

Imagerie moléculaire de l'angiogenèse : Les premiers pas ?

Khaldoun Kerrou¹, Joseph Gligorov²

1- Service de Médecine Nucléaire, APHP Tenon, CancerEst, Université Paris VI, Paris

2- Service d'Oncologie Médicale, APHP Tenon, CancerEst, Université Paris VI, Paris

<joseph.gligorov@tnn.ap-hop-paris.fr>

Parmi les différentes avancées thérapeutiques dans la prise en charge des cancers, il en existe une qui découle d'un rêve ancien qu'est celui de contrôler la vascularisation des tumeurs et ainsi, sans aucune action antinéoplasique directe, de pouvoir inhiber la croissance. Même si nous sommes loin d'y être arrivés parfaitement, l'utilisation de thérapies anti-angiogéniques dans des cancers en théorie aussi différents que les cancers digestifs, du rein, de la glande mammaire ou des bronches témoigne de l'importance intrinsèque du contrôle de l'angiogenèse dans le processus cancéreux [1]. Par ailleurs, les cellules tumorales possèdent parmi de nombreuses propriétés leur conférant une capacité d'adaptation à un environnement théoriquement peu propice, celle de pouvoir synthétiser du glucose en milieu hypoxique et ainsi transformer un handicap environnemental en atout majeur. Cette consommation accrue de glucose en milieu hypoxique, dit effet Warburg, s'accompagne dans les suites du processus carcinogénique de la sécrétion de *Hypoxia Inducible Factor* (HIF)-1 entraînant ainsi très précocement un signal pro-angiogénique [2]. Il existe donc un lien théorique entre métabolisme et angiogenèse expliquant l'intérêt théorique d'une imagerie métabolique comme évaluation indirecte du processus angiogénique, mais également celle de l'utilisation de traceurs ciblant l'hypoxie ou des marqueurs directs d'angiogenèse.

Parallèlement, le développement des traitements anti-angiogéniques ciblant principalement le VEGF et son récepteur ont amené à une recherche importante sur des marqueurs prédictifs spécifiques d'efficacité ou non afin de pouvoir préciser au mieux les stratégies d'utilisation de ces traitements [3]. Parmi les outils prédictifs, la tomographie par émission de positons (TEP) a sa place. De nombreux axes de recherche utilisant différents traceurs sont en cours de développement et d'évaluation, mais nous ne prendrons ici que quatre exemples permettant de comprendre au mieux quels sont ces axes. Il s'agit du ¹⁸F-DG TEP (ou TEP au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose), le marqueur métabolique de référence, du ¹⁸F-MISO TEP (ou TEP au ¹⁸F-Fluoromisonidazole, 3-fluoro-1-(2-nitro-1-imidazolyl)-2-propanol) qui est un marqueur d'hypoxie, du TEP au VEGF/VEGF-R marqué et du ¹⁸F-galactose RGD PET qui est un marqueur d'expression de l'intégrine $\alpha_v\beta_3$ fortement exprimée sur les cellules endothéliales activées lors de l'angiogenèse.

¹⁸F-DG TEP : marqueur métabolique universel et caractérisation de l'angiogenèse ?

La cinétique de captation et de relargage du ¹⁸F-DG dépend essentiellement de l'expression des gènes associés à des transporteurs de glucose et hexokinases,

mais pourrait être modulée par d'autres gènes dont certains gènes d'angiogenèse. Une étude récente a évalué chez des patients porteurs de tumeur colique primitive en préopératoire la cinétique ¹⁸F-DG par méthode TEP et a cherché à corréler celle-ci à l'expression génique étudiée sur la pièce tumorale. Au total, 23 gènes liés à l'angiogenèse ont été étudiés. L'analyse a révélé une corrélation positive significative entre la cinétique du ¹⁸F-DG TEP et l'expression du VEGF-A et de l'angiopoïétine-2. De fait, l'expression de certains gènes impliqués dans le processus angiogénique contribue pour 50 % à la variation de la cinétique du ¹⁸F-DG. Il paraît donc possible de prévoir indirectement l'expression de VEGF-A et de l'angiopoïétine-2 via le ¹⁸F-DG et ainsi de définir des candidats potentiels aux traitements anti-angiogéniques [4].

Dans les études précliniques, il existe une corrélation constante entre l'hypoxie aiguë et l'augmentation de la captation du FDG par les cellules normales et/ou tumorales. Toutefois, cette captation est variable en fonction du modèle tumoral [5]. Globalement, les résultats suggèrent un début de réponse cellulaire rapide à l'hypoxie avec une tendance à l'optimisation de l'absorption de glucose. Ainsi, l'imagerie métabolique par ¹⁸F-DG mérite une évaluation prospective de son intérêt prédictif dans la réponse aux traitements anti-angiogéniques.

¹⁸F-MISO TEP : marqueur d'hypoxie et lien avec l'angiogenèse

Il s'agit d'un marqueur dont la diffusion est homogène dans la plupart des tissus normaux. Sa rétention tissulaire dépend de l'activité NO réductase et est uniquement sensible à l'hypoxie dans les cellules viables. Il n'est donc pas conservé dans les processus nécrotiques. Plusieurs études portant sur des accidents ischémiques cérébraux ou cardiaques ont démontré la capacité du traceur à détecter les tissus hypoxiques. Ce traceur a été notamment évalué en clinique pour la surveillance de l'évolution de l'hypoxie au niveau des tumeurs bronchiques en cours de radiothérapie, ainsi que la prédiction de radiosensibilité de certaines tumeurs comme les sarcomes ou les cancers ORL. Il s'agit donc d'un traceur d'hypoxie méritant probablement d'être évalué dans la prédiction de réponse à certains traitements anti-angiogéniques [6].

TEP au VEGF/VEGF-R marqué : lorsque la cible se précise, la prédiction est plus proche

L'utilisation d'anticorps anti-VEGF ou anti-VEGF-R radiomarqués est un axe de recherche logique dans la détection et la caractérisation des processus angiogéniques. La distribution et la clairance de la plupart de ces anticorps se sont révélées être tout à fait hétérogènes non seulement entre les modèles explorés mais également pour un même modèle à différents instants rendant leur utilisation

difficile. Dans une étude récente, le bevacizumab a été marqué au ⁸⁹Zr et dans un modèle préclinique de cancer ovarien a permis de suivre la cinétique d'absorption et la localisation du traceur par TEP. Plus intéressante semble l'approche consistant à marquer le VEGF121 au ⁶⁴Cu afin d'étudier en TEP la répartition du VEGF-R au niveau des différents sites tumoraux et leur variabilité dans le temps. Ces approches de cartographie « dynamique » d'une cible thérapeutique sont plus proches d'une véritable recherche de prédiction d'efficacité des traitements ciblés [7].

¹⁸F-galacto-RGD PET : ou lorsque l'évaluation moléculaire porte sur un facteur pronostique et prédictif déjà identifié

L'intégrine $\alpha_v\beta_3$ est une cible intéressante pour des thérapies spécifiques en oncologie. Fortement exprimée sur les cellules endothéliales activées lors de l'angiogenèse, cette intégrine joue un rôle important dans la régulation de la croissance tumorale, notamment son agressivité locale et son potentiel métastatique. En outre VEGF, VEGF-R et $\alpha_v\beta_3$ ogénique dans certains modèles comme le cancer du sein et ces voies de signalisation interagissent [8]. La synthèse d'un traceur spécifique ¹⁸F-galacto-RGD de l' $\alpha_v\beta_3$ pour la TEP était un défi intéressant pour l'étude de l'angiogenèse. Il a permis une première étude clinique récente dans une population hétérogène et limitée de patientes atteintes de cancer du sein dans un objectif d'évaluation et de corrélation de ce marqueur à l'ex-

pression de l'intégrine [9]. Ces résultats très préliminaires montrent la possibilité d'une évaluation de l'activité angiogénique et surtout une bonne corrélation de l'expression de $\alpha_v\beta_3$ et de l'imagerie TEP.

Conclusion

On notera la multitude de possibilités d'évaluation directe ou indirecte de l'angiogenèse et l'absence de données prospectives conséquentes permettant une évaluation du caractère prédictif de ces outils quant au choix soit de l'utilisation d'anti-angiogéniques, soit de tel ou tel anti-angiogénique en fonction de la cible angiogénique recherchée. Ceci est dû à certaines difficultés d'accès aux nouveaux traceurs encore au stade d'expérimentation clinique, mais également à la nécessité d'intégrer l'imagerie moléculaire par TEP dans les programmes de recherche clinique transversale portant sur l'angiogenèse.

Références

1. Folkman J. *Nat Rev Drug Discov* 2007 ; 6 : 273-86.
2. Vander Heiden MG, et al. *Science* 2009 ; 324 : 1029-33.
3. Sessa C, et al. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 ; 5 : 378-91.
4. Strauss LG, et al. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 1238-44.
5. Dierckx RA, et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008 ; 35 : 1544-9.
6. Padhani AR, et al. *Eur Radiol* 2007 ; 17 : 861-72.
7. Cai W, et al. *J Nucl Med* 2008 ; 49 (Suppl. 2) : 113S-28S.
8. De S, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 7589-94.
9. Beer AJ, et al. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 255-9.