

Protocole pour l'Exploration TEP TDM
16 α -[18F] fluoro-17 β -œstradiol- (FES)
Radiopharmaceutique ESTROTEP[®]

SOMMAIRE

I°) OBJECTIF DE CE GUIDE.....	3
II°) INFORMATION SUR LE PRODUIT.....	3
Propriétés pharmacodynamiques.....	3
Propriétés pharmacocinétiques.....	3
Posologie.....	3
III°) INDICATIONS.....	3
IV°) CONTRE-INDICATIONS.....	3
V°) PRISE DE RENDEZ-VOUS.....	3
Information de la patient à la prise du rendez-vous et à son accueil dans le service (se reporter à la notice patient).....	4
Le jour de l'examen.....	4
Interrogatoire.....	4
Préparation du patient.....	4
VI°) REALISATION DE L'EXAMEN.....	5
Réalisation des images.....	5
Paramètres d'acquisition.....	5
VII°) INTERPRETATION DES EXAMENS TEP AU <i>Fluoroestradiol (¹⁸F)</i>	5
Métabolisme du fluoroestradiol(¹⁸ F).....	5
VIII°) ELEMENTS DE DOSIMETRIE.....	6
X°) ANNEXES.....	8
Classification commune des Actes Médicaux (CCAM).....	8
Exemple d'examen.....	8
XI°) FICHE D'INFORMATION PATIENT.....	8
Déroulement de l'examen.....	8
Votre préparation à l'examen.....	9
Après l'examen.....	9
Risques éventuels et dose d'irradiation.....	9

I°) OBJECTIF DE CE GUIDE

Permettre aux responsables et au personnel des services de médecine nucléaire français de réaliser un examen à l'ESTROTEP® dans des conditions optimales.

Il s'agit d'un complément des informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit fourni par les laboratoires Cyclopharma.

Ce guide est susceptible d'évoluer avec l'expérience pratique accumulée et l'évolution de la littérature.

II°) INFORMATION SUR LE PRODUIT

Propriétés pharmacodynamiques

Le fluoroestradiol(¹⁸F) se lie aux récepteurs estrogéniques et permet de détecter les lésions qui expriment des récepteurs aux œstrogènes (RE-positives) des cancers du sein.

Aux concentrations chimiques recommandées pour les examens de diagnostic, le fluoroestradiol(¹⁸F) paraît n'avoir aucune activité pharmacodynamique.

Propriétés pharmacocinétiques

Après injection d'un bolus IV de 220 MBq, le fluoroestradiol(¹⁸F) est fortement lié (95%) aux protéines (albumine, SHBG).

Le fluoroestradiol(¹⁸F) est rapidement métabolisé au niveau hépatique : 2 heures après injection, les concentrations circulantes de fluoroestradiol représentent moins de 5% de la concentration maximale circulante observée et l'ensemble fluoroestradiol et métabolites moins de 40% de la concentration maximale circulante observée. Il est éliminé par voie biliaire et urinaire.

Posologie

L'activité recommandée chez l'adulte pesant 70 kg peut varier de 140 à 280 MBq (*selon la masse corporelle du patient, le type de caméra utilisée et le mode d'acquisition*) administrée par injection intraveineuse directe.

III°) INDICATIONS

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement. Le fluoroestradiol(¹⁸F) est destiné à la tomographie par émission de positons (TEP).

EstroTep® est un produit radiopharmaceutique indiqué pour la caractérisation des lésions métastatiques, connues ou suspectées, comme exprimant les récepteurs estrogéniques dans le cancer du sein de l'adulte, exprimant initialement le récepteur des estrogènes.

IV°) CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients : Ascorbate de sodium, Chlorure de sodium, Ethanol.

V°) PRISE DE RENDEZ-VOUS

Vérifier que l'indication du clinicien corresponde au libellé de l'AMM.

Noter le poids, la taille, l'âge de la patiente.

Noter les éléments pouvant interférer avec l'examen tels que les différents traitements (*Contraceptifs « Progestatifs et Estrogènes » type DAILY-Gé éthinyloestradiol, EVANECIA-Gé progestatifs et estrogènes*). la date de la dernière chimiothérapie, hormonothérapie.

Il est préférable que la patiente ait eu avant un TEP FDG.

Remarque : S'assurer que la patiente soit capable de rester allongée pendant la durée de l'examen.

Information de la patient à la prise du rendez-vous et à son accueil dans le service (se reporter à la notice patient)

- Pas de préparation particulière avant l'examen.
- Patiente non à jeun.
- La patiente doit être informée de la nature de l'examen dont elle va bénéficier et du déroulement de celui-ci.
- Une bonne hydratation est recommandée (permet de réduire l'irradiation vésicale).

Le jour de l'examen

A l'arrivée dans le service :

Interrogatoire

Antécédents médico-chirurgicaux

Histoire de la maladie : stade, traitements (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie)

Vérifier en particulier le statut RE+, ainsi que le statut de HER2.

- Traitement en cours
- Date des dernières règles, contraception.

Préparation du patient

Pas de préparation particulière

- Pose avant l'examen d'une perfusion en entretien.
- L'activité injectée est de 2 à 4 MBq/Kg de masse corporelle (sans dépasser 400MBq) dans la tubulure de la perfusion pour minimiser le risque d'extravasation et de migration lymphatique du traceur.
- Injection du FES dans la tubulure de la perfusion puis rincer la tubulure à l'aide de la perfusion de sérum salé isotonique.
- Après l'injection, pratiquer un rinçage de la tubulure.
- Le site d'injection est choisi à distance des zones potentiellement pathologiques, donc de préférence dans un avant-bras controlatéral aux lésions ganglionnaires cervicales et axillaires si elles sont connues.
- Durant l'administration, surveiller la patiente afin de noter d'éventuels effets indésirables.

- La perfusion pourra être maintenue jusqu'à la fin de l'examen.
- Comme pour tous les autres examens les bijoux et objets métalliques devront être retirés avant l'acquisition des images.

VI°) REALISATION DE L'EXAMEN

Réalisation des images

- Pour des raisons pratiques, l'acquisition des images TEP-TDM débute classiquement 60 minutes après injection ; à noter que des images plus précoces dès la vingtième minute peuvent être effectuées, notamment pour essayer de minimiser les fixations digestives.
- Acquisition décubitus dorsal, corps entier couvrant un champ du crâne aux genoux.

Paramètres d'acquisition

Selon les protocoles en vigueur dans chaque centre.

VII°) INTERPRETATION DES EXAMENS TEP *AU Fluoroestradiol* (¹⁸F)

Dans tous les cas, l'examen doit être interprété en fonction de l'indication et des données cliniques individuelles. De façon générale, toutes les lésions présentant une fixation supérieure au bruit de fond environnant sont considérées comme positives, c'est-à-dire témoignant de la présence de récepteurs estrogéniques.

Compte tenu de l'importance de la captation hépatique, la performance diagnostique de la TEP FES pour le bilan d'extension au niveau hépatique est limitée.

Certaines équipes proposent d'utiliser des valeurs seuil variables de 1.5 à 2.0 de SUV pour prédire l'efficacité de l'hormonothérapie avec la fiabilité la plus élevée.

La biodistribution du traceur doit être bien connue, en particulier l'excrétion hépato-biliaire.

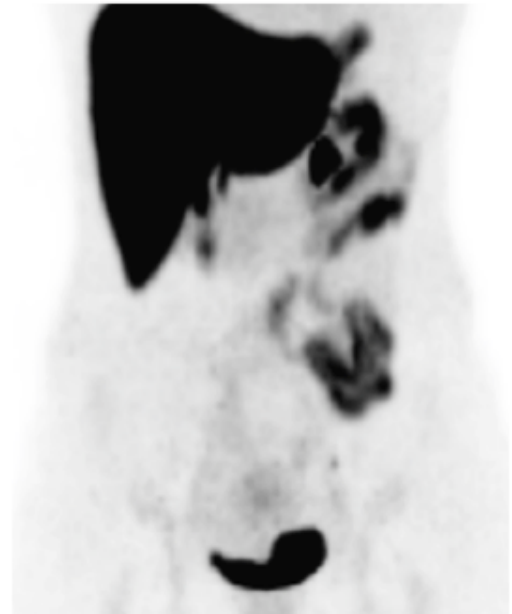
Métabolisme du fluoroestradiol(¹⁸F)

Métabolisme hépatique.
 Excrétion biliaire puis intestin grêle.
 Réabsorption intestinale.
 Elimination urinaire des métabolites.

Clairance du FES:

- ♦ 20 minutes après IV
 (20% du FES n'est pas métabolisé).
- ♦ Bruit de fond
 (métabolites radio marqués ±constant).

Des images débutant à 30' post IV permettent une bonne visualisation des tissus riches en ER (seins, endomètre, tumeurs ++)



Etant un inhibiteur compétitif de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs, le Tamoxifène dont la demi-vie d'élimination est d'environ 7 jours (et de 14 jours pour le métabolite principal en circulation, le N-desméthyltamoxifène) peut influencer la sensibilité de l'examen TEP FES.

VIII°) ELEMENTS DE DOSIMETRIE

Le tableau ci-dessous présente les doses telles qu'elles sont calculées à l'aide du logiciel MIRDOSE3 suivant les recommandations du MIRD (Committee on Medical Internal Radiation Dose) selon les publications de Mankoff et al. J Nucl Med 2001; 42:679-684 et de Talbot JN et al. Q J Nucl Med Mol Imaging 2015;59:4-17.

Organe	Dose absorbée (mGy/MBq)
Foie	0,126
Vésicule biliaire	0,102
Vessie	0,050
Uterus	0,039
Rein	0,035
Côlon ascendant	0,030
Intestin grêle	0,027
Coeur	0,026
Surrénales	0,023
Pancreas	0,023

Muscles	0,021
Ovaires	0,018
Poumons	0,017
Rate	0,015
Estomac	0,014
Surface os	0,014
Thymus	0,014
Moëlle rouge	0,013
Colôn descendant	0,012
Testicules	0,012
Thyroïde	0,012
Cerveau	0,010
Seins	0,009
Cristallin	0,009
Peau	0,005
Dose efficace (mSv/MBq)	0,023

IX°) Références Bibliographies

- Binder, M., Oestradiol-BSA conjugates for receptor histochemistry: problems of stability and interactions with cytosol. *Histochem J*, 1984. 16(9): p. 1003-23.
- Dehdashti, F., et al., Positron tomographic assessment of estrogen receptors in breast cancer: comparison with FDG-PET and in vitro receptor assays. *J Nucl Med*, 1995. 36(10): p. 1766-74.
- Dehdashti, F., et al., Positron emission tomographic assessment of "metabolic flare" to predict response of metastatic breast cancer to antiestrogen therapy. *Eur J Nucl Med*, 1999. 26(1): p. 51-6.
- Flanagan, F.L., F. Dehdashti, and B.A. Siegel, PET in breast cancer. *Semin Nucl Med*, 1998. 28(4): p. 290-302.
- Kiesewetter, D.O., et al., Preparation of four fluorine- 18-labeled estrogens and their selective uptakes in target tissues of immature rats. *J Nucl Med*, 1984. 25(11): p. 1212-21.
- Linden, H.M., et al., Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2793-9.
- Liu, A., K.E. Carlson, and J.A. Katzenellenbogen, Synthesis of high affinity fluorine-substituted ligands for the androgen receptor. Potential agents for imaging prostatic cancer by positron emission tomography. *J Med Chem*, 1992. 35(11): p. 2113-29.
- Mankoff, D.A., T.J. Tewson, and J.F. Eary, Analysis of blood clearance and labeled metabolites for the estrogen receptor tracer [F-18]-16 alpha-fluoroestradiol (FES). *Nucl Med Biol*, 1997. 24(4): p. 341-8.
- Mankoff, D.A., et al., [18F]fluoroestradiol radiation dosimetry in human PET studies. *J Nucl Med*, 2001. 42(4): p. 679-84.
- Mathias, C.J., et al., Characterization of the uptake of 16 alpha-([18F]fluoro)-17 beta-estradiol in DMBA-induced mammary tumors. *Int J Rad Appl Instrum B*, 1987. 14(1): p. 15-25.
- McGuire, A.H., et al., Positron tomographic assessment of 16 alpha-[18F] fluoro-17 beta-estradiol uptake in metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med*, 1991. 32(8): p. 1526-31.
- Pomper, M.G., et al., 11beta-methoxy-, 11beta-ethyl- and 17alpha-ethynyl-substitued 16alpha-fluoroestradiols : receptor-based imaging agents with enhanced uptake efficiency and selectivity. *J Med Chem*, 1990. 33: p. 3143-3155.
- Mintun, M.A., et al., Breast cancer: PET imaging of estrogen receptors. *Radiology*, 1988. 169(1): p. 45-8.
- Mortimer, J.E., et al., Positron emission tomography with 2-[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose and 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol in breast cancer: correlation

with estrogen receptor status and response to systemic therapy. *Clin Cancer Res*, 1996. 2(6): p. 933-9.

- Mortimer, J.E., et al., Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2001. 19(11): p. 2797-803.
- Noé, G., et al., Tissue uptake of human sex hormone-binding globuline an its influence on ligand kinetics in the adult female rat. *Biol Reprod*, 1992. 47: p. 970-6.
- Seimbille, Y., et al., 18F-labeled difluoroestradiols: preparation and preclinical evaluation as estrogen receptor-binding radiopharmaceuticals. *Steroids*, 2002. 67(9): p. 765-75. Tewson, T.J., et al., Interactions of 16alpha-[18F]-fluoroestradiol (FES) with sex steroid binding protein (SBP). *Nucl Med Biol*, 1999. 26(8): p. 905-13.
- Tsuchida, T., et al., In vivo imaging of estrogen receptor concentration in the endometrium and myometrium using FES PET--influence of menstrual cycle and endogenous estrogen level. *Nucl Med Biol*, 2007. 34(2): p. 205-10.
- Tsujikawa, T., et al., Functional images reflect aggressiveness of endometrial carcinoma: estrogen receptor expression combined with 18F-FDG PET. *J Nucl Med*, 2009. 50(10): p. 1598-604.
- van Kruchten M, de Vries EG, Brown M, de Vries EF, Glaudemans AW, Dierckx RA, Schröder CP, Hospers GA. PET imaging of oestrogen receptors in patients with breast cancer. *Lancet Oncol*. 2013. 14(11):e465-75.
- Yoo, J., et al., Synthesis of an estrogen receptor beta-selective radioligand: 5-[18F]fluoro-(2R,3S)-2,3-bis(4-hydroxyphenyl)pentanenitrile and comparison of in vivo distribution with 16alpha-[18F]fluoro-17beta-estradiol. *J Med Chem*, 2005. 48(20): p. 6366-78.
- Yoshida, Y., et al., The positron emission tomography with F18 17beta-estradiol has the potential to benefit diagnosis and treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2007. 104(3): p. 764-6.

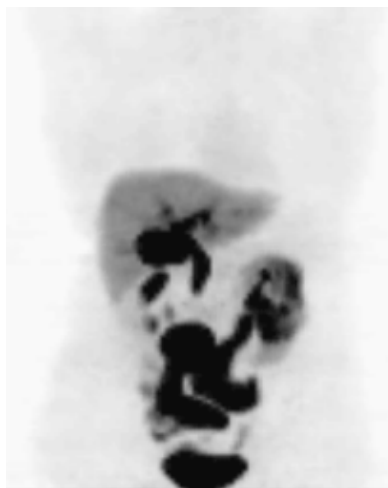
X°) ANNEXES

Classification commune des Actes Médicaux (CCAM)

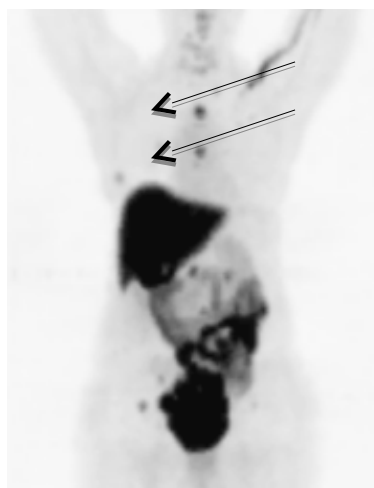
17.01.05	Scintigraphie, sans précision topographique
ZZQL016	Tomoscintigraphie du corps entier par émission de positons, avec tépographe [caméra TEP] dédié

Exemple d'examen

-



Examen normal



Examen pathologique

XI°) FICHE D'INFORMATION PATIENT

Votre médecin vous a proposé de réaliser une TEP-TDM. Il s'agit d'un examen d'imagerie médicale réalisé après administration d'une très faible quantité d'un produit radioactif appelé radiopharmaceutique. Le radiopharmaceutique utilisé a la propriété de se fixer sur l'organe ou le tissu à explorer. Son émission de rayonnements va permettre la réalisation d'images grâce à l'usage de caméras. Une notice d'information du patient vous sera remise.

Déroulement de l'examen

Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

Accueil par l'équipe paramédicale et médicale.

Mise en place d'une perfusion intraveineuse au niveau de l'avant-bras controlatéral à la lésion cancéreuse puis période d'attente en position allongée ou semi-assise.

Injection dans la perfusion d'un produit contenant un isotope radioactif (Fluoroestradiol ¹⁸F).

L'acquisition des images, réalisées classiquement 45 à 60 minutes après l'injection, se fait à l'aide d'une caméra TEP-TDM qui ressemble à un scanner classique et va durer de 20 à 30 minutes. Vous êtes en position allongée sur le dos et vous devez rester immobile en respirant calmement.

Ainsi, vous passerez environ 2h dans le service de médecine nucléaire.

Votre préparation à l'examen

La date de réalisation est fixée par le Service de médecine nucléaire et transmise au médecin qui a demandé l'examen vous concernant.

Vous devrez arriver dans le service de Médecine Nucléaire à l'heure qui vous aura été indiquée; tout retard ou toute annulation devra nous être signalée sans délai par fax ou par téléphone afin que nous puissions organiser de façon optimale le planning des rendez-vous de cet examen coûteux. Il n'est pas nécessaire d'être à jeun.

Les derniers examens d'imagerie (radiographies, échographies, scanners, I.R.M., scintigraphies) doivent nous être fournis pour l'interprétation des images. Ils vous seront rendus le jour même. En particulier, il est essentiel de vous munir d'un éventuel examen TEP-TDM antérieur (encore appelé « TEP-scanner ») ou de votre précédente scintigraphie osseuse. Si vous ne les détenez pas, il est souhaitable de les récupérer auprès de votre médecin. Vous devez également disposer de l'ordonnance rédigée par votre médecin demandant cet examen.

Après l'examen

Dès la fin de l'examen vous pourrez quitter l'hôpital. Les résultats seront envoyés par nos soins au médecin demandeur (en cas d'urgence le compte rendu pourra être transmis par fax ou par téléphone).

Risques éventuels et dose d'irradiation

Cet examen utilise un produit radioactif qui sera naturellement éliminé en quelques heures. La quantité pondérale du produit administré est extrêmement faible. La dose de rayonnements ionisants délivrée à l'occasion de cet examen est faible et correspond approximativement, comme les examens de radiologie, à une ou plusieurs années d'irradiation naturelle en France. Afin d'accélérer l'élimination naturelle par les voies urinaires de cette très faible irradiation résiduelle, il vous est recommandé de boire abondamment et d'uriner fréquemment. Des consignes d'hygiène sont à respecter (tirer la chasse d'eau, essuyer toutes projections, se laver les mains) pour une durée qui vous sera précisée. Pendant les heures qui suivront votre sortie du service, vous serez susceptibles de délivrer vous-même, à vos proches et votre entourage, de très faibles doses de rayonnements qui ne présentent aucun risque. Certains lieux comportent des détecteurs de radioactivité (aéroports, certains postes frontières...) que vous pouvez déclencher dans les heures qui suivront l'examen. Un certificat indiquant l'élément radioactif qui vous a été administré peut vous être fourni sur demande.