

# <sup>68</sup>Ga-FAPI, le nouveau <sup>18</sup>F-FDG ?

Alexis Huot Daneault<sup>1</sup>, Étienne Rousseau<sup>1</sup>

1. Département de médecine nucléaire et de radiobiologie, Université Sherbrooke, Sherbrooke, Qc

## INTRODUCTION

La tomographie par émission de positron (TEP) au fluorodésoxyglucose marqué au fluor-18 (<sup>18</sup>F-FDG) est devenue une modalité d'imagerie incontournable en oncologie. L'utilité de la TEP au <sup>18</sup>F-FDG est toutefois limitée dans l'évaluation de certaines néoplasies en raison de différents facteurs.

Une nouvelle famille de radiotraceurs en cours de développement, les inhibiteurs de la protéine d'activation du fibroblaste (FAP) marqués au gallium-68, pourront potentiellement pallier aux lacunes du <sup>18</sup>F-FDG et même, être utilisés comme agent théranostiques.

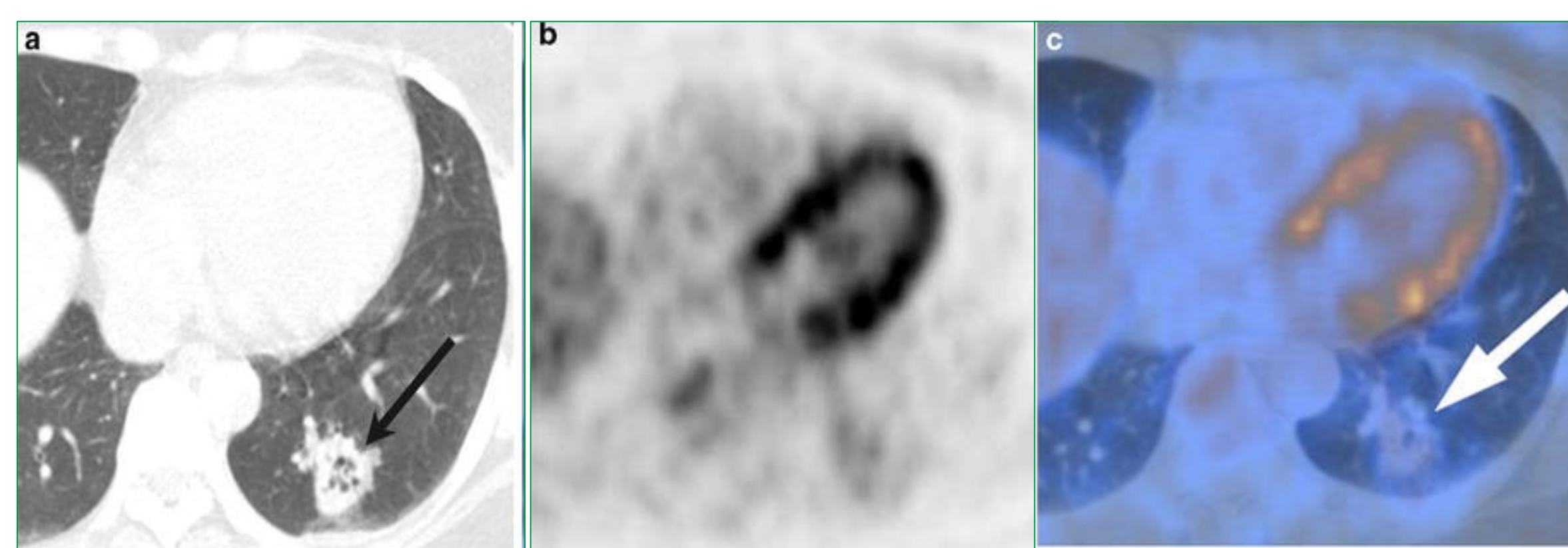
## LES FAIBLESSES DU <sup>18</sup>F-FDG

### 1) La faible captation de certaines néoplasies

Tableau 1. Mécanismes pouvant expliquer la faible captation absolue ou relative de <sup>18</sup>F-FDG par certaines tumeurs

Mécanismes explicatifs	Exemples
<b>Faible taux de prolifération cellulaire</b>	Cancers bien différenciés : prostate, thyroïde, tumeur neuroendocrine, lymphome de bas grade
<b>Faible contraste</b>	Métastases hépatiques, métastases cérébrales, hépatocarcinome, cholangiocarcinome, cancer ORL
<b>Faible cellularité</b>	Néoplasies mucineuses
<b>Mécanismes cellulaires spécifiques limitant le transport ou la séquestration du <sup>18</sup>F-FDG</b>	Hypernéphrome (G6P) Myélome multiple (HK2)
<b>Faible taille des lésions</b>	Toutes lésions millimétriques, et à plus forte raison celles légèrement hypercaptantes (effet de volume partiel)

Figure 1. Exemple de cancer faiblement captant: carcinome bronchoalvéolaire mucineux



Adaptée de Annals of Nuclear Medicine (Mars 2010)

### 2) La difficulté à différencier les processus néoplasiques des processus inflammatoires, infectieux ou granulomateux.

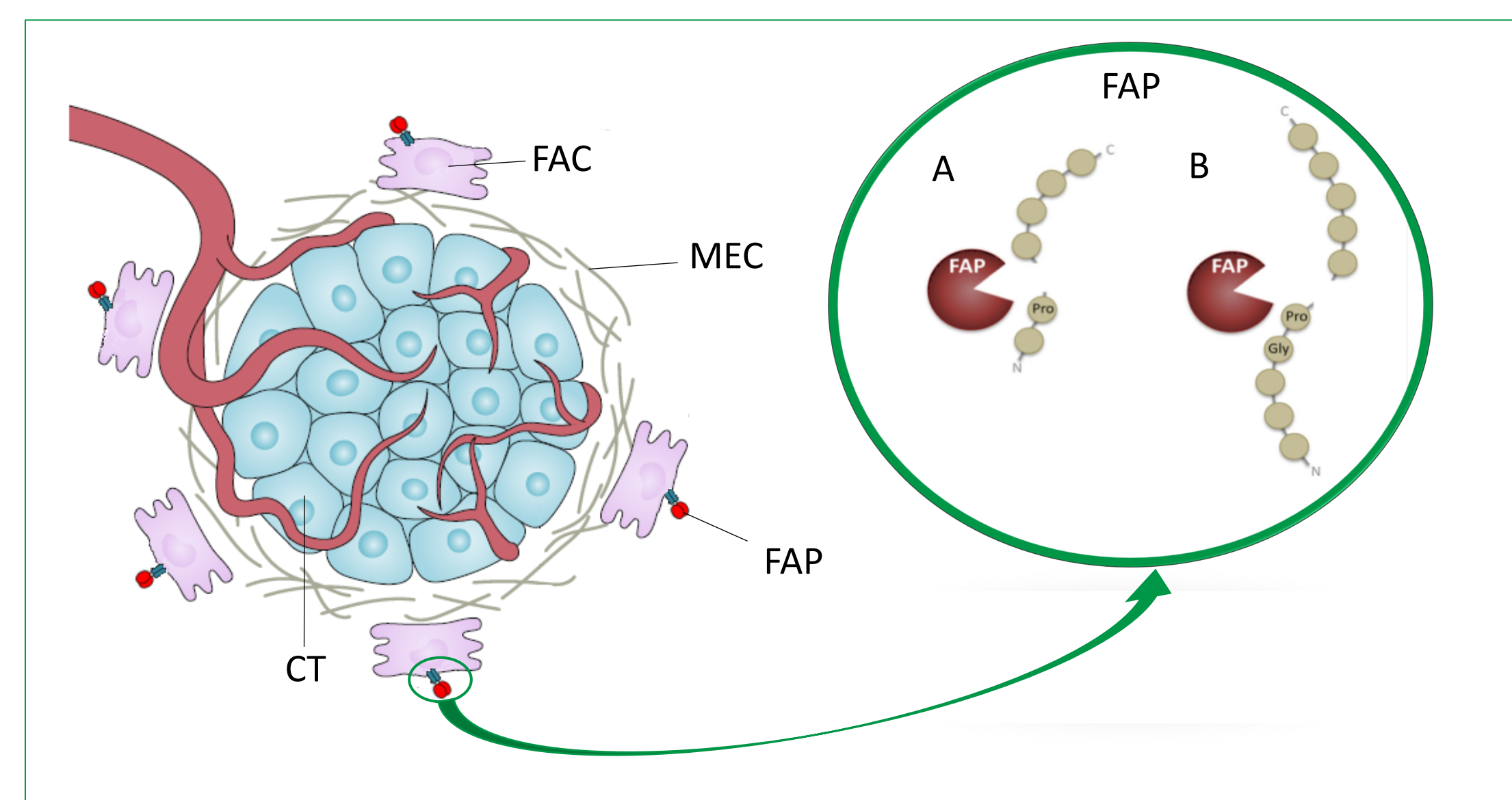
Il est difficile de différencier les processus néoplasiques des processus inflammatoires, infectieux ou granulomateux sur la base de leur captation de <sup>18</sup>F-FDG(6). Bien que la corrélation par tomodensitométrie permette parfois de faire la distinction, certains cas restent équivoques.

## LE <sup>68</sup>GA-FAPI

### La cible : La protéine d'activation des fibroblastes

Le FAPI cible les fibroblastes associés au cancer. Ceux-ci sont retrouvés dans une majorité de néoplasies(3). Leur rôle est d'organiser le stroma tumoral pour permettre la croissance des cellules cancéreuses(3). Le FAPI cible une enzyme propre aux fibroblastes associés au cancer, la protéine d'activation des fibroblastes(3).

Figure 2. L'activité enzymatique exo et endopeptidase distinctive de la protéine d'activation des fibroblastes exprimée par les fibroblastes associés au cancer



Adaptée de Nature Reviews Drug Discovery (Février 2019) et Clinical Proteomics(Avril 2014)

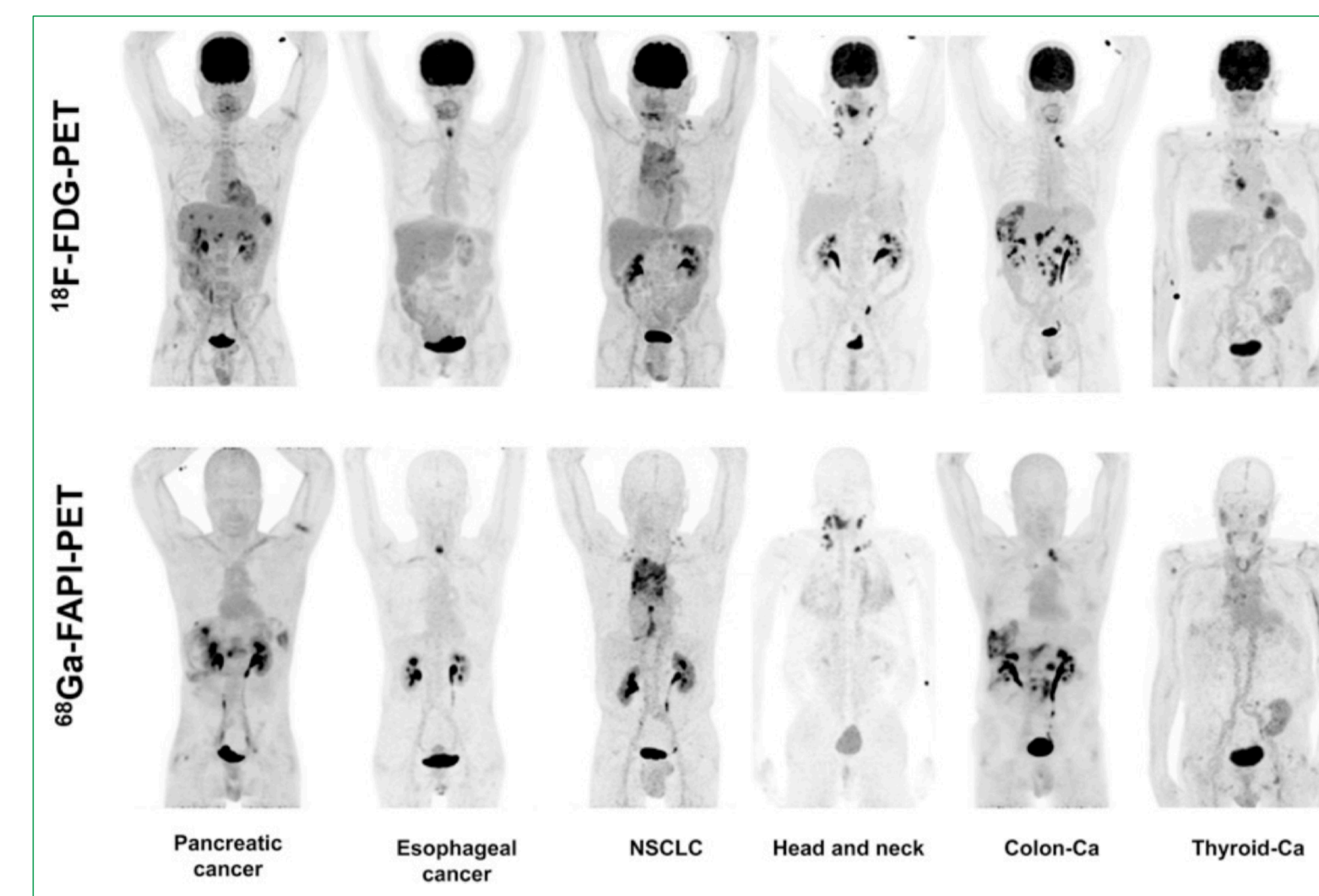
CT: Cellule tumorale, FAC: Fibroblaste associé au cancer, FAP: Protéine activatrice des fibroblastes, MEC: Matrice extracellulaire  
A: Activité exopeptidase, B: Activité endopeptidase

## LES AVANTAGES DIAGNOSTIQUES DU <sup>68</sup>GA-FAPI

### 1) Augmentation du contraste

Étant donné la faible captation physiologique, les images de TEP au <sup>68</sup>Ga-FAPI comporte un faible bruit de fond et permettent de détecter des lésion plus petites ou plus faiblement hypercaptantes (2). Par rapport à la TEP au <sup>18</sup>F-FDG, cela est particulièrement appréciable pour les lésions hépatiques, cérébrales, du tractus intestinal et de la sphère ORL(1).

Figure 3. Comparaison chez six patients atteints de cancer différents de la captation de <sup>18</sup>F-FDG et de <sup>68</sup>Ga-FAPI



Journal of Nuclear Medicine. (Mars 2019)

### 2) Meilleure détection/caractérisation des tumeurs peu avides de FDG

La TEP au <sup>68</sup>Ga-FAPI permet une meilleure détection des tumeurs qui comportent des mécanismes spécifiques limitant l'accumulation de <sup>18</sup>F-FDG, ou celles dont l'accumulation est très variable ou ne corrèle pas nécessairement avec le degré de malignité (par exemple: cancer du pancréas, sarcome). Toutefois, certaines tumeurs comme le cancer de la thyroïde bien différencié, le cancer rénal, et certaines tumeurs neuroendocrines captent peu le <sup>68</sup>Ga-FAPI(1).

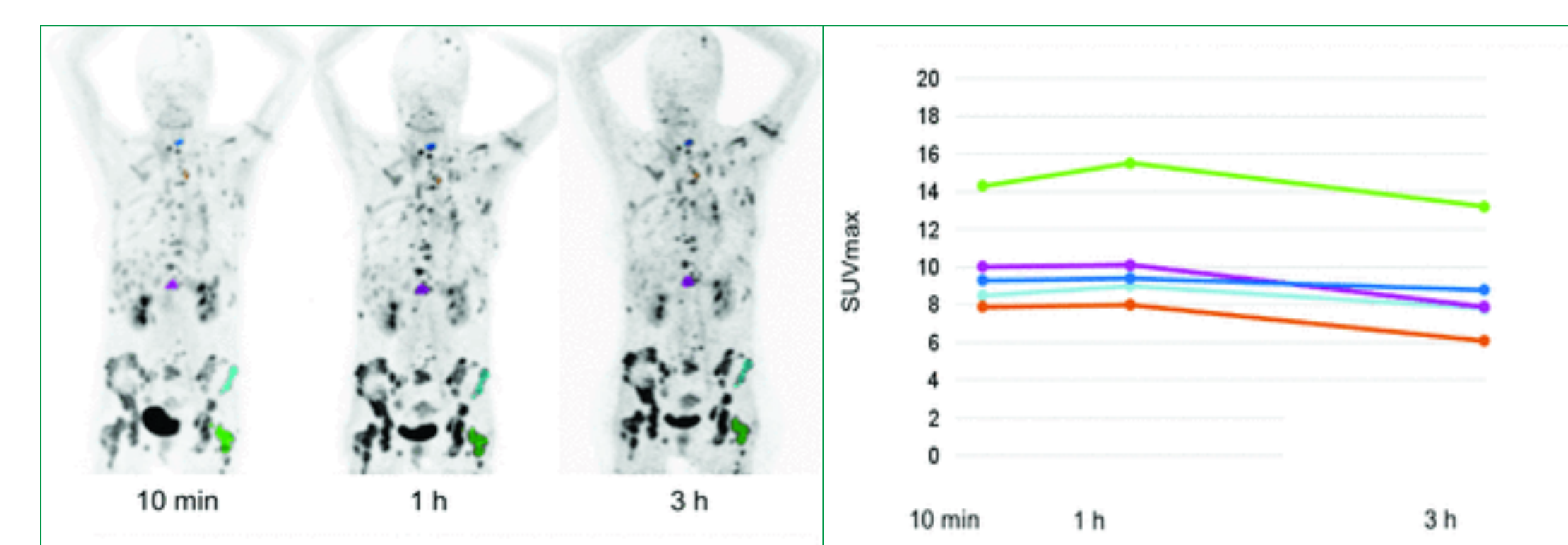
### 3) Préparation simplifiée pour le patient

La TEP au <sup>68</sup>Ga-FAPI ne nécessite aucune préparation particulière contrairement à la TEP au <sup>18</sup>F-FDG pour laquelle les patients doivent être à jeun, avoir une glycémie contrôlée, et avoir limité préalablement les efforts physiques(2).

### 4) Acquisition précoce des images

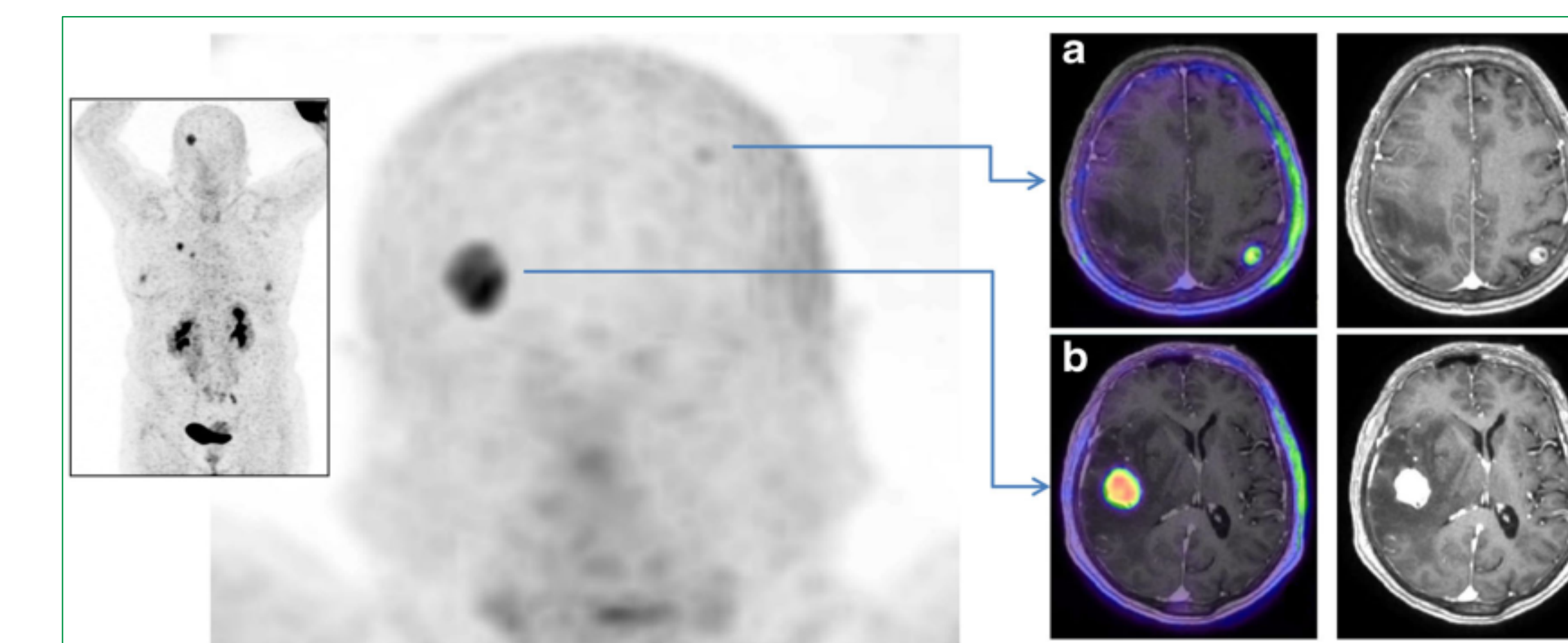
Les images au <sup>68</sup>Ga-FAPI peuvent être obtenues seulement 10 minutes après l'injection du radiotraceur contre 60 minutes pour le <sup>18</sup>F-FDG(2).

Figure 4. Intensité de la captation du <sup>68</sup>Ga-FAPI en fonction du temps



Journal of Nuclear Medicine. (Mars 2019)

Figure 5. Métastases cérébrales d'un cancer pulmonaire



Adaptée de European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (Mai 2019)

## LE <sup>68</sup>GA-FAPI COMME AGENT THÉRANOSTIQUE

Étant donné l'absence d'accumulation significative du radiotraceur dans les tissus sains, le FAPI pourra éventuellement être jumelé à un émetteur alpha ou bêta et être utilisé comme agent théranostique(même traceur pour l'imagerie et la thérapeutique)(4).

Pour l'instant, seulement un patient a été traité avec une faible dose de FAPI marqué à l'yttrium-90 dans une étude de preuve de concept. Celui-ci a tout de même démontré une diminution significative des douleurs néoplasiques, malgré les faibles doses reçues(4).

Des équipes de recherches tentent de modifier la molécule pour en augmenter le temps de résidence dans les fibroblastes associés au cancer, afin d'augmenter les effets thérapeutiques et de limiter les effets néfastes.

## CONCLUSION

Le <sup>68</sup>Ga-FAPI est un radiotraceur très prometteur appelé à compléter ou peut-être même remplacer le <sup>18</sup>F-FDG. De plus, la très faible accumulation du radiotraceur dans les tissus sains ouvre la porte à son utilisation comme agent théranostique.

## RÉFÉRENCES

- Kratochwil C et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. J Nucl Med. 2019 Jun;60(6):801-805
- Giesel FL et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. J Nucl Med. 2019 Mar;60(3):386-392
- Lindner T et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. J Nucl Med. 2018 Sep;59(9):1415-1422
- Lindner T et al. Targeting of activated fibroblasts for imaging and therapy. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry. (2019) 4:16
- Chen X, Song E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts. Nat Rev Drug Discov. 2019 Feb;18(2):99-115.
- Giesel FL et al. FAPI-PET/CT improves staging in a lung cancer patient with cerebral metastasis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 Jul;46(8):1754-1755
- Shim SS, Han J. FDG-PET/CT imaging in assessing mucin-producing non-small cell lung cancer with pathologic correlation. Ann Nucl Med. 2010 Jun;24(5):357-62