LA **TEP-4FMFES** DANS L'ÉVALUATION DE CANCERS DU SEIN EXPRIMANT LES RÉCEPTEURS OESTROGÉNIQUES

Par Marianne Pharand
R4 en Médecine Nucléaire

Supervisée par
Dr Éric Turcotte et Michel Paquette, PhD

UdS Université de Sherbrooke

CANCER DU SEIN

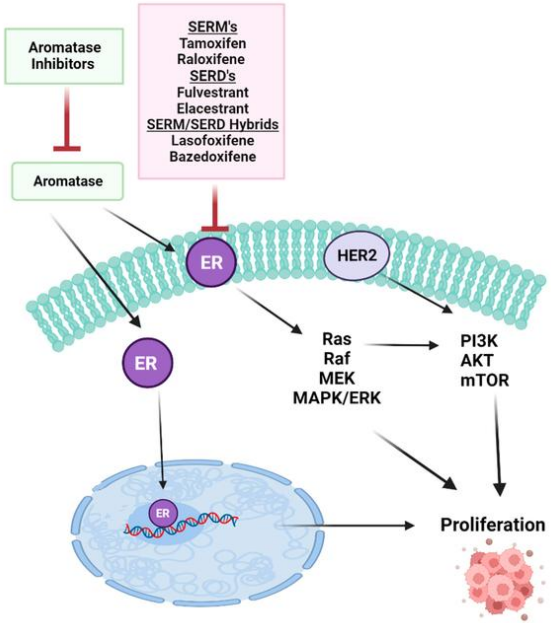
Hormonosensibilité

70-80% des cancers du sein sont hormonosensibles
- Facteur de bon pronostic
- Hormonothérapie

Gold standard : coloration immunohistochimique
- Difficulté d'accès de certaines lésions
- Risque de faux négatifs
- Évaluation limitée de l'hétérogénéité de la maladie

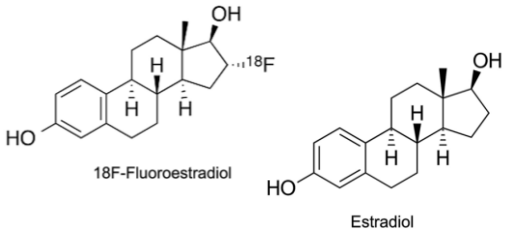
Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

95% expriment les récepteurs oestrogéniques (ER)
Enjeux de détection à l'imagerie conventionnelle



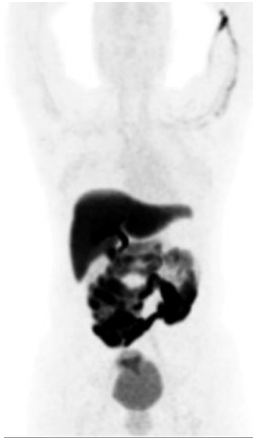
Miziak P et al. Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer. Cancers (Basel) (2023)
Lobular Breast Cancer Alliance, Differences Between Invasive Lobular Carcinoma and Invasive Ductal Carcinoma Tumor Cells Infographic (2022)

TEP AU 18F-FLUOROESTRADIOL



Imagerie fonctionnelle qui utilise le 16α-[^{18}F]fluoroestradiol, un **analogue de l'estradiol**, pour évaluer l'expression des ER (α > β) du cancer du sein et de ses métastases

- Évaluation de lésions difficilement atteignables à la biopsie ou dont la biopsie est non concluante
- Orienter le traitement initial d'une maladie métastatique ou suivant la progression d'une atteinte métastatique
- Identifier des sites de néoplasie mammaire exprimant les ER lorsque d'autres tests sont équivoques



Normal

Lésions ER+

SR O'Brien, 18F-Fluoroestradiol (FES) PET/CT: review of current practice and future directions (2022)
Mankoff D et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Estrogen Receptor Imaging of Patients with Breast Cancer Using FES (2024)

Université de Sherbrooke

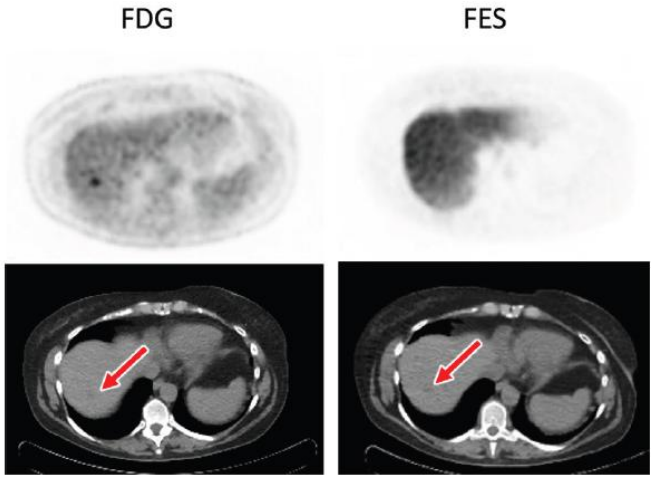
TEP AU 18F-FLUOROESTRADIOL

Limitations

Évaluation limitée à proximité des sites d'hyperfixation physiologique

Contraste et hyperfixation des lésions d'intérêt relativement faible :

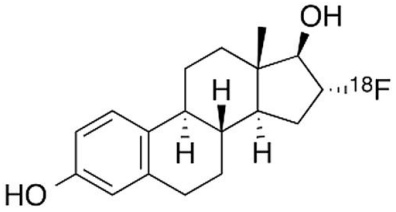
- Métabolisme rapide du radiotraceur
- Liaison du radiotraceur aux protéines plasmatiques



SR O'Brien, 18F-Fluoroestradiol (FES) PET/CT: review of current practice and future directions (2022)
Mankoff D et al. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Estrogen Receptor Imaging of Patients with Breast Cancer Using FES (2024)

18F-4FMFES

4,16α-[16α-^{18}F]difluoro-11β-methoxyestradiol est un dérivé du 16α-[^{18}F]fluoroestradiol, dont l'ajout d'un fluor et d'un groupement méthoxyl permet d'améliorer le rapport de l'activité des tissus cibles et non-cibles



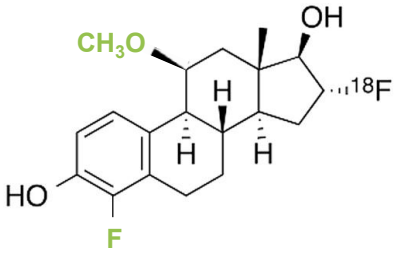
16α-[^{18}F]fluoroestradiol

+ 11β-methoxy

↓ liaison aux protéines plasmatiques (SHBG)

+ 4-fluoro

↑ stabilité in vivo → ↓ métabolites circulants



4-fluoro-11β-methoxy-16α-[^{18}F]-fluoroestradiol

SR O'Brien, 18F-Fluoroestradiol (FES) PET/CT: review of current practice and future directions (2022)

Université de Sherbrooke

Improved Estrogen Receptor Assessment by PET Using the Novel Radiotracer ^{18}F-4FMFES in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer Patients: An Ongoing Phase II Clinical Trial

Michel Paquette, Éric Lavallée, Serge Phoenix, René Ouellet, Helena Senta, Johan E. van Lier, Brigitte Guérin, Roger Lecomte, and Éric E. Turcotte

Sherbrooke Molecular Imaging Center, Research Center of the Sherbrooke University Hospital (CRCHUS), and Department of Nuclear Medicine and Radiobiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

But

Comparer le potentiel diagnostique de la TEP 4FMFES par rapport à la TEP FES

Échantillon

31 patients avec cancer du sein ER+

Méthodologie

TEP-4FMFES et TEP-FES réalisées séquentiellement

Dosage sérique des métabolites

After encouraging preclinical and human dosimetry results for the novel estrogen receptor (ER) PET radiotracer 4-fluoro-11β-methoxy-16α-^{18}F-fluoroestradiol (^{18}F-4FMFES), a phase II clinical trial was initiated to compare the PET imaging diagnostic potential of ^{18}F-4FMFES with that of 16α-^{18}F-fluoroestradiol (^{18}F-FES) in ER-positive (ER+) breast cancer patients. **Methods:** Patients diagnosed with ER+ breast cancer (n = 31) were recruited for this study, including 6 who underwent mastectomy or axillary node dissection. For each patient, ^{18}F-FES and ^{18}F-4FMFES PET/CT scans were done sequentially (within a week) and in random order. One hour after injection of either radiotracer, a head-to-thigh static scan with a 2-min acquisition per bed position was obtained. Blood samples were taken at different times after injection to assess each tracer metabolism by reverse-phase thin-layer chromatography. The SUV_{mean} of nonspecific tissues and the SUV_{max} of the tumor were evaluated for each detected lesion, and tumor-to-nonspecific organ ratios were calculated. **Results:** Blood metabolite analysis 60 min after injection of the tracer showed a 2.5-fold increase in metabolic stability of ^{18}F-4FMFES over ^{18}F-FES. Although for most foci ^{18}F-4FMFES PET had an SUV_{max} similar to that of ^{18}F-FES PET, tumor contrast improved substantially in all cases. Lower uptake was consistently observed in nonspecific tissues for ^{18}F-4FMFES, notably a 4-fold decrease in blood-pool activity as compared with ^{18}F-FES. Consequently, image quality was considerably improved using ^{18}F-4FMFES, with lower overall background activity. As a result, ^{18}F-4FMFES successfully identified 9 more lesions than ^{18}F-FES. **Conclusion:** This phase II study with ER+ breast cancer patients showed that ^{18}F-4FMFES PET achieves a lower nonspecific signal and better tumor contrast than ^{18}F-FES PET, resulting in improved diagnostic confidence and lower false-negative diagnoses.

Improved Estrogen Receptor Assessment by PET Using the Novel Radiotracer ^{18}F-4FMFES in Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer Patients: An Ongoing Phase II Clinical Trial

Michel Paquette, Éric Lavallée, Serge Phoenix, René Ouellet, Helena Senta, Johan E. van Lier, Brigitte Guérin, Roger Lecomte, and Éric E. Turcotte

Sherbrooke Molecular Imaging Center, Research Center of the Sherbrooke University Hospital (CRCHUS), and Department of Nuclear Medicine and Radiobiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada

Dosage sérique des métabolites

↑ 2,5x la stabilité du radiotraceur

Qualité des images

Activité hépatobiliaire et utérine similaire

Activité tumorale comparable

↓ 4x bruit de fond vasculaire

↑ du ratio tumeur-non cible

↑ du taux de détection de 8,6%

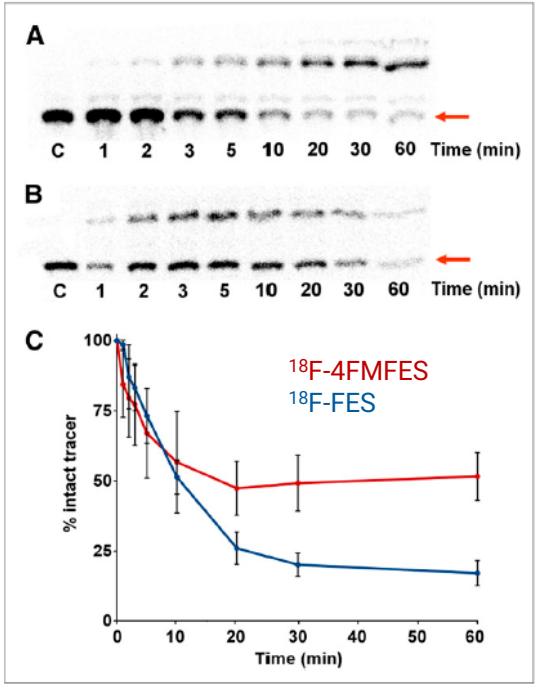
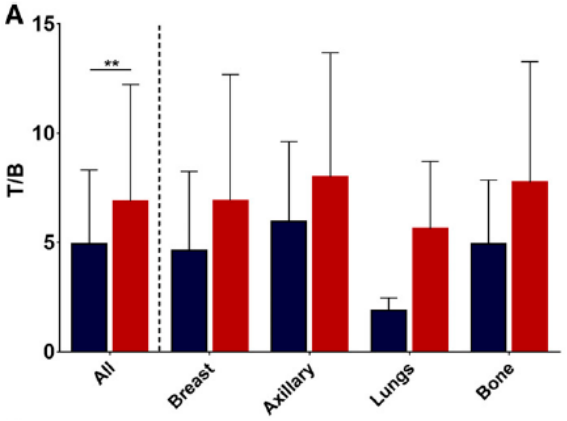
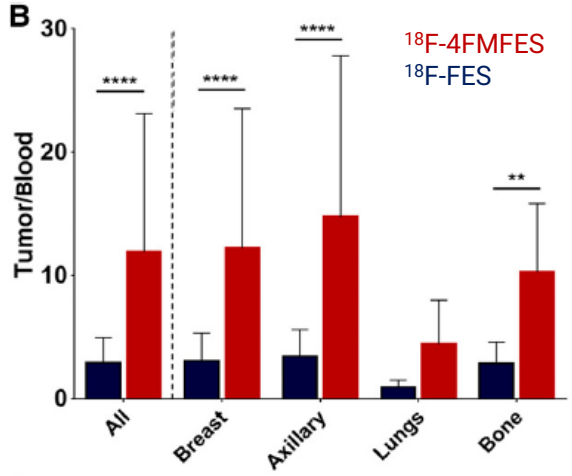
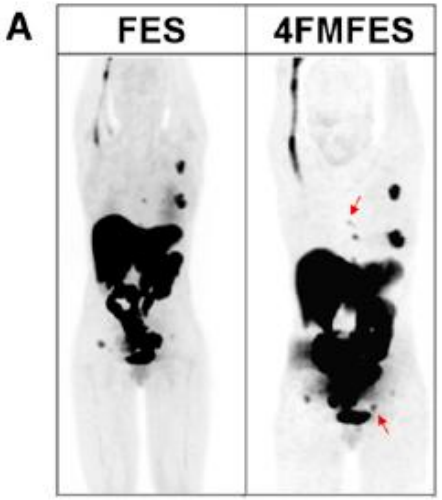
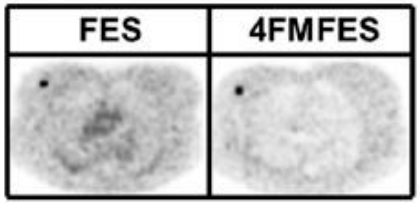


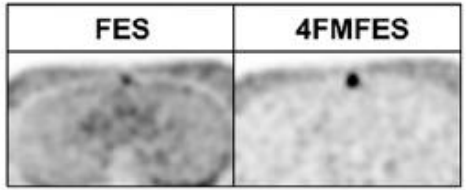
FIGURE 1. Relative metabolite quantification in plasma after injection of either ^{18}F-FES or ^{18}F-4FMFES. (A and B) Representative autoradiography of reverse-phase TLC of multiple blood samplings through time after injection of either ^{18}F-FES (A) or ^{18}F-4FMFES (B). Band corresponding to intact tracer (red arrow) is compared with total radioactivity for each lane. (C) Tracer–to–total radioactivity ratio is expressed as percentage intact tracer. ^{18}F-4FMFES (red curve) has significantly higher percentage intact tracer than ^{18}F-FES (blue curve) at 20 min and afterward ($n = 10$; $P < 0.001$).

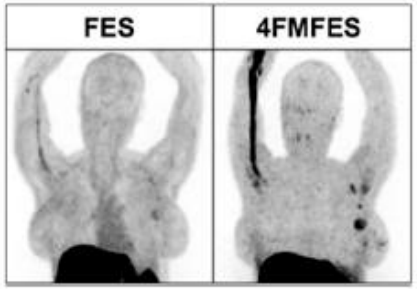

A
T/B
15
10
5
0
**
All
Breast
Axillary
Lungs
Bone

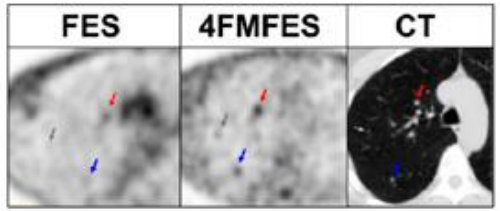

B
Tumor/Blood
30
20
10
0
****
****
****
**
18F-4FMFES
18F-FES
All
Breast
Axillary
Lungs
Bone


A
FES
4FMFES


B
FES
4FMFES


C
FES
4FMFES


D
FES
4FMFES

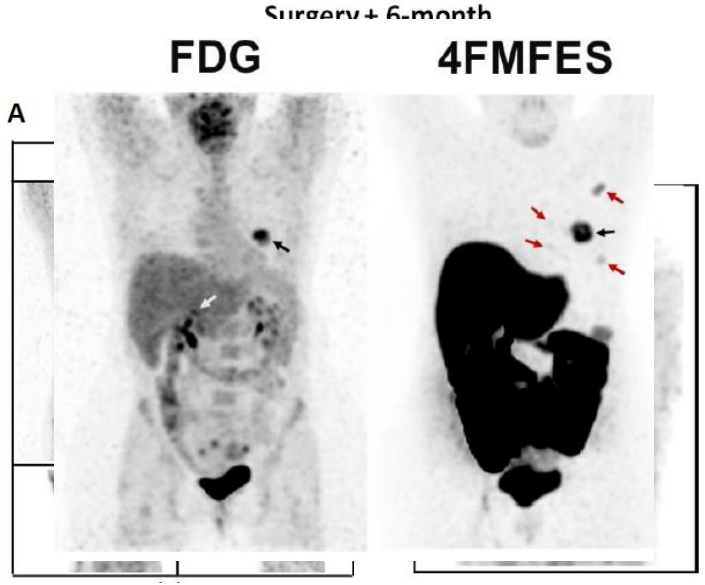

E
FES
4FMFES
CT

COMPLÉMENTARITÉ DES TEP FDG ET 4FMFES

Paquette M et al. Combined FDG and 4FMFES PET imaging in ER+ breast cancer patients for improved diagnostic and prognostic value (2017)

60% des lésions 4FMFES + et FDG + ➡
14% des lésions 4FMES - ⇨
26% des lésions FDG - ➡

Cas de CLI ER+ récidivant mal diagnostiqués ou sous-stadifiés à la TEP-FDG, alors que la TEP-4FMFES a révélé un fardeau tumoral nettement plus étendu que le standard clinique



É. Turcotte, Évaluation du potentiel diagnostique et de suivi de traitement par tomographie d'émission par positron (TEP) du 4,16α-[16α-18F]difluoro-11β-methoxyestradiol ([18F]4FMFES) des récepteurs d'oestrogènes tumoraux chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé (2023)

Étude clinique de Phase-II

Évaluation du potentiel diagnostique et de suivi de traitement par tomographie d'émission par positron (TEP) du 4,16α-[16α-^{18}F]difluoro-11β-methoxyestradiol ([^{18}F]-4FMFES) des récepteurs d'œstrogènes tumoraux chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé.

Échantillon (au moment de l'analyse préliminaire) : 186 patients

38 CLI dont 24 ont eu une TEP-FDG à moins de 4 semaines d'une TEP 4FMFES

Tous cancers confondus

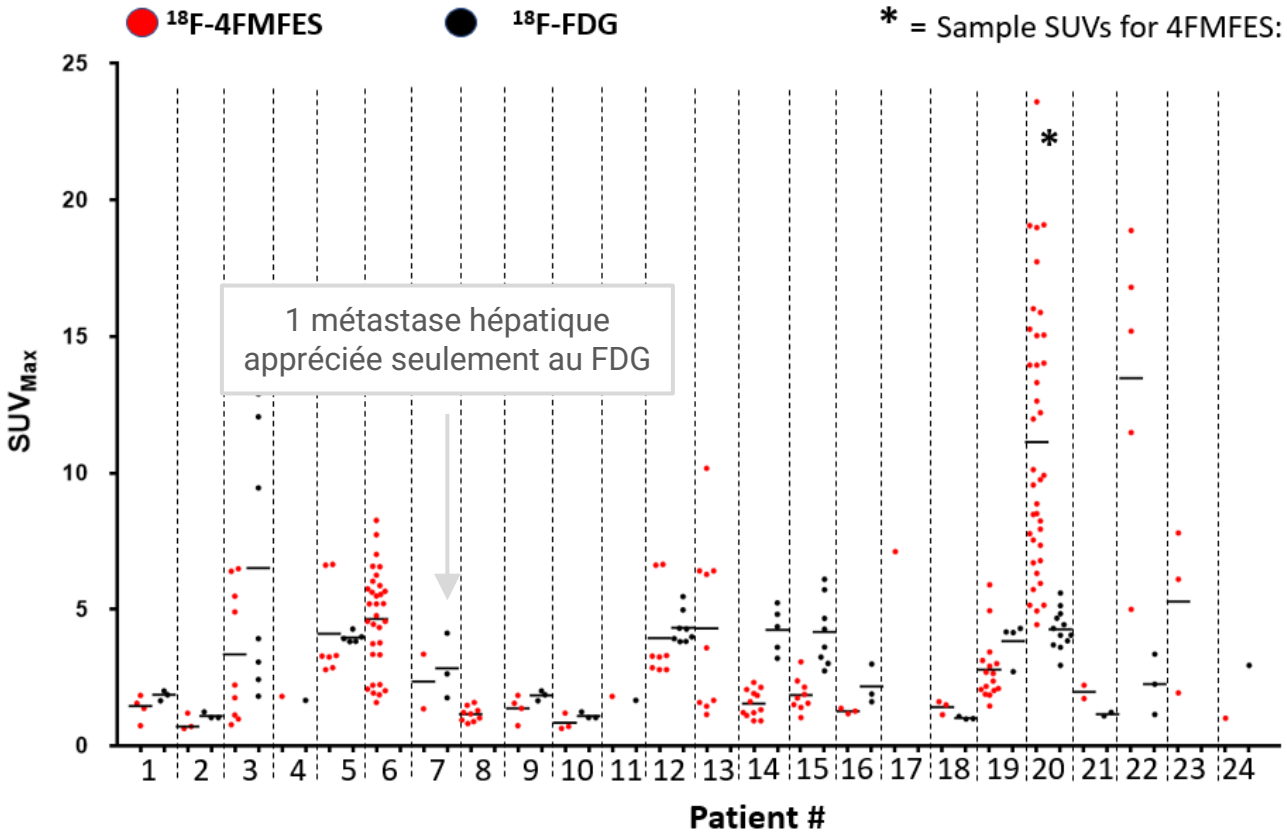
	FDG	4FMFES	4FMFES/FDG
SUV_{max}	4.6 ± 3.2	3.8 ± 2.3	0.83 ± 0.46
T/B	5.8 ± 5.1	11.8 ± 5.4	2.0 ± 1.4

Carcinome lobulaire infiltrant

	FDG	4FMFES	4FMFES/FDG
SUV_{max}	3.3 ± 1.4	4.9 ± 3.2	1.6 ± 0.5
T/B	3.7 ± 1.7	16.8 ± 10.4	4.5 ± 1.5

M Paquette et al. 18F-4FMFES-PET in ER+ breast cancer (2023)

Université de Sherbrooke

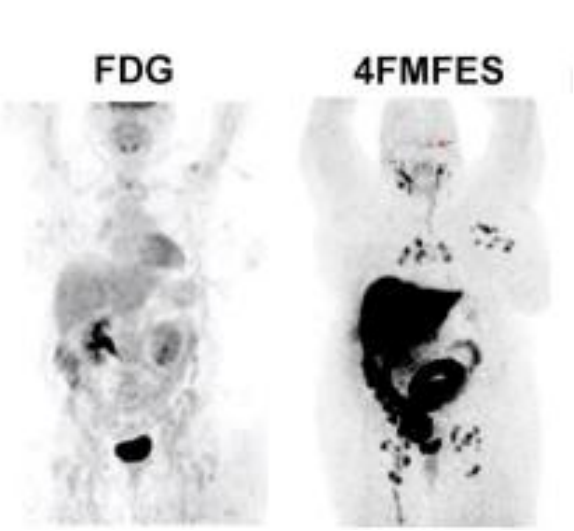


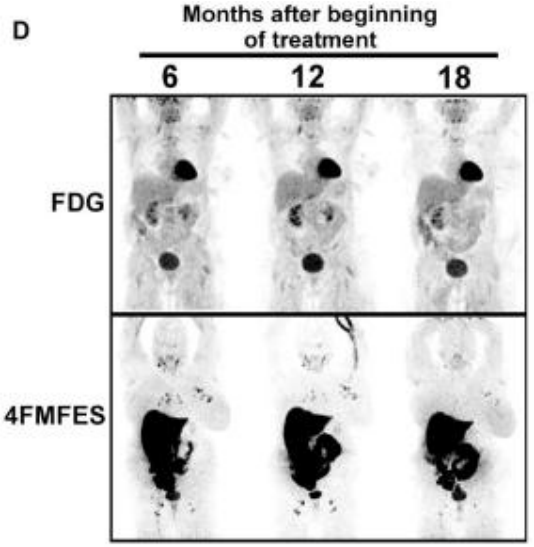
~ 250 lésions appréciées à la TEP-4FMFES vs 81 au FDG

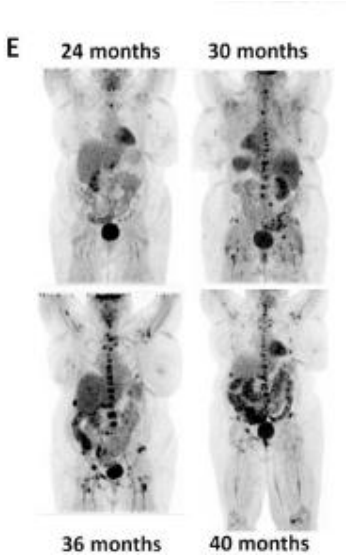
Changement de diagnostic significatif

8 patients sur 24

M Paquette et al. 18F-4FMFES-PET in ER+ breast cancer (2023)







É. Turcotte, Évaluation du potentiel diagnostique et de suivi de traitement par tomographie d'émission par positron (TEP) du 4,16α-[16α-18F]difluoro-11β-methoxyestradiol ([18F]4FMFES) des récepteurs d'oestrogènes tumoraux chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé (2023)

UDS Université de Sherbrooke

CONCLUSION

Le **^{18}F-4FMFES** est radiotraceur ciblant les **récepteurs oestrogéniques** développé au Centre d'imagerie moléculaire de Sherbrooke à partir du **^{18}F-fluoroestradiol (FES)**.

La TEP-^{18}F-4FMFES présente un meilleur rapport de l'activité des tissus cibles et non-cibles et, par conséquent, une meilleure détectabilité des lésions ER+ que la TEP-FES.

La **TEP-^{18}F-4FMFES** joue un rôle complémentaire à la TEP au FDG dans l'évaluation du cancer du sein et de ses métastases et présente un bénéfice plus marqué chez les patients atteints de **carcinome lobulaire infiltrant**.

Son potentiel diagnostique et, tout particulièrement, de suivi de traitement sont toujours à l'étude localement.

UdS Université de Sherbrooke

BIBLIOGRAPHIE

Bonnin D, Ladoire S, Briot N, Bertaut A, Drouet C, Cochet A, Alberini JL. Performance of [18F]FDG-PET/CT Imaging in First Recurrence of Invasive Lobular Carcinoma. J Clin Med. 2023 Apr 17;12(8):2916. doi: 10.3390/jcm12082916. PMID: 37109252; PMCID: PMC10144846.

Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, Zhang H, McLellan M, Yau C, Kandoth C, Bowlby R, Shen H, Hayat S, Fieldhouse R, Lester SC, Tse GM, Factor RE, Collins LC, Allison KH, Chen YY, Jensen K, Johnson NB, Oesterreich S, Mills GB, Cherniack AD, Robertson G, Benz C, Sander C, Laird PW, Hoadley KA, King TA; TCGA Research Network; Perou CM. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. Cell. 2015 Oct 8;163(2):506-19. doi: 10.1016/j.cell.2015.09.033. PMID: 26451490; PMCID: PMC4603750.

O'Brien SR, Edmonds CE, Lanzo SM, Weeks JK, Mankoff DA, Pantel AR. ^{18}F-Fluoroestradiol: Current Applications and Future Directions. Radiographics. 2023 Mar;43(3):e220143. doi: 10.1148/rg.220143. PMID: 36821506.

Mankoff D, Balogová S, Dunnwald L, Dehdashti F, DeVries E, Evangelista L, Van Kruchten M, Vaz SC, Fowler A, Linden H, Ulaner GA. Summary: SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Estrogen Receptor Imaging of Patients with Breast Cancer Using 16α-[18F]Fluoro-17β-Estradiol PET. J Nucl Med. 2024 Feb 1;65(2):221-223. doi: 10.2967/jnumed.123.266938. PMID: 38071554.

Paquette M, Phoenix S, Ouellet R, Langlois R, van Lier JE, Turcotte EE, Bénard F, Lecomte R. Assessment of the novel estrogen receptor PET tracer 4-fluoro-11β-methoxy-16α-[(18)F]fluoroestradiol (4FMFES) by PET imaging in a breast cancer murine model. Mol Imaging Biol. 2013 Oct;15(5):625-32. doi: 10.1007/s11307-013-0638-7. PMID: 23619898.

Paquette M, Lavallée É, Phoenix S, Ouellet R, Senta H, van Lier JE, Guérin B, Lecomte R, Turcotte ÉE. Improved Estrogen Receptor Assessment by PET Using the Novel Radiotracer 18F-4FMFES in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Patients: An Ongoing Phase II Clinical Trial. J Nucl Med. 2018 Feb;59(2):197-203. doi: 10.2967/jnumed.117.194654. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28798032; PMCID: PMC6910621.

BIBLIOGRAPHIE

Paquette M, Phoenix S, Lawson C, Guérin B, Lecomte R, Tai LH, Turcotte ÉE, Leyton JV. A preclinical PET dual-tracer imaging protocol for ER and HER2 phenotyping in breast cancer xenografts. EJNMMI Res. 2020 Jun 26;10(1):69. doi: 10.1186/s13550-020-00656-8. PMID: 32592121; PMCID: PMC7334319.

Paquette M, Lavallée É, Espinosa-Bentancourt E, Dubreuil S, Turcotte É. Protocole CIMS-4FMFES-2021-3966 : Étude clinique de Phase-II Évaluation du potentiel diagnostique et de suivi de traitement par tomographie d'émission par positron (TEP) du 4,16α-[16α-18F]difluoro-11β-methoxyestradiol ([18F]-4FMFES) des récepteurs d'oestrogènes tumoraux chez des femmes atteintes d'un cancer du sein avancé (2023)

Paquette M, Lavallée E, Phoenix S, et al. Combined FDG and 4FMFES PET imaging in ER+ breast cancer patients for improved diagnostic and prognostic value. European Association for Nuclear Medicine (EANM 2017), October 2017, Vienna, Austria.

Paquette M, Lavallée E, Phoenix S, et al. 4FMFES-PET in ER+ lobular breast cancer: revealing what FDG-PET could not. 66th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), Anaheim, California (USA); J Nucl Med 2019;60 (Suppl 1):1227.

Paquette M, Espinosa-Bentancourt E, Lavallée É, Phoenix S, Lapointe-Milot K, Bessette P, Guérin B, Turcotte ÉE. 18F-4FMFES and 18F-FDG PET/CT in Estrogen Receptor-Positive Endometrial Carcinomas: Preliminary Report. J Nucl Med. 2022 May;63(5):702-707. doi: 10.2967/jnumed.121.262617. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34413142.

Paquette M, Phoenix S, Lavallée É, Rousseau JA, Guérin B, Turcotte ÉE, Lecomte R. Cross-Species Physiological Assessment of Brain Estrogen Receptor Expression Using 18F-FES and 18F-4FMFES PET Imaging. Mol Imaging Biol. 2020 Oct;22(5):1403-1413. doi: 10.1007/s11307-020-01520-w. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699974; PMCID: PMC8080271.

Paquette M, Espinosa-Bentancourt E, Lavallée É, Phoenix S, Dubreuil S, Guérin B, Turcotte ÉE. 18F-4FMFES-PET in ER+ breast cancer (2023)