie proximale du squelette appendiculaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Adénopathies cervicales, mésentériques, rétropéritonéales, hilaires droites, inguinales gauches</li> <li><input type="checkbox"/> Lésion rétro-péritonéale gauche</li> <li><input type="checkbox"/> Lésion splénique</li> <li><input type="checkbox"/> Lésion du corps vertébrale D6 avec extension para-vertébrale droite</li> <li><input type="checkbox"/> Lésion de la 5<sup>ème</sup> côte droite</li> </ul>
Date du diagnostique	27.09.2016 (exérèse d'adénopathie sous-angulo-mandibulaire gauche)	23.11.2015 (ponction biopsie de la masse de la cuisse gauche)
Date du PET/CT FDG	13.10.2016	18.11.2015
Date du PET/CT RGD	21.10.2016	26.11.2015

Les deux patients inclus dans l'étude n'avaient subis aucun traitement avant la réalisation des deux PET/CT. Ils ne présentaient aucune comorbidité ni aucun antécédent relevant pour l'étude.

## Sélection des lésions

Sur la base des analyses des PET-CT au RGD et au FDG effectuées sur les deux patients intégrés dans l'étude, un total de 25 lésions positives au RGD ont été sélectionnées : douze osseuses, dix ganglionnaires, une splénique, une musculaire et une pleurale.

## Analyses statistiques

### Critères d'évaluation primaires et secondaires

Pour chacune des modalités, les SUV maximum et moyen ont été calculés selon la formule suivante :  $SUV = \text{activité mesurée (kBq/mL)} \cdot \text{poids (g)} / \text{activité injectée (kBq)}$ . Les VOI (volume d'intérêt) ont été placés sur les mêmes lésions sur les images  $^{18}\text{F}$ -FDG et  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD grâce au CT de repérage.

Les critères d'évaluation primaires ont été, pour chacune des techniques, définis par

- Sur les images PET :  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{moyen}$ , Volume tumoral métabolique (MTV) ( $\text{cm}^3$ ), activité lésionnelle totale [ $TLG = SUV_{moyen} \cdot MTV$ ] ( $\text{g} \cdot \text{cm}^3/\text{ml}$ ), évaluation visuelle de la morphologie de captation du traceur (diffuse versus périphérique).
- Sur les images CT : taille des lésions dans les trois plans de l'espace (axial, coronal et sagittal).

### Niveau de signification prévu

Pour l'ensemble des analyses statistiques, un  $p < 0,05$  est considéré comme significatif.

### Analyse des atteintes ganglionnaires

Concernant l'analyse des ganglions atteints du LNH présentant une captation du RGD, le plus grand diamètre axial a été mesuré en se basant sur l'analyse des images de CT scan, du PET FDG et PET RGD et en utilisant une échelle de SUV permettant l'optimisation du contraste du signal des lésions par rapport au bruit du fond (0 à 5 pour le PET FDG et 0 à 1.5 pour le PET RGD). L'aspect de captation du RGD sur l'analyse visuelle a été catégorisée en captation périphérique versus captation diffuse.

Pour l'examen PET FDG, les mesures des chiffres de  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ ,  $TLG$  et  $MTV$  ont été effectuées. Pour l'examen PET RGD, les mesures des chiffres de  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$  ont été effectuées. Une mesure du  $MTV$  a été tentée pour les lésions permettant une identification visuelle sur les images fusionnées en tridimensionnel.

### **Analyse des atteintes osseuses**

Concernant l'analyse des lésions osseuses présentant une captation du RGD, l'aspect de captation du RGD sur l'analyse visuelle a été catégorisé en captation périphérique versus captation diffuse.

Pour l'examen PET FDG, les mesures des chiffres de  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ ,  $TLG$  et  $MTV$  ont été effectuées. Pour l'examen PET RGD, les mesures des chiffres de  $SUV_{max}$  et  $SUV_{mean}$  ont été effectuées. Une mesure du  $MTV$  a été tentée pour les lésions permettant une identification visuelle sur les images fusionnées en tridimensionnel.

## Résultats

Sur la base des analyses des PET-CT au RGD et au FDG effectuées sur les deux patients intégrés dans l'étude, un total de 25 lésions positives au RGD a été analysé (douze osseuses, dix ganglionnaires, une splénique, une musculaire et une pleurale).

La moyenne des  $SUV_{max}$  et  $SUV_{mean}$  (g/mL) pour l'ensemble des lésions visualisées sur le PET/CT FDG et le PET/CT RGD était, respectivement : 16.6, IC 95% [13.8, 19.4], 10.4, IC 95% [8.3, 12.5], 2.2, IC 95% [1.9, 2.5] et 1.3, IC 95% [1.1, 1.5].

Pour l'analyse du PET/CT FDG, la moyenne des  $MTV$  et  $TLG$  était de 14.2 cm<sup>3</sup>, IC 95% [2.9, 25.6] et 194 g · cm<sup>3</sup>/mL, IC 95% [6.8, 382.9] respectivement. Pour l'analyse du PET/CT RGD, la moyenne des  $MTV$  était de 8.6 cm<sup>3</sup>, IC 95% [6.3, 10.9].

L'analyse du volume métabolique tumoral a montré la présence d'une corrélation statistiquement positive entre le volume métabolique du FDG et le volume métabolique du RGD (Pearson's  $r=0.65$ ,  $p=0.003$ ). Le volume métabolique du RGD était supérieur d'environ 20% par rapport au volume métabolique du FDG.

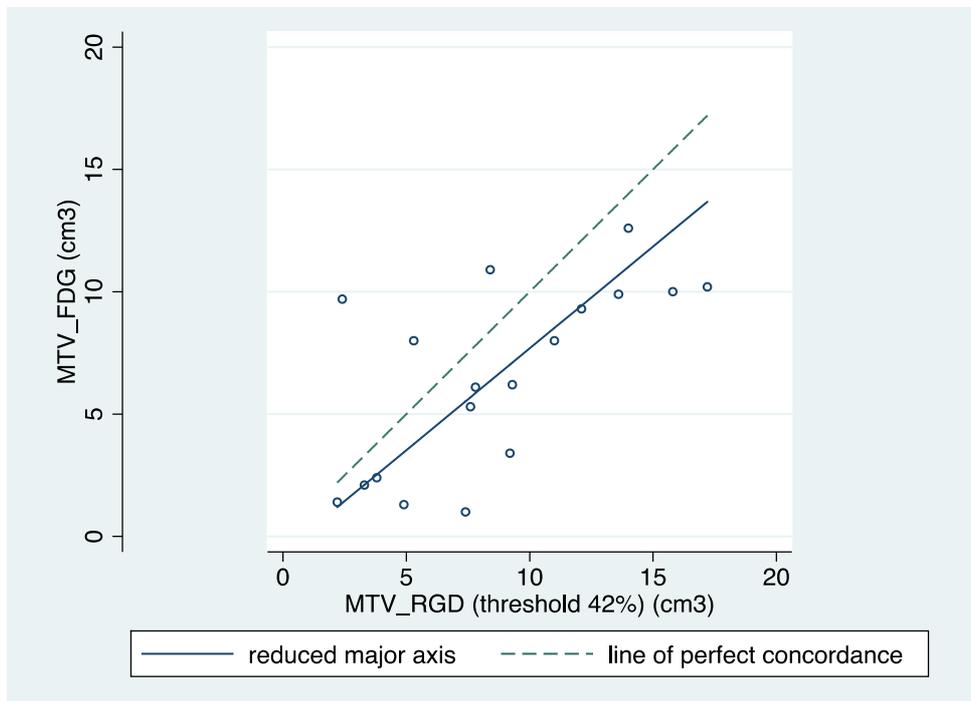


Figure 1. Graphique représentant la corrélation entre le volume métabolique du FDG et le volume métabolique du RGD

Par contre, la comparaison du  $SUV_{max}$  du FDG et du  $SUV_{max}$  du RGD a montré l'absence de corrélation statistiquement significative (Pearson's  $r=0.123$ ,  $p=0.559$ ).

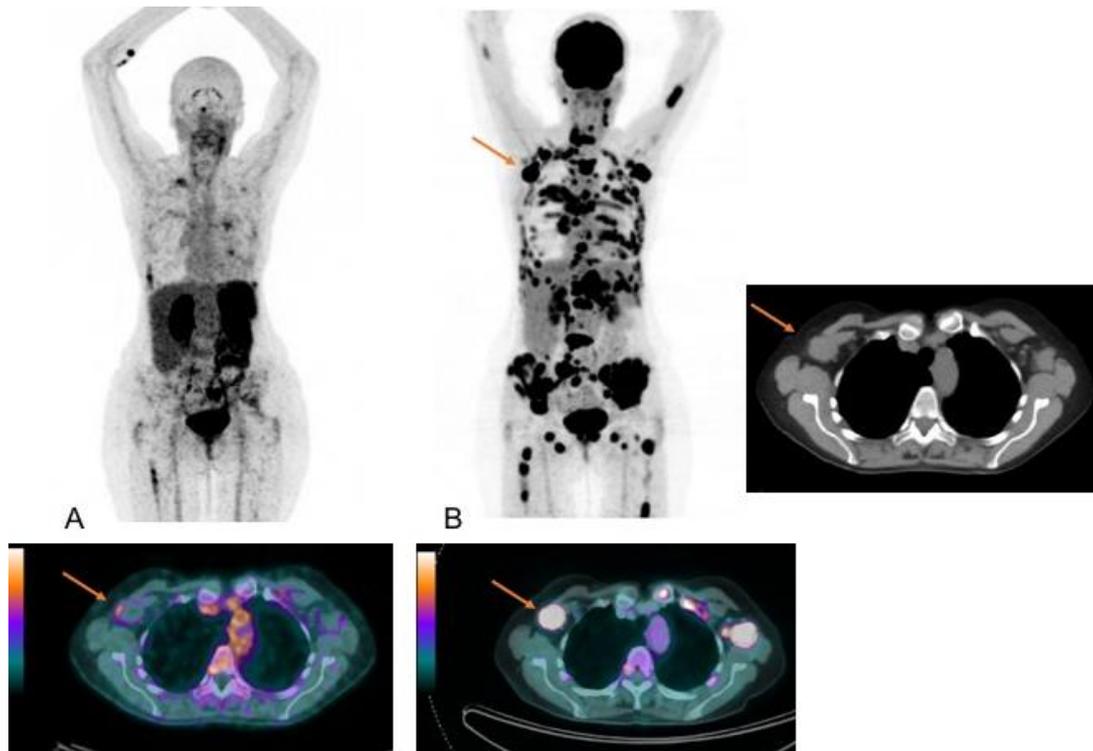


Figure 2. Image PET/CT de la comparaison de la captation préférentiellement périphérique du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD (A) par rapport à la captation avide diffuse du  $^{18}\text{F}$ -FDG (B) au niveau d'une adénopathie axillaire droite supra-centimétrique chez la patiente P1.

L'analyse de la différence des  $SUV_{max}$  du FDG entre les lésions osseuses et ganglionnaires a montré une différence statistiquement significative de la moyenne des valeurs de  $SUV_{max}$  du FDG entre les lésions osseuses et les adénopathies, en faveur d'une activité plus élevée au niveau des adénopathies, suivant un test T de Student ( $20 \pm 1.9$  g/mL pour les adénopathies (n=10) et  $12.8 \pm 1.8$  g/mL pour les lésions osseuses (n=12),  $p=0.011$ ).

A contrario, l'analyse de la différence des  $SUV_{max}$  du RGD entre les lésions osseuses et les adénopathies, il y a également la présence d'une différence statistiquement significative entre les valeurs de  $SUV_{max}$ , mais cette fois avec une activité plus élevée au niveau des lésions osseuses, suivant un test T de Student ( $1.8 \pm 0.2$  g/mL pour les adénopathies (n=10) et  $2.5 \pm 0.2$  g/mL, pour les lésions osseuses (n=12),  $p=0.022$ ).

L'analyse de la différence entre les captations diffuses et périphériques du RGD a mis en évidence la présence d'une différence statistiquement significative entre la moyenne des valeurs de  $SUV_{max}$  de FDG entre les lésions ayant une captation périphérique de RGD et les lésions ayant une captation diffuse de RGD, avec une activité métabolique de FDG plus élevée au niveau des lésions ayant une captation périphérique de RGD, suivant un test T de Student ( $14 \pm 6.2$  g/mL pour les lésions ayant une captation diffuse de RGD (n=16) et  $21.2 \pm 5.2$  g/mL pour les lésions ayant une captation périphérique de RGD (n=9),  $p=0,007$ ).

Il y avait également présence d'une différence statistiquement significative entre la moyenne des valeurs de  $SUV_{max}$  de RGD entre les lésions ayant une captation périphérique de RGD et les lésions ayant une captation diffuse de RGD. Par contre, l'activité métabolique cette fois était plus élevée au niveau des lésions ayant une captation diffuse, suivant un Test T de Student ( $2.4 \pm 0.6$  g/mL pour les lésions ayant une captation diffuse de RGD (n=16) et  $1.7 \pm 0.7$  g/mL pour les lésions ayant une captation périphérique de RGD (n=9),  $p=0.018$ ).

## Discussion

Cette étude a montré une corrélation statistiquement positive entre le volume métabolique du FDG et le volume métabolique du RGD avec un volume métabolique du RGD supérieur d'environ 20% par rapport au volume métabolique du FDG. Cette différence peut être liée à la distribution spatiale plus étendue du RGD, permettant de visualiser, dans un grand nombre de lésions, la néoangiogenèse périphérique avec un volume résultant plus grand.

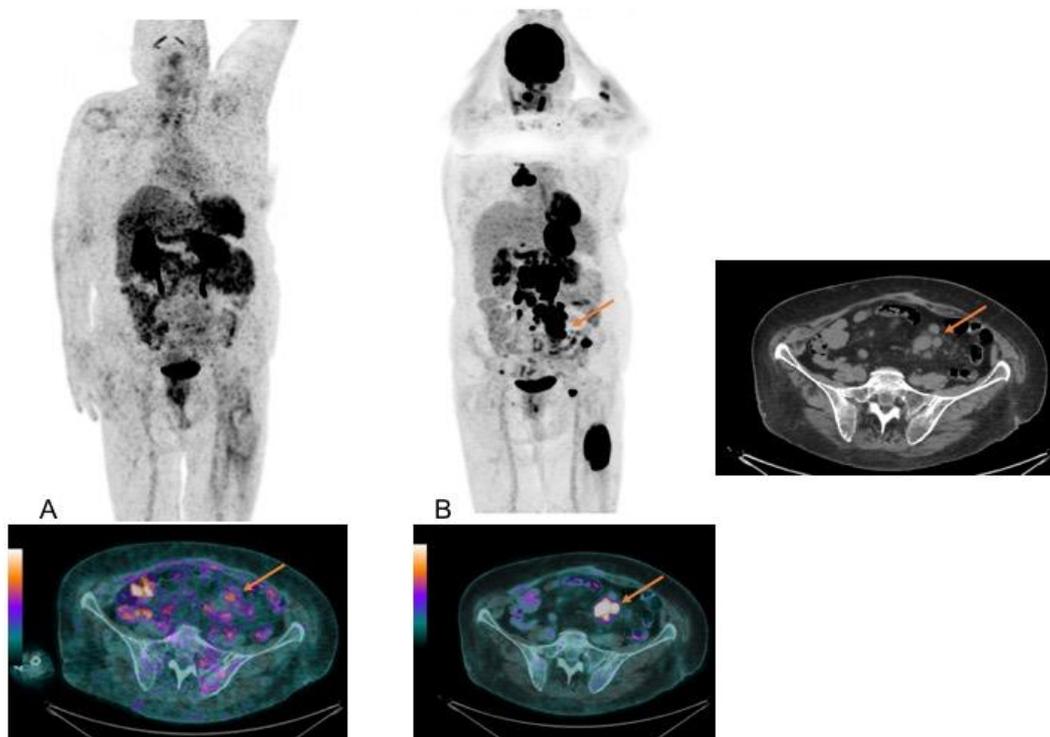


Figure 3. Captation du <sup>68</sup>Ga-NODAGA-RGD au niveau de l'amas ganglionnaire mésentérique de distribution préférentiellement périphérique (A) comparée à la distribution diffuse du <sup>18</sup>F-FDG (B) chez la patiente P2.

Cette observation met en évidence qu'il existe un volume, en périphérie des lésions des lymphomes non hodgkiniens, composé de néovaisseaux, non visualisé sur les images standard de PET/CT au FDG. Cette constatation ouvre un grand panel d'interrogations et de possibilités translationnelles entre la compréhension de la pathophysiologie allant vers des applications thérapeutiques. Une hypothèse intéressante à investiguer pourrait être l'obtention d'information plus poussés quant aux effets des thérapies actuelles, ainsi que leur adaptation en fonction du type d'atteinte, étendu ou non hors des ganglions.

Il est également intéressant d'imaginer que l'étendue, plus ou moins importante, de ce volume périphérique de microenvironnement tumoral pourrait entrer en jeu dans la classification de l'agressivité tumorale ainsi que l'évaluation du pronostic. De plus, il est important également de préciser si cette néoangiogenèse, non prise en compte jusqu'à présent dans la pratique clinique et l'algorithme

décisionnel de la prise en charge thérapeutique, pourrait jouer un rôle dans la réponse ou la résistance aux traitements en cours d'application.

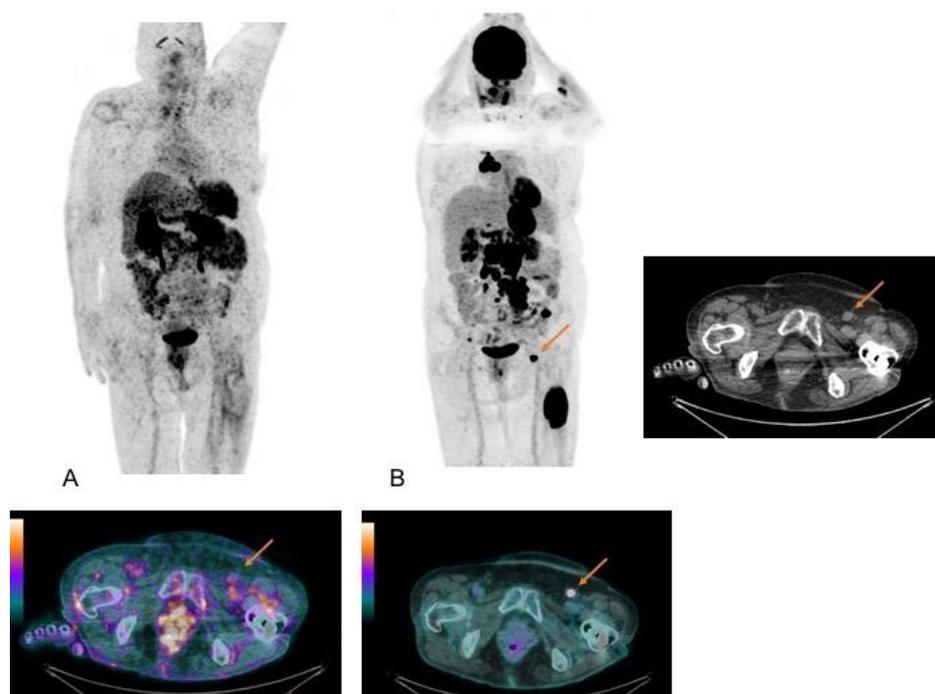


Figure 4. PET/CT montrant une captation périphérique du  $^{68}\text{Ga-NODAGA-RGD}$  au niveau d'un ganglion inguinal gauche secondaire de taille centimétrique (A) par rapport à la captation avide élevée de  $^{18}\text{F-FDG}$  (B) chez la patiente P2.

L'absence de corrélation entre le  $SUV_{max}$  du FDG et le  $SUV_{max}$  du RGD peut être en rapport avec le comportement différent des deux traceurs au niveau de la même lésion, permettant ainsi de visualiser des informations métaboliquement différentes pour chacun des deux traceurs.

Cette constatation a également été mise en avant dans l'étude de *Beer et al.* (30) qui a comparé le  $^{18}\text{F-FDG}$  au  $^{18}\text{F-galacto-RGD}$ . De façon général, il n'y avait pas de corrélation substantielle entre la captation du  $^{18}\text{F-Galacto-RGD}$  et du  $^{18}\text{F-FDG}$ , ce qui suggérait que l'expression de l'intégrine  $\alpha_v\beta_3$  et la captation du glucose n'étaient pas liées de façon étroite dans les lésions malignes, autant au niveau des lésions primaires qu'aux niveaux des métastases. Cela se confirme également dans notre étude, pour chaque groupe de lésions sélectionnées.

Toutefois, l'étude de Beer et al (30) souligne qu'il ne peut être exclu que dans certains sous-groupes tumoraux, il existe une relation plus proche entre le  $^{18}\text{F-Galacto-RGD}$  et le  $^{18}\text{F-FDG}$ . Nos données actuelles ne permettant pas de pousser cette analyse plus en profondeur. Dans ce sens, on espère inclure plus de patients dans notre étude (n=10) afin d'examiner la relation entre les deux traceurs et entre les différents sous-groupes de lésions en question.

La comparaison de l'hyper-métabolisme des traceurs entre les lésions osseuses et les adénopathies a montré une différence significative des chiffres de  $SUV_{max}$ , avec

des valeurs plus élevées de  $SUV_{max}$  du FDG au niveau des adénopathies et des valeurs plus élevées de  $SUV_{max}$  du RGD au niveau des lésions osseuses. Cette différence montre un comportement métabolique différent du LNH selon le site des lésions.

Une captation du RGD plus importante dans l'os a également été constatée par Beer et al. (30). La raison de cette captation plus intense dans les lésions osseuses peut avoir différentes explications. Tout d'abord, l'expression de  $\alpha_v\beta_3$  est un facteur bien connu pour son implication dans la diffusion tumorale, spécialement au niveau des os (30,31). D'un autre côté,  $\alpha_v\beta_3$  est exprimé sur les ostéoclastes et il est impliqué dans différents phénomènes, comme la résorption osseuse ou la diffusion tumorale ciblant spécifiquement les os (31,32). Ces différents éléments pourraient donc contribuer à la captation plus importante du RGD au niveau des lésions osseuses.

La différence des valeurs de  $SUV_{max}$  de FDG entre les lésions ayant une captation périphérique de RGD et les lésions ayant une captation diffuse de RGD avec une activité métabolique de FDG plus élevée au niveau des lésions ayant une captation périphérique de RGD, pourrait être expliquée par la présence de néoangiogenèse périphérique préférentiellement au niveau des lésions présentant un hypermétabolisme de FDG plus élevé et par conséquent un degré d'agressivité plus élevé. Dans leur étude, Beer et al. (30) ont également souligné qu'autant l'expression de  $\alpha_v\beta_3$  que la captation de  $^{18}\text{F}$ -FDG avaient de forte chance d'être corrélés avec l'agressivité et le pronostic dans différentes tumeurs.

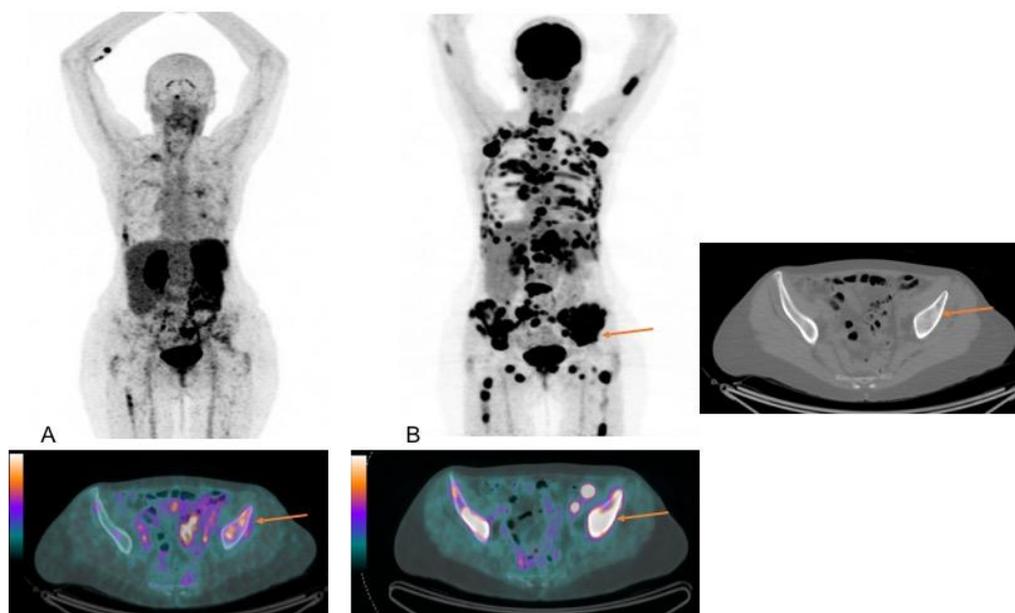


Figure 5. La lésion osseuse secondaire de l'aile iliaque droit montre une captation d'aspect périphérique au PET/CT  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD (A) en comparaison à la captation avide diffuse du  $^{18}\text{F}$ -FDG (B) chez la patiente P1.

Il serait donc potentiellement envisageable d'utiliser la mise en évidence des néovaisseaux via la captation de RGD périphérique aux lésions de LNH comme un

marqueur d'agressivité tumorale. Ce qui pourrait avoir un impact sur le pronostic, l'adaptation des thérapies ainsi que sur la prise en charge initiale. Il serait envisageable d'introduire un nouveau sous-groupe dans la gradation tumorale, impliquant l'étendue de la néoangiogenèse tumorale.

## Limitation de l'étude

Notre étude est limitée par la faible cohorte de patients qu'il a été possible d'inclure. Il était initialement prévu d'en intégrer un nombre plus important mais la difficulté d'identification des patients dans le délai convenu fut problématique. En effet, il était primordial de repérer les patients avant qu'ils aient effectué leur premier PET/CT au FDG car, dans le cas contraire, la dose administrée aurait été trop importante.

Nous avons également dû faire face à des problèmes d'ordre matériel. Des travaux ont malheureusement dû être menés dans la zone GMP du laboratoire, ce qui a causé une pause dans la production du traceur RGD. Le produit arrivant également à sa date de péremption et ne sera plus utilisable d'ici au 31 décembre 2017. Nous avons l'espoir de terminer cette étude chez n=10 patient, notamment grâce à l'arrivée d'un PET/CT digital de nouvelle génération en mars 2018 permettant d'injecter encore moins de radiotracer et de ce fait de proposer le PET/CT au  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD une fois le PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -FDG réalisé, ce qui permettra d'accroître la population potentielle. D'autre part, un nouveau lot de  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD est prévu d'arriver au CHUV à la même période.

Cependant, en dépit de la cohorte réduite dont est composé notre étude, les investigations basées sur l'analyse des lésions individuelles suffisamment nombreuses dans les cas inclus, nous a fournis assez d'arguments pour mettre en évidence la potentielle utilité du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD dans la routine clinique. Il est donc primordial de poursuivre ces investigations dans des études plus larges afin de réaliser des analyses sur un plus grand nombre de patients pour obtenir un meilleur aperçu du potentiel du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD dans la prise en charge de la population des patients oncologiques en générale et des lymphomes non hodgkiniens avec extension extra-ganglionnaire, en particulier.

## Conclusion

En vue des résultats de cette étude, il est évident que les informations fournies par la captation du  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD ne se corrélaient pas à celles du  $^{18}\text{F}$ -FDG, impliquant ainsi un rôle potentiel du RGD comme traceur complémentaire dans l'imagerie tumorale de routine.

Les différentes données apportées par ce nouveau radiotracer sur la néoangiogenèse sont prometteuses pour parvenir à une meilleure caractérisation des lymphomes non hodgkiniens ainsi qu'une meilleure prédiction du pronostic. Le  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD pourrait également jouer un rôle dans l'orientation des traitements existant.

Une confirmation des résultats élucidés par notre étude sur une population plus large est requise pour amener à une meilleure amélioration de la compréhension de l'angiogenèse dans les lymphomes non hodgkiniens et plus particulièrement dans les cas avec extension extra-ganglionnaire.

## Remerciement

Je souhaite remercier cordialement le professeur Prior, le Dr Jreige, le Dr Van-Der-Gucht ainsi que madame Geldhof, qui ont contribué activement à la réalisation de ce travail. Un grand merci également à toute l'équipe du colloque "Lymphomes - Myélome" qui a été d'une grande aide pour le recrutement des patients.

## Bibliographie

1. Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(4).
2. Deshayes E, Dunet V, Rüegg C, Prior JO. Imagerie de la néoangiogenèse en médecine nucléaire. *Médecine Nucl.* 2012;36(10):619–626.
3. Wilder RL. Integrin alpha V beta 3 as a target for treatment of rheumatoid arthritis and related rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* nov 2002;61 Suppl 2:ii96-99.
4. Liu Z, Wang F, Chen X. Integrin  $\alpha\beta3$ -Targeted Cancer Therapy. *Drug Dev Res.* 2008;69(6):329- 39.
5. Knetsch PA, Petrik M, Griessinger CM, Rangger C, Fani M, Kesenheimer C, et al. [ $^{68}\text{Ga}$ ]NODAGA-RGD for imaging  $\alpha\beta3$  integrin expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 1 juill 2011;38(7):1303- 12.
6. Chakraborty S, Chakravarty R, Vatsa R, Bhusari P, Sarma HD, Shukla J, et al. Toward realization of 'mix-and-use' approach in  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmacy: preparation, evaluation and preliminary clinical utilization of  $^{68}\text{Ga}$ -labeled NODAGA-coupled RGD peptide derivative. *Nucl Med Biol.* 1 janv 2016;43(1):116- 23.
7. Kim JH, Lee JS, Kang KW, Lee H-Y, Han S-W, Kim T-Y, et al. Whole-body distribution and radiation dosimetry of  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RGD, a positron emission tomography agent for angiogenesis imaging. *Cancer Biother Radiopharm.* 2012;27(1):65–71.
8. Beer AJ, Haubner R, Sarbia M, Goebel M, Luderschmidt S, Grosu AL, et al. Positron Emission Tomography Using [ $^{18}\text{F}$ ]Galacto-RGD Identifies the Level of Integrin  $\alpha\beta3$  Expression in Man. *Clin Cancer Res.* 1 juill 2006;12(13):3942- 9.
9. Schottelius M, Wester H-J. Molecular imaging targeting peptide receptors. *Methods.* 1 juin 2009;48(2):161- 77.
10. Pohle K, Notni J, Bussemer J, Kessler H, Schwaiger M, Beer AJ.  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGD is a suitable substitute for  $^{18}\text{F}$ -Galacto-RGD and can be produced with high specific activity in a cGMP/GRP compliant automated process. *Nucl Med Biol.* 2012;39(6):777–784.
11. Beer AJ, Haubner R, Goebel M, Luderschmidt S, Spilker ME, Wester H-J, et al. Biodistribution and Pharmacokinetics of the  $\alpha\beta3$ -Selective Tracer  $^{18}\text{F}$ -Galacto-RGD in Cancer Patients. *J Nucl Med.* 8 janv 2005;46(8):1333- 41.

12. Beer AJ, Niemeyer M, Carlsen J, Sarbia M, Nährig J, Watzlowik P, et al. Patterns of  $\alpha\beta 3$  Expression in Primary and Metastatic Human Breast Cancer as Shown by  $^{18}\text{F}$ -Galacto-RGD PET. *J Nucl Med.* 2 janv 2008;49(2):255- 9.
13. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, et al. Processing of generator-produced  $^{68}\text{Ga}$  for medical application. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1741–1748.
14. Buchegger F, Viertl D, Baechler S, Dunet V, Kosinski M, Poitry-Yamate C, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-RGDyK for  $\alpha\beta 3$  integrin PET imaging : Preclinical investigation and dosimetry. *Nuklearmedizin.* 2011;50(6):221- 46.
15. chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf [Internet]. [cité 30 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-chiffres-du-cancer/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf>
16. Ribatti D, Nico B, Ranieri G, Specchia G, Vacca A. The role of angiogenesis in human non-Hodgkin lymphomas. *Neoplasia.* 2013;15(3):231–238.
17. Kumar R, Maillard I, Schuster SJ, Alavi A. Utility of fluorodeoxyglucose-PET imaging in the management of patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Radiol Clin North Am.* 2004;42(6):1083–1100.
18. Gallamini A, Borra A. Role of PET in lymphoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(2):248–261.
19. Paydas S, Seydaoglu G, Ergin M, Erdogan S, Yavuz S. The prognostic significance of VEGF-C and VEGF-A in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 1 janv 2009;50(3):366- 73.
20. Jankowska-Konsur A, Kobierzycki C, Dzięgiel P. Angiogeneza i limfangiogeneza w pierwotnie skórnych chłoniakach T-komórkowych. *Adv Hyg Exp Med Hig Med Doswiadczalnej.* 2015;69.
21. Ruan J, Hajjar K, Rafii S, Leonard JP. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 1 mars 2009;20(3):413- 24.
22. Koster A, Raemaekers JMM. Angiogenesis in malignant lymphoma. *Curr Opin Oncol.* nov 2005;17(6):611.
23. Gougis P, Wassermann J, Spano JP, Keynan N, Funck-Brentano C, Salem JE. Clinical pharmacology of anti-angiogenic drugs in oncology. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 nov 2017;119(Supplement C):75- 93.
24. Sessa C, Guibal A, Del Conte G, Ruegg C. Biomarkers of angiogenesis for the development of antiangiogenic therapies in oncology: tools or decorations? *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(7):378–392.

25. Manzo A, Montanino A, Carillio G, Costanzo R, Sandomenico C, Normanno N, et al. Angiogenesis Inhibitors in NSCLC. *Int J Mol Sci.* 21 sept 2017;18(10):2021.
26. Rüegg C, Hasmmim M, Lejeune FJ, Alghisi GC. Antiangiogenic peptides and proteins: from experimental tools to clinical drugs. *Biochim Biophys Acta BBA-Rev Cancer.* 2006;1765(2):155–177.
27. Stopeck AT, Unger JM, Rimsza LM, Bellamy WT, Iannone M, Persky DO, et al. A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin lymphoma: Southwest oncology group study S0108. *Leuk Lymphoma.* 1 janv 2009;50(5):728- 35.
28. Chen K, Chen X. Positron emission tomography imaging of cancer biology: current status and future prospects. In: *Seminars in oncology.* Elsevier; 2011. p. 70–86.
29. Luigi Zinzani P, Stefoni V, Tani M, Fanti S, Musuraca G, Castellucci P, et al. Role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1781–1787.
30. Beer AJ, Lorenzen S, Metz S, Herrmann K, Watzlowik P, Wester H-J, et al. Comparison of integrin  $\alpha\beta 3$  expression and glucose metabolism in primary and metastatic lesions in cancer patients: a PET study using 18F-galacto-RGD and 18F-FDG. *J Nucl Med.* 2008;49(1):22–29.
31. Sloan EK, Pouliot N, Stanley KL, Chia J, Moseley JM, Hards DK, et al. Tumor-specific expression of  $\alpha\beta 3$  integrin promotes spontaneous metastasis of breast cancer to bone. *Breast Cancer Res.* 11 avr 2006;8:R20.
32. Nakamura I, Pilkington MF, Lakkakorpi PT, Lipfert L, Sims SM, Dixon SJ, et al. Role of alpha (v) beta (3) integrin in osteoclast migration and formation of the sealing zone. *J Cell Sci.* 1999;112(22):3985–3993.

## Annexes

1. Protocole
2. Formulaire d'information au patient
3. Protocole de la CER-VD
4. Protocole de Swissmedic