



Apport de l'imagerie TEP pour l'étude et de l'exposition cérébrale de l'erlotinib et l'évaluation de stratégies d'optimisation de sa distribution cérébrale

**N. Tournier¹, S. Goutal¹, S. Auvity¹, A. Traxl², S. Mairinger², T. Wanek²,
I. Buvat¹, M. Soussan¹, F. Caillé¹, O. Langer²**

¹ IMIV, CEA, Inserm, CNRS, Univ. Paris-Sud, Université Paris Saclay, CEA-SHFJ, Orsay, FRANCE

² Austrian Institute of Technology (AIT), Seibersdorf, AUTRICHE

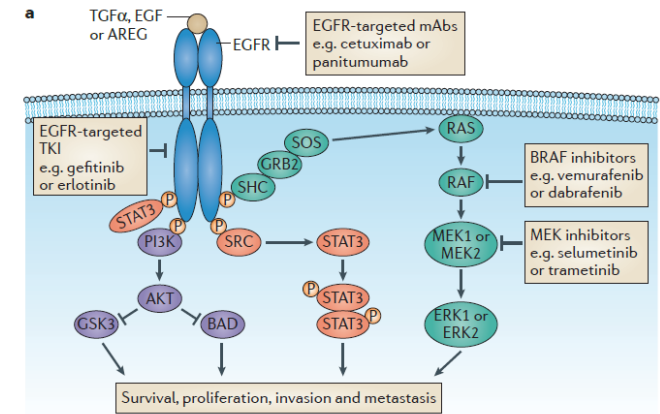


Métastases cérébrales du CBNPC

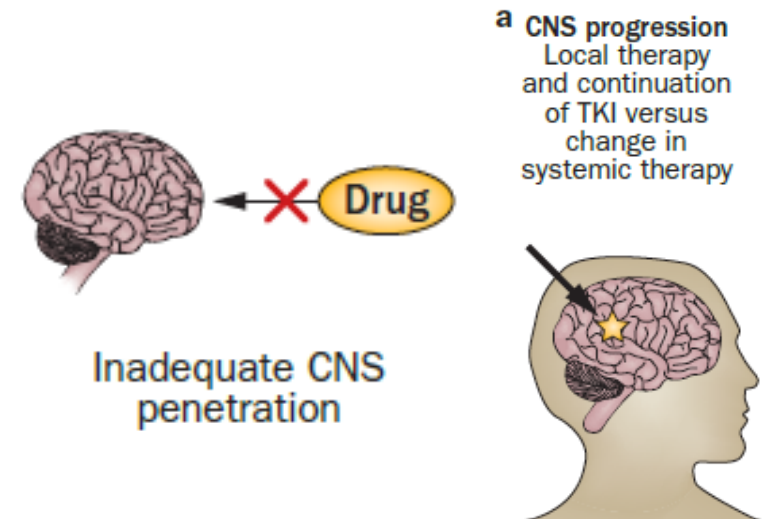
- Cancer Bronchique non-à-petite cellules (CBNPC)
~85% des cancers pulmonaires
- **Inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant EGFR**
(mutation activatrice 10-20%)

→ **Erlotinib (Tarceva®)**

- Métastases cérébrales dans 25 to 40% des cas
- **Pronostic peu favorable**
- **Passage cérébral des ITK insuffisant**



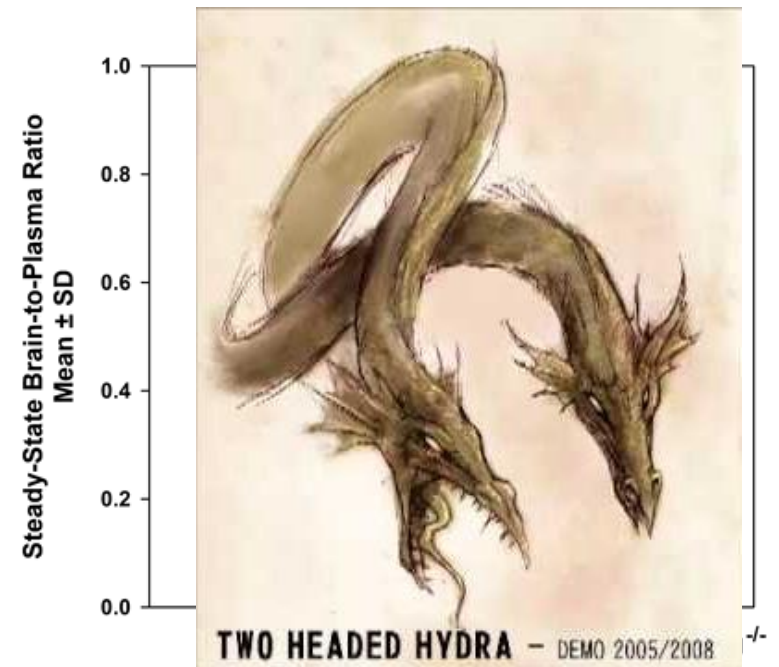
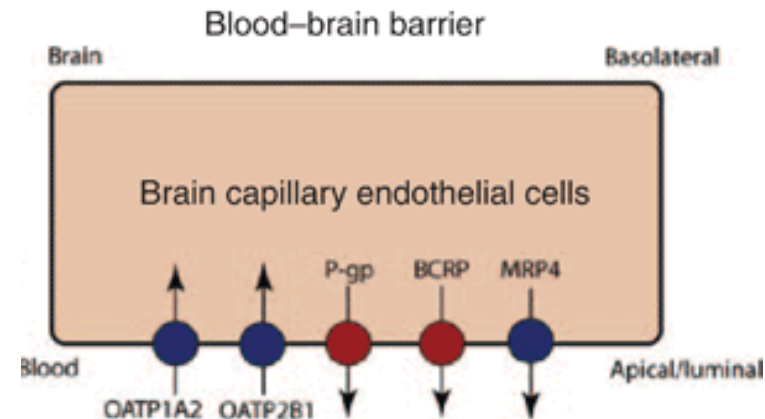
Holohan et al., Nat Rev Cancer 2013



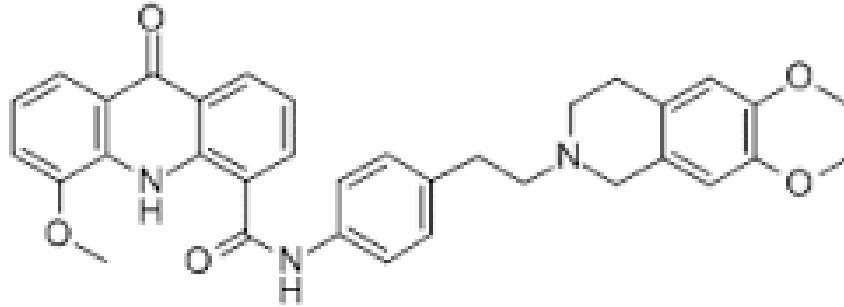
Camidge et al., Nat Rev Clin Oncol 2014

Efflux des ITK au niveau de la BHE

- **Barrière hémato-encéphalique (BHE)**
- **Transporteurs ABC** (ATP-binding cassette)
- **P-glycoprotéine (P-gp; ABCB1) & Breast Cancer Resistance Protein (BCRP; ABCG2)**
- **ITK (erlotinib): Substrats mixtes P-gp/BCRP**
- **Mécanisme de compensation synergique**
- **Inhibition combinée P-gp/BCRP indispensable**

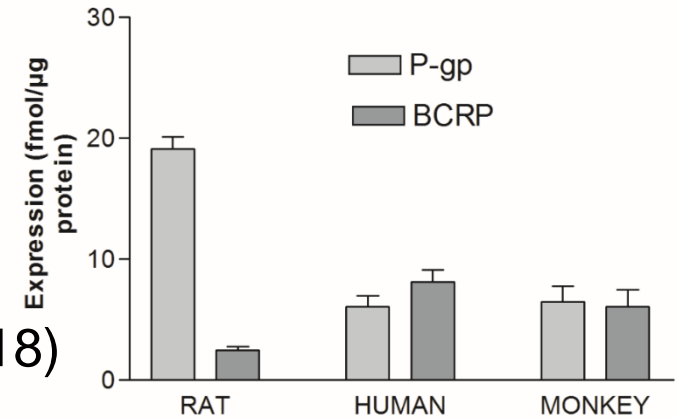


Inhibiteurs mixtes P-gp/BCRP

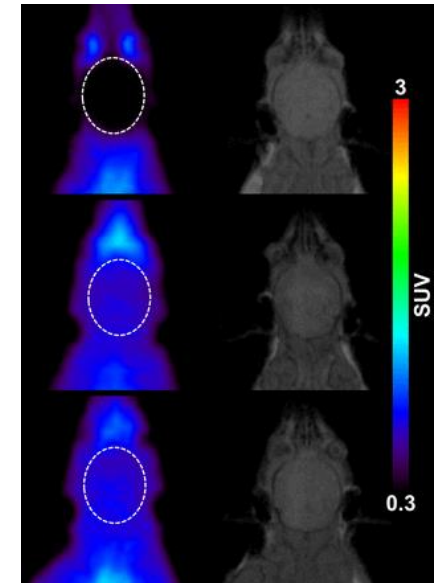


- **Inhibition pharmacologique: Elacridar (GF120918)**
- **Elacridar augmente le passage cérébral de l'erlotinib chez le rongeur** (Durmus et al., Adv Cancer Res. 2015)
- **Importantes différences inter-espèces de l'expression relative P-gp/BCRP à BHE des rongeurs/humains/primates**
- **Primates – Méthodologie non-invasive**
- **Imagerie TEP au ^{11}C -erlotinib**

P-gp/BCRP expression at the BBB



Uschida et al., JPET 2014

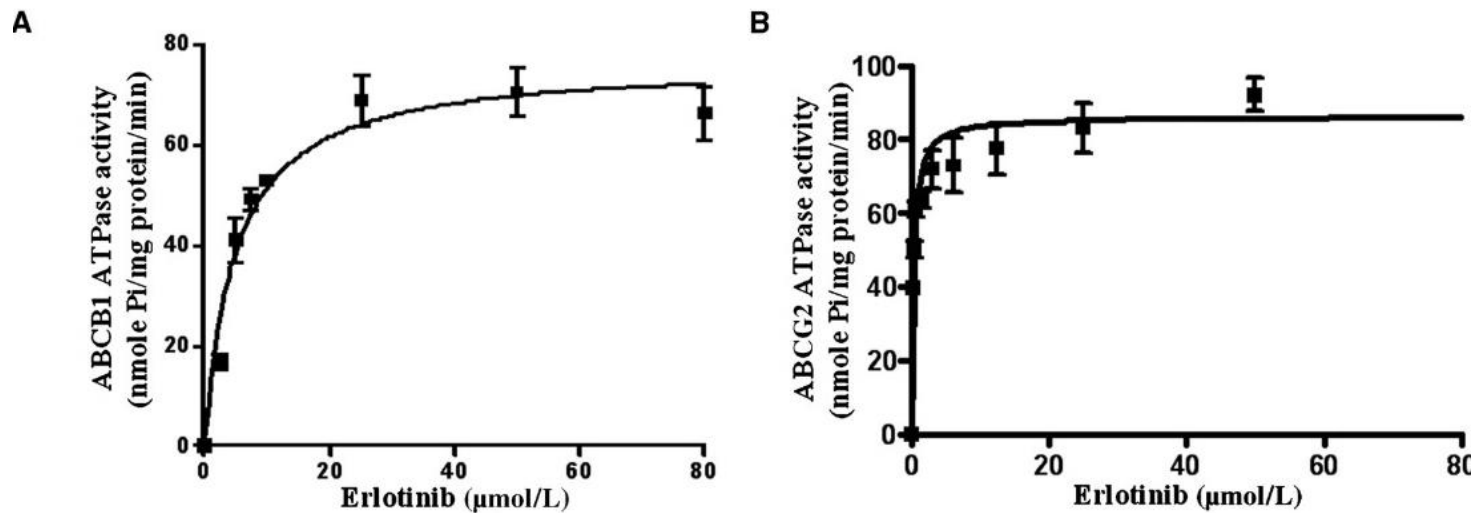


Traxl et al., J Nucl Med. 2016

Imagerie TEP au ^{11}C -erlotinib chez le primate

1. **Elacridar** : Inhibition mixte P-gp/BCRP ?

2. Fortes doses d'**erlotinib**: saturation de l'efflux ?



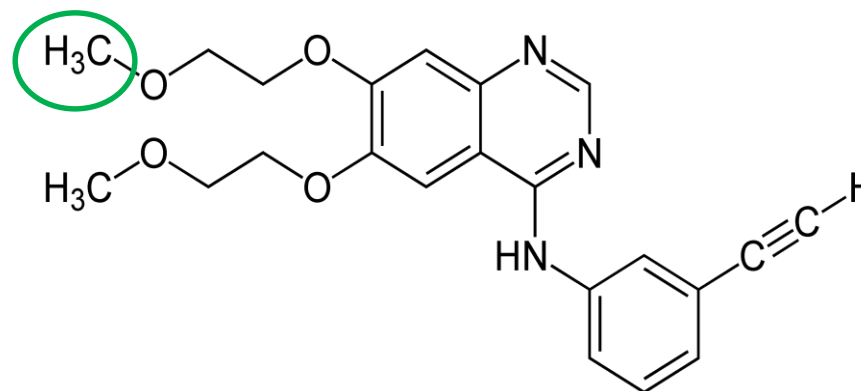
Shi et al., Cancer Res. 2007

Materiel et methode (1)

Babouins *Papio anubis* (24 to 27 kg)

Imagerie TEP au ^{11}C -erlotinib

- 255 ± 64 MBq i.v
- Acquisition 60 min
- Caméra TEP HR+

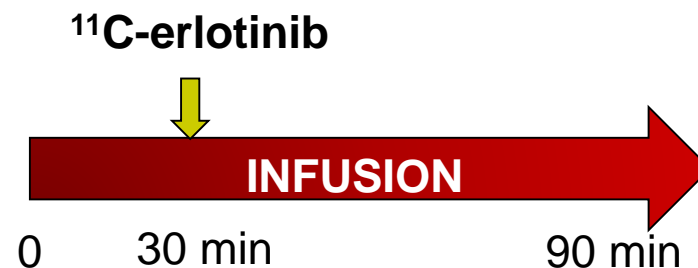


Conditions testées

- Contrôle (n=4)
- Perfusion d'Elacridar (12 mg/kg/h; n=3)
- Perfusion d'Erlotinib (10 mg/kg/h; n=4)

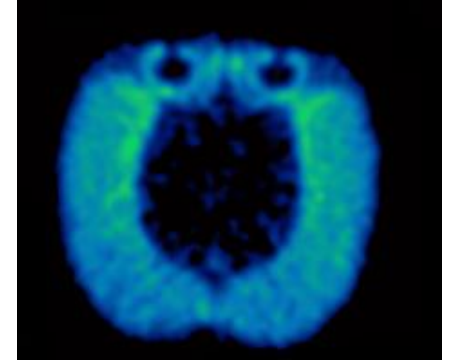
Plasma

- Dosage de l'elacridar et de l'erlotinib (méthode HPLC-UV validée)
- Fonction d'entrée corrigée des métabolites du ^{11}C -erlotinib (radio-HPLC)



Materiel et methode (2)

- Recalage des images TEP normalisées en SUV
- Cinétique dans le **tissu cérébral** et le **tissu musculaire**
- Calcul de l'**exposition plasmatique** du ^{11}C -erlotinib $\text{AUC}_{\text{plasma}}$
- Estimation du **volume de distribution** ^{11}C -erlotinib (V_T ; Analysis de Logan)
- **Statistiques** (ANOVA – Test de Tukey (post-hoc) ; significativité $p < .05$)

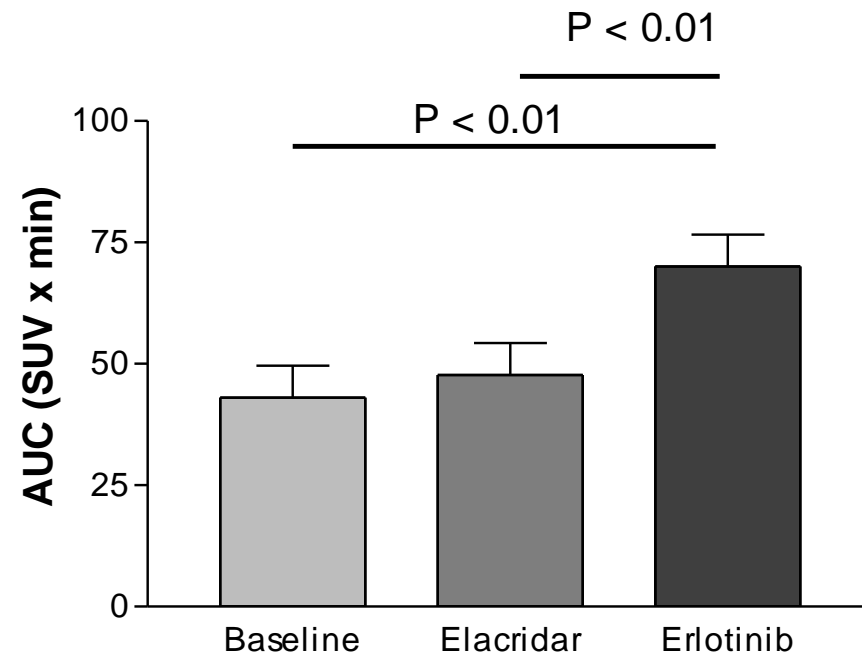
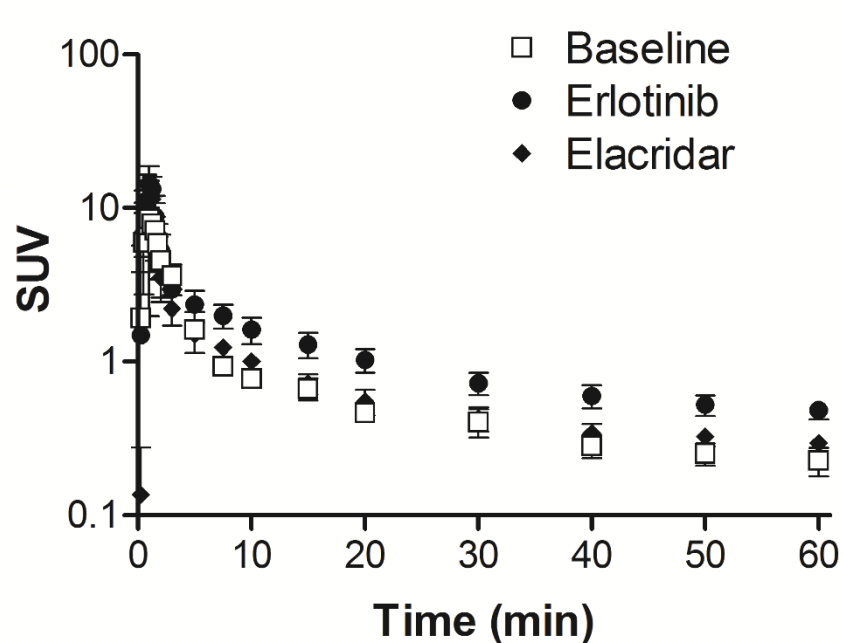


Resultats (1)

Concentration plasmatique des inhibiteurs

- Perfusion d'Elacridar i: $C_{ss} = 10 \mu\text{g.mL}^{-1} / 16.6 \mu\text{M}$
- Perfusion d'Erlotinib : $C_{ss} = 6.9 \mu\text{g.mL}^{-1} / 16.0 \mu\text{M}$

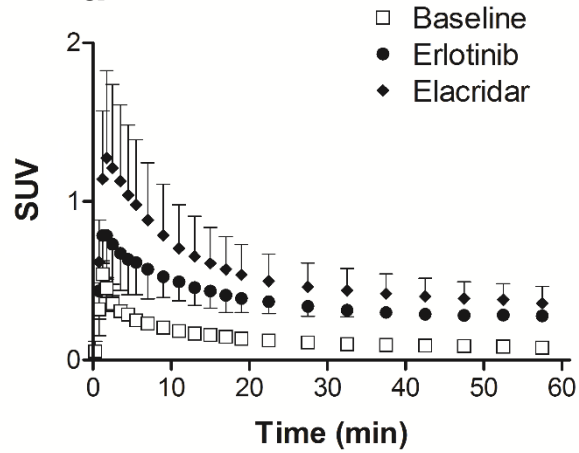
Cinétique plasmatique du ^{11}C -erlotinib (fonction d'entrée)



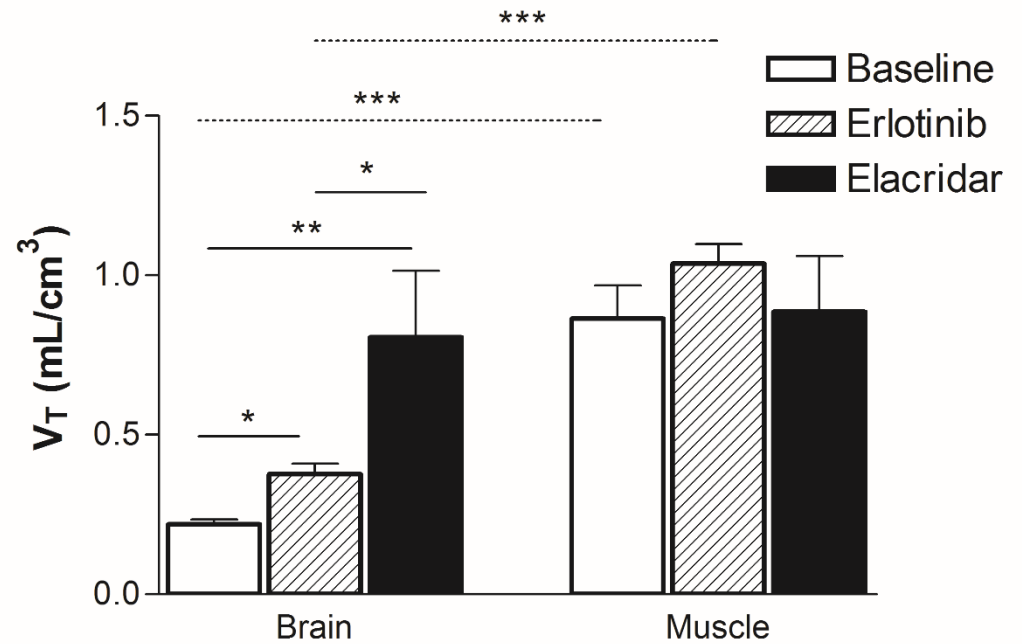
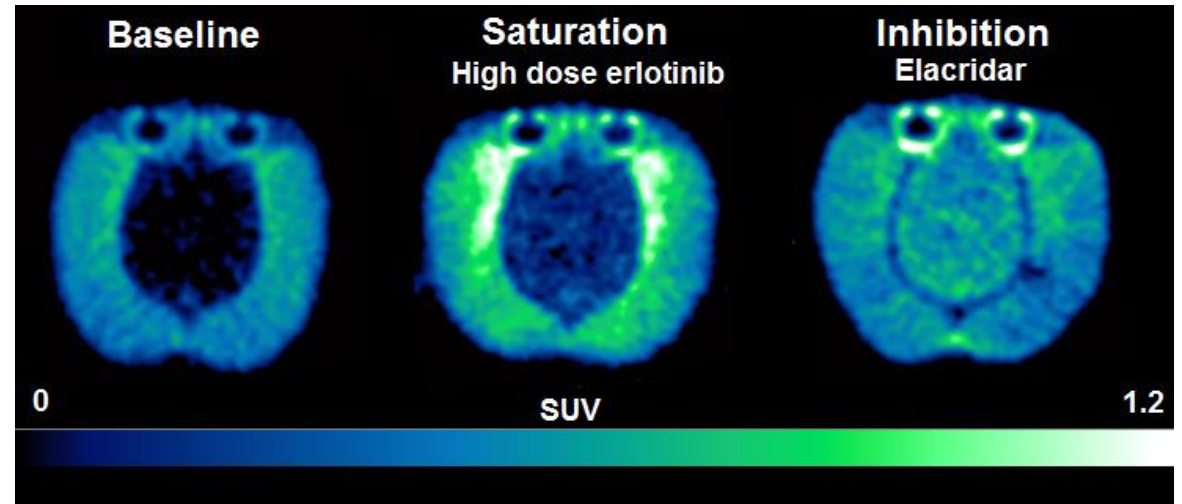
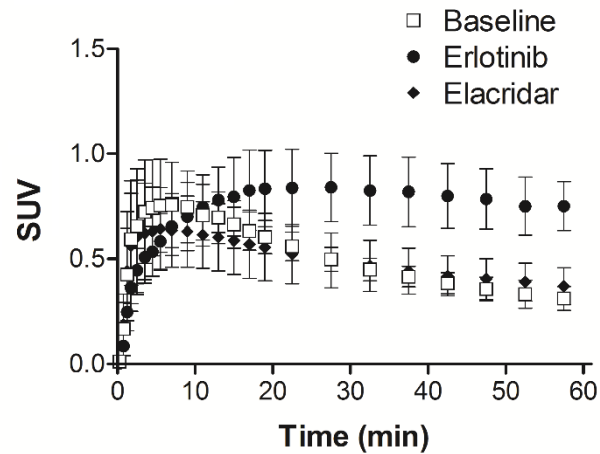
Resultats (2)

Cinétique du ^{11}C -erlotinib

Brain



Muscles



Conclusion

- **Inhibition mixte P-gp/BCRP à la BHE possible chez le primate**
 - Définition de **concentrations cibles** d'elacridar
 - Permet **d'augmenter le passage cérébral de l'erlotinib**
 - **Inhibition P-gp/BCRP partielles** avec de fortes doses d'erlotinib (**saturation**)
→ 16.0 $\mu\text{mol/L}$
 - 14.5 - 22.7 $\mu\text{mol/L}$ concentrations rapportées chez les patients (1,600 mg p.o)
(Milton DT et al., Cancer 2006)
-

Remerciements

Sebastien Goutal
Sylvain Auvity
Fabien Caillé
Michael Soussan
Irène Buvat



Alexander Traxl
Severin Mairinger
Thomas Wanek
Oliver Langer

