



**HAL**  
open science

## Biomarker of treatment response: Revisiting Flt3-Ligand in TRT?

P. Peterlin, P. Chevallier, O.-F. Couturier, M. Chérel, F. Kraeber-Bodéré, J.  
Gaschet

► **To cite this version:**

P. Peterlin, P. Chevallier, O.-F. Couturier, M. Chérel, F. Kraeber-Bodéré, et al.. Biomarker of treatment response: Revisiting Flt3-Ligand in TRT?. *Journal de Biophysique et Medecine Nucleaire*, 2024, 1387, pp.4. 10.1016/j.mednuc.2024.11.002 . hal-04903444

**HAL Id: hal-04903444**

**<https://nantes-universite.hal.science/hal-04903444v1>**

Submitted on 21 Jan 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

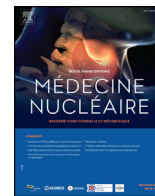


Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Mise au point

## Biomarqueur de la réponse au traitement : une RIV-isite du Flt3-Ligand ?

### *Biomarker of treatment response: Revisiting Flt3-Ligand in TRT?*

P. Peterlin<sup>a,b</sup>, P. Chevallier<sup>a,b</sup>, O.-F. Couturier<sup>c,d</sup>, M. Chérel<sup>b,e</sup>, F. Kraeber-Bodéré<sup>b,f</sup>, J. Gaschet<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Hématologie clinique, CHU de Nantes, Nantes, France

<sup>b</sup> CRCI<sup>2</sup>NA – UMR Inserm 1307, CNRS 6075, université d'Angers, Nantes université, Nantes, France

<sup>c</sup> Médecine nucléaire, centre hospitalier de Polynésie française, Piraé, Tahiti, Polynésie française

<sup>d</sup> Université de Polynésie française, campus d'Outoumaoro, Punaauia, Tahiti, Polynésie française

<sup>e</sup> Médecine nucléaire, institut de cancérologie de l'Ouest Nantes-Angers, ICO Gauducheau, Saint-Herblain, France

<sup>f</sup> Médecine nucléaire, CHU de Nantes, Nantes, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 26 septembre 2024

Accepté le 21 novembre 2024

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Flt3-Ligand

Toxicité médullaire

Radiothérapie interne vectorisée

RIV

Keywords:

Flt3-Ligand

Bone marrow toxicity

Targeted radionuclide therapy

TRT

#### RÉSUMÉ

Le Flt3-Ligand (Flt3-L) est une cytokine essentielle dans l'hématopoïèse, influençant la prolifération des cellules souches hématopoïétiques et des cellules dendritiques. Son rôle dans la toxicité médullaire post-irradiation a été démontré chez l'homme et chez les primates, montrant une corrélation directe avec la dose reçue et la gravité de l'atteinte médullaire. Des études ont montré que les variations précoces de la concentration plasmatique du Flt3-L peuvent prédire les résultats à long terme de traitement anticancéreux, surpassant même les méthodes diagnostiques traditionnelles. Le Flt3-L s'avère être un biomarqueur prometteur non seulement pour surveiller la toxicité de la moelle, mais également pour prédire la réponse clinique à des thérapies spécifiques, offrant des perspectives dans la personnalisation des traitements oncologiques.

© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

#### ABSTRACT

Flt3-Ligand (Flt3-L) is an essential cytokine in hematopoiesis, influencing the proliferation of hematopoietic stem cells and dendritic cells. Its role in post-irradiation bone marrow toxicity has been demonstrated in humans and primates, showing a direct correlation with the dose received and the severity of bone marrow damage. Preclinical and clinical studies have shown that early changes in plasma Flt3-L concentration can predict long-term outcomes of cancer treatment, even outperforming traditional diagnostic methods. Flt3-L proves to be a promising biomarker not only for monitoring marrow toxicity, but also for predicting clinical response to specific therapies, offering perspectives in the personalization of oncological treatments.

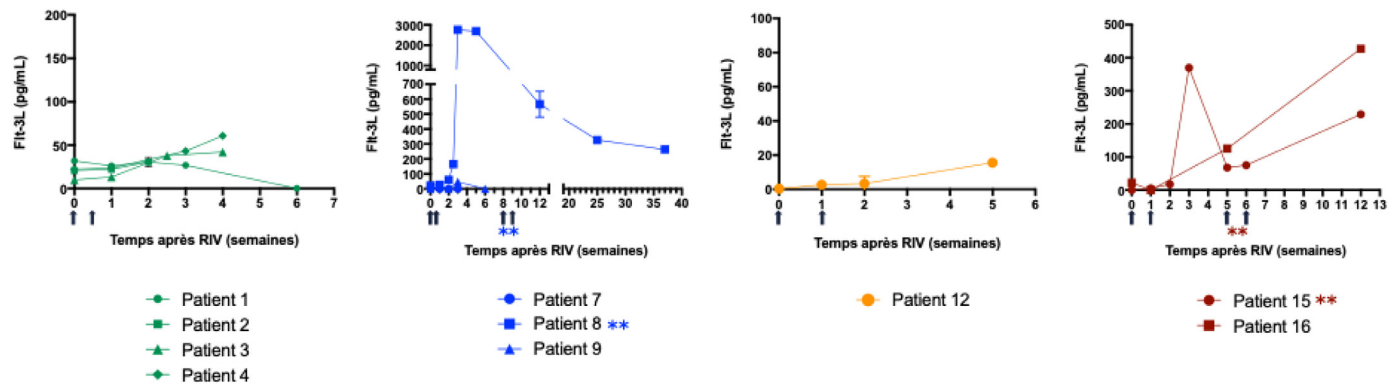
© 2024 The Authors. Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

\* Auteur correspondant. CRCI<sup>2</sup>NA – UMR Inserm 1307, CNRS 6075, IRSUN, 8, quai Moncoussu, BP 70721, 44007 Nantes cedex, France.

Adresse e-mail : [joelle.gaschet@univ-nantes.fr](mailto:joelle.gaschet@univ-nantes.fr) (J. Gaschet).

<https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2024.11.002>

0928-1258/© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



**Fig. 1.** RIV avec un anticorps anti-CD22 radiomarqué à l'yttrium-90. Trois réponses complètes ont été observées (3/17 patients), une réponse complète (patient 8) à cinq semaines au palier 2 (185 MBq/m<sup>2</sup>) et deux réponses complètes au palier 4 (370 MBq/m<sup>2</sup>; patients 15 et 16), patients chez qui on a également observé une forte augmentation de la concentration plasmatique de FIt3-L. (\*\*): les patients 8 et 15 ont reçu un deuxième cycle de traitement.

*TRT with an yttrium-90 radiolabeled anti-CD22 antibody. Three complete responses were observed (3/17 patients), one complete response (patient 8) at five weeks at level 2 (185 MBq/m<sup>2</sup>) and two complete responses at level 4 (370 MBq/m<sup>2</sup>; patients 15 and 16), patients in whom a significant increase in the plasma FIt3-L concentration was also observed. (\*\*) Patients 8 and 15 received a second cycle of treatment.*

## 1. Introduction

Le FIt3-Ligand (FIt3-L, ligand du récepteur tyrosine kinase 3 apparenté au FMS) est une cytokine hématopoïétique qui joue un rôle crucial dans le maintien de l'hématopoïèse et la prolifération des cellules souches hématopoïétiques, ainsi qu'à la différenciation des lymphocytes B et des cellules dendritiques [1]. Bien que les données soient principalement issues d'études sur les souris, le FIt3-L présente des propriétés comparables chez l'homme, à quelques exceptions près. Ainsi, le FIt3-L humain, contrairement au ligand murin, est nécessaire au développement des monocytes, mais pas des cellules NK [2]. Ce ligand est principalement exprimé par les PBMC (cellules mononucléées du sang périphérique constituées de lymphocytes et de monocytes) et le stroma de la moelle osseuse. C'est cependant une cytokine quasiment ubiquitaire et les cellules qui expriment le FIt3-L sont très nombreuses puisqu'on les retrouve dans de nombreux tissus incluant les organes lymphoïdes, la prostate, les ovaires, les reins, les poumons, le colon, l'intestin grêle, les testicules, le cœur et le placenta.

Cloné dans les années 1990, le FIt3-L s'est rapidement révélé un biomarqueur potentiellement utile pour attester de la toxicité à la moelle due à la chimiothérapie et aux rayonnements ionisants. L'IRSN a étudié le rôle du FIt3-L dans la réponse à l'irradiation, tout d'abord en préclinique, où ils ont démontré que la concentration plasmatique de FIt3-L augmentait très rapidement après irradiation et que cette concentration était totalement corrélée à la dose reçue chez un modèle de primate non humain [3]. Chez l'homme, les études de l'IRSN ont montré que les variations de la concentration plasmatique de FIt3-L étaient directement corrélées à la dose et aux dommages à la moelle après radiothérapie locale fractionnée ou après irradiation par accident dans des centrales nucléaires [4,5]. Dans le champ de la radiothérapie interne vectorisée (RIV), Siegel et al. ont montré que des taux plasmatiques élevés de FIt3-L avant RIV pouvaient indiquer une radiosensibilité accrue de la moelle rouge [6].

## 2. FIt3-L et RIV du myélome multiple

Dans un modèle murin préclinique orthotopique de myélome multiple (lignée 5T33, CD138+), notre équipe a expérimenté une approche de RIV avec un anticorps monoclonal anti-CD138 (anti-CD138 mAb) radiomarqué avec du bismuth-213 [7]. Une escalade d'activités, allant de 3,7 MBq à 11,1 MBq d'activités injectées de [213Bi]Bi-anti-CD138 mAb vs un anticorps non spécifique radio-

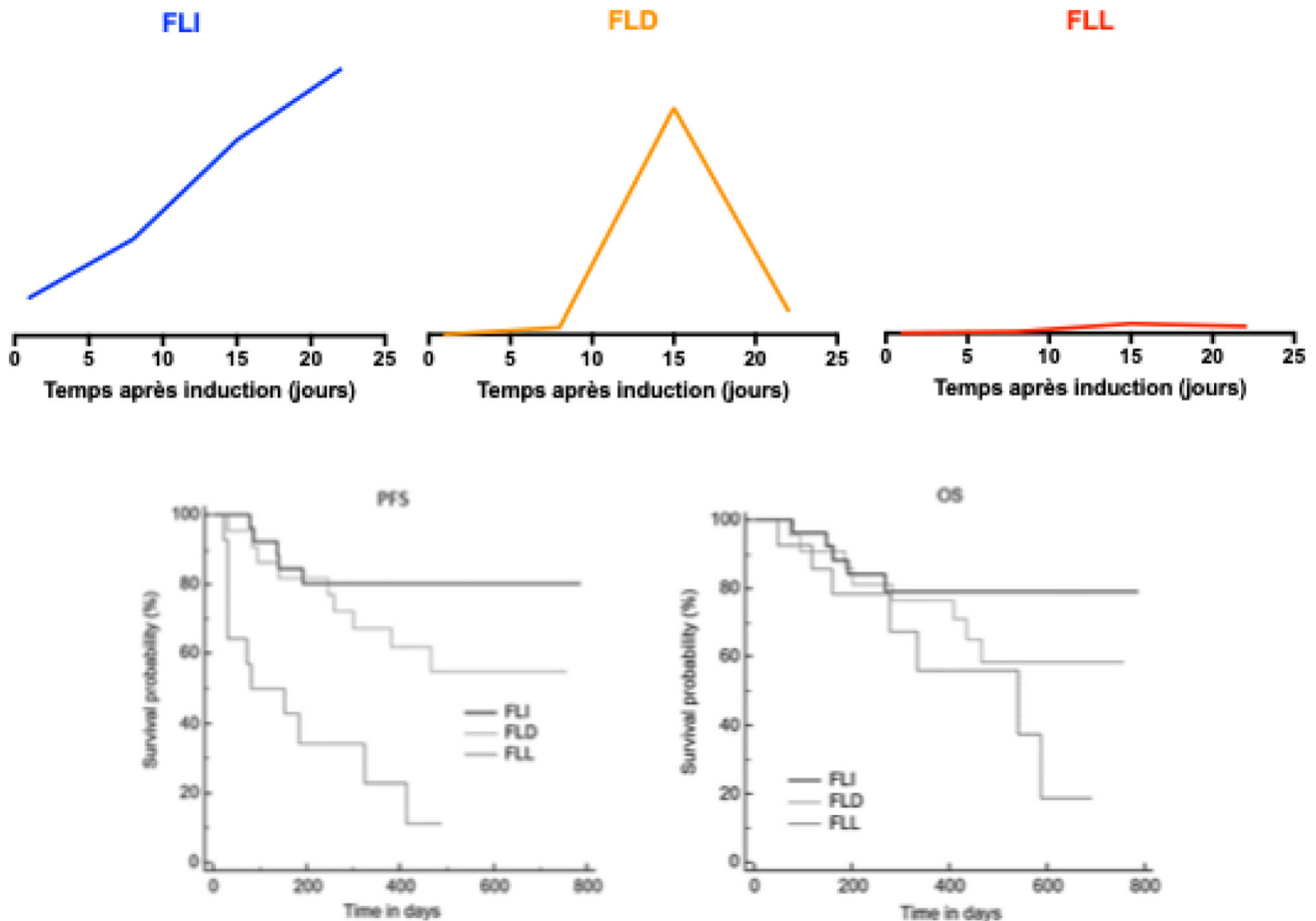
marqué avec du bismuth-213 à 3,7 MBq, a été réalisée. Une toxicité hématologique aiguë a été observée avec la plus forte activité de 11,1 MBq [213Bi]Bi-anti-CD138 mAb, alors que les activités de 3,7 et 7,4 MBq ont permis une survie à long terme des animaux avec une toxicité acceptable. Dans cette étude, la toxicité hématologique observée portait par ordre d'apparition sur les leucocytes, les plaquettes puis les hématies. La gravité de cette toxicité était proportionnelle à la fois à l'activité injectée et à l'augmentation de la concentration plasmatique du FIt3-L. Cette étude préclinique suggère que le FIt3-L pourrait jouer le rôle d'un biomarqueur de la toxicité à la moelle chez les patients qui vont être traités par RIV, indépendamment de sa concentration « baseline ».

## 3. FIt3-L : biomarqueur prédictif de la RIV

Dans une étude multicentrique de phase-1 conduite par le CHU de Nantes, 17 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellule B exprimant le CD22, en rechute ou réfractaires, ont été traités par RIV. Le protocole consistait en un cycle de deux injections d'un anticorps anti-CD22 radiomarqué à l'yttrium-90, [90Y]Y-DOTA-epratuzumab, administrés à j1 et j8, avec une escalade de doses à quatre paliers de 92,5 MBq/m<sup>2</sup> à 370 MBq/m<sup>2</sup> (ClinicalTrials.gov NCT01354457). Trois réponses complètes ont été observées, une à six semaines au palier 2 (185 MBq/m<sup>2</sup>), une à 5 semaines au palier 4 (370 MBq/m<sup>2</sup>) et une avec récupération plaquettaire incomplète à 6 semaines au palier 4 [8]. Le suivi biologique de la concentration plasmatique de FIt3-L n'a montré aucune modification significative chez les patients traités au palier 1. Au palier 2, la concentration la plus élevée de FIt3-L, proche des 3000 pg/mL, a été observée à 3 semaines après le début de la RIV, chez le patient ayant présenté la rémission complète la plus longue (Fig. 1, patient 8). Au palier 4, chez les deux patients traités et ayant obtenu une rémission complète, on observe également une forte augmentation de la concentration plasmatique de FIt3-L (Fig. 1, patients 15 et 16). Ces résultats suggèrent que la concentration plasmatique de FIt3-L pourrait être un indicateur précoce de réponse à la RIV.

## 4. FIt3-L : biomarqueur prédictif de la réponse au traitement en dehors de la RIV

Dans l'étude FLAM-FLAL, essai clinique prospectif de chimiothérapie réalisé chez des patients atteints de leucémie, dont



**Fig. 2.** Étude prospective FLAM-FLAL de chimiothérapie, avec dosage du Flt3-L à j0, j8, j15 et j22, ayant permis d'identifier trois profils de cinétique (FLI, FLD et FLL), chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique, corrélés à la survie sans progression de la maladie (PFS) ainsi qu'à la survie globale (OS) [9].  
*Prospective FLAM-FLAL chemotherapy study, with Flt3-L dosing at D0, D8, D15, and D22, which identified three kinetic profiles (FLI, FLD, and FLL), in patients with acute myeloblastic leukemia, correlated with progression-free survival (PFS) as well as overall survival (OS) [9].*

62 leucémies aiguës myéloblastiques, le Flt3-L plasmatique a été dosé à j0, j8, j15, j22 et puis régulièrement pendant les 12 mois qui ont suivi le traitement (ClinicalTrials.gov NCT02693899). Le dosage du Flt3-L entre j0 et j22 a permis d'identifier trois profils de cinétique, le premier (FLI) avec une augmentation constante de la concentration plasmatique du Flt3-L, le deuxième (FLD) avec une augmentation qui n'était que transitoire avant de redescendre à j22 et le troisième profil (FLL) sans augmentation du Flt3-L (Fig. 2). Ces profils de cinétique plasmatique étaient corrélés à trois groupes de patients en termes de survie sans progression de la maladie (PFS) et de survie globale (OS) [9]. Ainsi, 22 jours après le début du traitement, le dosage de Flt3-L était capable de prédire la réponse à long terme au traitement, sachant qu'en général, on ne réalise pas de biopsie avant j30 pour attester ou non de la rémission complète. Le Flt3-L peut donc être considéré comme un biomarqueur extrêmement précoce de la réponse au traitement.

Dans ces mêmes échantillons, un dosage de différentes cytokines a été réalisé à j22. Parmi celles-ci, la concentration plasmatique d'interleukine-6 s'est révélée corrélée aux trois groupes de cinétique de Flt3-L ainsi qu'à la survie des patients [10]. Ces marqueurs biologiques apparaissent plus robustes que la classification européenne (ELN) qui est faite sur des critères diagnostiques et non pas des critères post-traitement.

## 5. Conclusion

Le Flt3-L se distingue comme un marqueur de la toxicité médullaire utilisable en dosimétrie et, au-delà, comme biomarqueur précoce de la réponse à la RIV. Il pourrait être utilisé seul ou en association avec l'interleukine-6, voire d'autres cytokines, dans le contexte des hémopathies malignes et potentiellement dans certaines tumeurs solides présentant des métastases au niveau de la moelle osseuse.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer* 2003;3:650–65.
- [2] Momenilandi M, Lévy R, Sobrino S, Li J, Lagresle-Peyrou C, Esmaeilzadeh H, et al. FLT3L governs the development of partially overlapping hematopoietic lineages in humans and mice. *Cell* 2024;187:2817–2837.e31.
- [3] Bertho JM, Demarquay C, Frick J, Joubert C, Arenales S, Jacquet N, et al. Level of Flt3-ligand in plasma: a possible new bio-indicator for radiation-induced aplasia. *Int J Radiat Biol* 2001;77:703–12.
- [4] Huchet A, Belkacémi Y, Frick J, Prat M, Muresan-Kloos I, Altan D, et al. Plasma Flt-3 ligand concentration correlated with radiation-induced bone marrow

- damage during local fractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:508–15.
- [5] Bertho JM, Roy L, Souidi M, Benderitter M, Gueguen Y, Lataillade JJ, et al. New biological indicators to evaluate and monitor radiation-induced damage: an accident case report. *Radiat Res* 2008;169:543–50.
- [6] Siegel JA, Yeldell D, Goldenberg DM, Stabin MG, Sparks RB, Sharkey RM, et al. Red marrow radiation dose adjustment using plasma FLT3-L cytokine levels: Improved correlations between hematologic toxicity and bone marrow dose for radioimmunotherapy patients. *J Nucl Med* 2003;44:67–76.
- [7] Chérel M, Gouard S, Gaschet J, Sai-Maurel C, Bruchertseifer F, Morgenstern A, et al. <sup>213</sup>Bi radioimmunotherapy with an anti-mCD138 monoclonal antibody in a murine model of multiple myeloma. *J Nucl Med* 2013;54:1597–604.
- [8] Chevallier P, Eugene T, Robillard N, Isnard F, Nicolini F, Escoffre-Barbe M, et al. (90)Y-labelled anti-CD22 epratuzumab tetraxetan in adults with refractory or relapsed CD22-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Haematol* 2015;2:e108–17.
- [9] Peterlin P, Gaschet J, Guillaume T, Garnier A, Eveillard M, Le Bourgeois A, et al. FLT3 ligand plasma levels in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2019;104:e240–3.
- [10] Peterlin P, Gaschet J, Guillaume T, Garnier A, Eveillard M, Le Bourgeois A, et al. A new cytokine-based dynamic stratification during induction is highly predictive of survivals in acute myeloid leukemia. *Cancer Med* 2021;10:642–8.