

Détection et exérèse de métastases guidées par le ciblage d'isotopes radioactifs

Le pronostic d'une affection maligne est d'autant plus favorable que le diagnostic et la mise en place des traitements sont plus précoces. L'amélioration du bilan d'extension initial, grâce au développement de techniques d'imagerie sensibles et spécifiques, permet de guider les choix thérapeutiques et d'augmenter les chances de guérison.

Comme pour un grand nombre de cancers, la chirurgie est le traitement de choix du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) et les principaux facteurs de bon pronostic en sont la détection précoce et l'exérèse complète [1, 2]. Le CMT dérive des cellules C de la thyroïde qui sécrètent la calcitonine. L'élévation du taux de la calcitonine plasmatique spontanée ou provoquée par une stimulation de sa sécrétion par la pentagastrine révèle la présence de très petites masses tumorales. Ce marqueur du CMT est un bon reflet de l'importance de la masse tumorale et permet un suivi précis du traitement chirurgical et un diagnostic précoce des récidives. Les cellules tumorales expriment à leur surface l'antigène carcinoembryonnaire (ACE), et l'élévation de la concentration plasmatique d'ACE, qui est un autre marqueur de CMT, est associée à un mauvais pronostic. Le diagnostic du CMT est souvent tardif, notamment pour les formes sporadiques, et des métastases non décelées lors du traitement chirurgical initial sont responsables de récidives. Un problème non résolu est celui des métastases occultes, détectées par un taux de calcitonine élevé, sans que les techniques d'imagerie classique ne mettent en évidence de localisations tumorales [3]. Actuellement, seule une chirurgie élargie, qui n'est pas sans risque de complications, permet

de normaliser le taux de calcitonine plasmatique chez un nombre significatif de patients. Améliorer la sensibilité des techniques de détection des métastases représente donc un enjeu essentiel pour lutter contre la persistance d'une maladie résiduelle après le traitement initial.

Les résultats d'une étude récente [4] montrent le bénéfice apporté par la détection des tumeurs par immunoscintigraphie, couplée à la mesure de la radioactivité à l'aide d'une sonde portable au cours de l'intervention chirurgicale. Les tumeurs sont révélées par une technique récente de ciblage d'un isotope radioactif, fruit de la collaboration entre des cliniciens et des chercheurs de la société Immunotech SA et de l'Inserm [5]. Elle consiste à utiliser un anticorps présentant une double spécificité puisqu'il reconnaît l'ACE par un fragment Fab', et un peptide portant deux molécules d'haptène (DTPA) par un autre fragment Fab'. Cet anticorps, injecté au patient dans un premier temps, se lie aux cellules tumorales par son fragment anti-ACE. Quatre jours plus tard est injecté le peptide DTPA marqué à l'indium 111. Celui-ci se lie de façon bivalente à deux anticorps, ce qui augmente son affinité pour l'anticorps lié aux cellules. De plus, la molécule marquée libre est très hydrophile, et est donc éliminée rapidement de la circulation sanguine. Cette méthode permet d'augmenter d'un facteur dix le rapport entre le marquage de la tumeur et celui des tissus sains si l'on se réfère à la méthode classique utilisant des anticorps marqués [5].

Les treize patients inclus dans l'étude avaient au total douze métastases détectées au cours du bilan préopératoire (palpation, IRM ou scanner). Toutes ont été visualisées sur les

images scintigraphiques acquises 5 h et 24 h après l'injection de la molécule marquée. Cependant, le taux élevé de calcitonine plasmatique évoquait la présence de métastases occultes. En effet, vingt-deux métastases non détectées auparavant ont été mises en évidence par cette approche immunoscintigraphique qui, de plus, a permis de localiser des métastases éloignées de la tumeur primitive. Au cours de l'intervention réalisée 3 à 5 jours plus tard, la détection de la radioactivité (sonde portable) a guidé le chirurgien et lui a permis d'effectuer l'exérèse de très petites tumeurs (de 2 à 3 mm) non repérées par les techniques d'imagerie conventionnelle (figure 1). En ce qui concerne l'envahissement ganglionnaire, si la taille de la tumeur atteint ou dépasse 5 mm, la précision de la technique est de 98 %, sa sensibilité de 100 % et sa spécificité de 94 %.

Grâce aux informations apportées par cette technique, le chirurgien a modifié son attitude opératoire et sept patients en ont tiré un réel bénéfice. Pour deux d'entre eux, le bénéfice a été majeur et l'un est considéré comme guéri presque quatre ans après l'intervention. Pour quatre autres patients, l'exérèse plus complète s'est traduite par une baisse importante du taux de calcitonine (de plus de 50 %) et on peut ainsi considérer que la maladie a été ralentie. Dans un cas, l'immunoscintigraphie, en détectant des métastases incompatibles avec une exérèse, a évité une intervention inutile.

En conclusion, l'amélioration de la sensibilité de l'immunoscintigraphie, couplée à la détection préopératoire de la radioactivité, semble donc apporter une aide appréciable à la chirurgie du CMT. Cette méthode pourrait

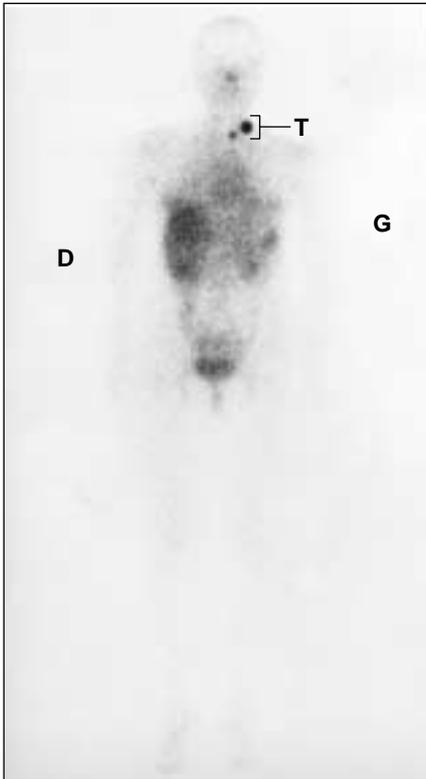


Figure 1. Immunoscintigraphie par la technique de ciblage d'isotopes radioactifs. Deux métastases situées dans la région cervicale et non détectées par les techniques d'imagerie conventionnelles, ont été visualisées par cette méthode. L'exérèse de ces tumeurs a permis la guérison biologique du patient (taux normaux d'ACE et de calcitonine basale et après stimulation, 30 mois après l'intervention). T : tumeurs ; D : droite ; G : gauche.

s'appliquer à la détection d'autres cancers exprimant l'ACE, comme les cancers colorectaux et le cancer du poumon à petites cellules, ou à de nombreuses autres tumeurs en employant un fragment d'anticorps dirigé contre un autre antigène tumoral [5-7]. En outre, la radio-immunothérapie pourrait bénéficier de ce ciblage sélectif d'isotopes radioactifs (en utilisant dans ce cas des isotopes émetteurs β), comme en témoignent les premiers résultats très encourageants obtenus chez l'animal et chez l'homme [7-10]. L'utopie d'hier deviendra-t-elle la réalité de demain ?

Ce travail a bénéficié d'un contrat de l'Association pour la Recherche contre le Cancer (n° 6073). Il a été réalisé en collaboration avec Serge Askienazy, Jacques Barbet, Claire Billotey, Claude Brochérou, Pierre Cattan, Anne de Roquancourt, Éric Rouvier, Émile Serfati et Michel Wioland. Nous les remercions pour leur participation déterminante à ce travail.

- Rossi RL, Cady B, Meissner WA, Wool MS, Sedgwick CE, Werber J. Non familial medullary thyroid carcinoma. *Am J Surg* 1980; 139: 554-60.
- Gharib H, McCohaney WM, Tiegs RD, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinicopathologic features and long-term follow-up of 65 patients treated during 1946 through 1970. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 934-90.
- Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997; 103: 60-9.
- de Labriolle-Vaylet C, Cattan P, Sarfaty E, et al. Successful surgical removal of occult metastases of medullary thyroid carcinoma recurrences with the help of immunoscintigraphy and radioimmunoguided surgery. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 363-71.
- Le Doussal JM, Gruaz-Guyon A, Martin M, Gautherot E, Delaage M, Barbet J. Targeting of

- indium-111-labeled bivalent hapten to human melanoma mediated by bispecific monoclonal antibody conjugates: imaging of tumors hosted in nude mice. *Cancer Res* 1990; 50: 3445-52.
- Hillairet de Boisferon M, Raguin O, Dussaillant M, Rostène W, Barbet J, Gruaz-Guyon A. Enhanced targeting specificity to tumor cells by simultaneous recognition of two antigens. *Bioconjugate Chem* 2000 (sous presse).
 - Hillairet de Boisferon M, Manetti C, Raguin O, et al. Pretargeted radioimmunotherapy using iodine-131-labelled bivalent hapten-bearing peptides. *Letters in Peptide Science* 1997; 4: 331-9.
 - Janevik-Ivanovska E, Gautherot E, Hillairet de Boisferon M, et al. Bivalent hapten-bearing peptides designed for iodine-131 pretargeted radioimmunotherapy. *Bioconjugate Chem* 1997; 8: 526-33.
 - Vuillez JP, Kraeber-Bodere F, Moro D, et al. Radioimmunotherapy of small cell lung carcinoma with the two-step method using a bispecific anti-carcinoembryonic antigen/anti-diethylentriaminepentaacetic acid (DTPA) antibody and iodine-131 Di-DTPA hapten: results of a phase I/II trial. *Clin Cancer Res* 1999; 10: 3259s-67s.
 - Kraeber-Bodere F, Bardet S, Hoefnagel CA, et al. Radioimmunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific antibody and iodine 131-labeled bivalent hapten: preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Clin Cancer Res* 1999; 10: 3190s-8s.

Claire de Labriolle-Vaylet

Inserm U. 339 et Service de médecine nucléaire.

Anne Gruaz-Guyon William Rostène

Inserm U. 339.

Gérard Milhaud

*Service de biophysique.
Hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Fau-
bourg-Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex
12, France.*