

La radiothérapie interne vectorisée

28 Novembre 2024

Bordeaux

Nadège Anizan

Physicienne médicale

Institut Bergonié

1^{ère} rencontre de radiothérapie en Nouvelle-Aquitaine

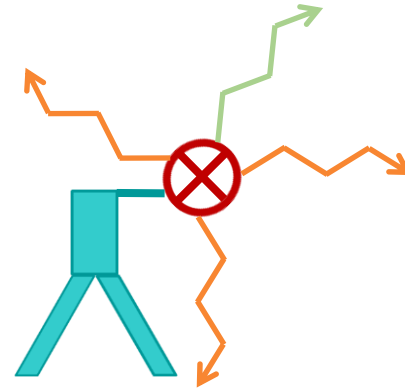


La radiothérapie interne vectorisée (RIV)

MEDICAMENT RADIOPHARMACEUTIQUE (MRP)

Vecteur

Molécule spécifique ayant une fonction d'intérêt biologique (peptides, anticorps, analogues métaboliques, microsphères)

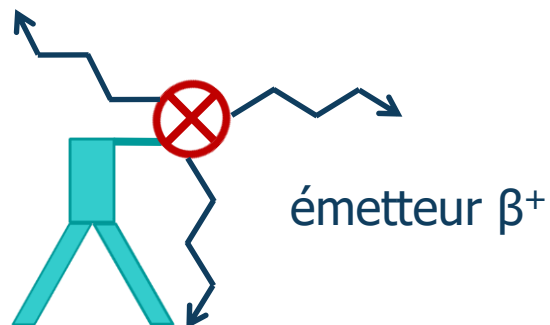


Radionucléide

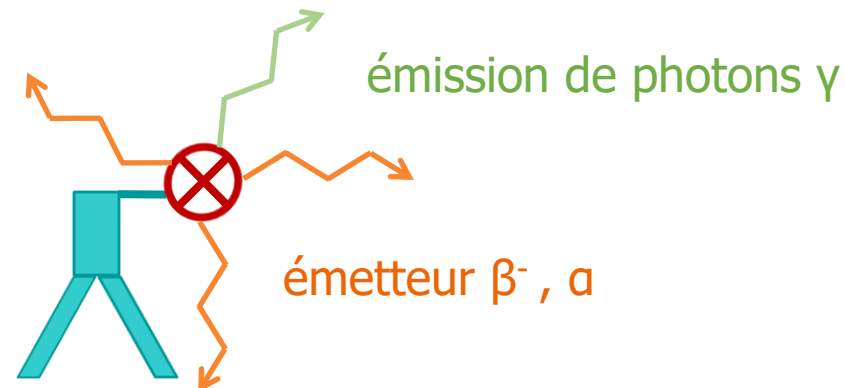
Schéma de désintégration (demi-vie, énergie, % émission)
Particules β^- , α
Photons γ , RX

APPROCHE THERANOSTIQUE

Imagerie diagnostique PET/CT

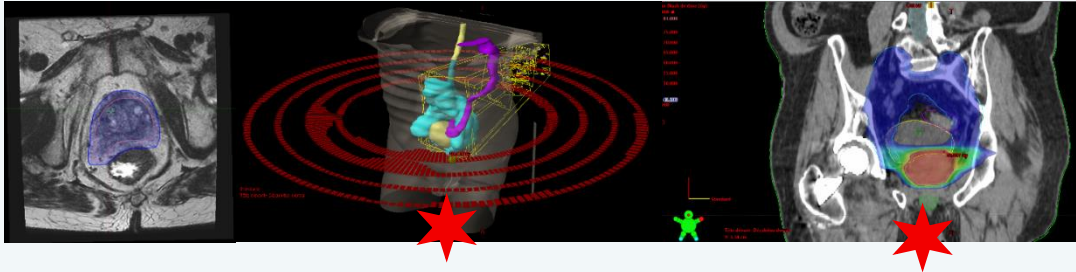


Thérapie



Imagerie post-thérapeutique SPECT/CT

Maladie localisée, macroscopique



Ciblage **Protection des OAR** **Planification dosimétrique**



VMAT
(RX, 6 MV)

33 x 2 Gy loge prostatique
38 x 2 Gy prostate seule
23 x 2 Gy sur les aires gg/VS/Loge
+ **10 x 2 Gy** sur VS/Loge
23 x 2 Gy sur les aires ggs/VS/Prostate
+ **15 x 2 Gy** sur VS/Prostate.
23 x 2 Gy + **10 x 2 Gy** pour nodule

⇒ **Séances quotidiennes**

⇒ **~2 mois de traitement**

PLANIFICATION DU TRAITEMENT

Prescription d'une dose absorbée

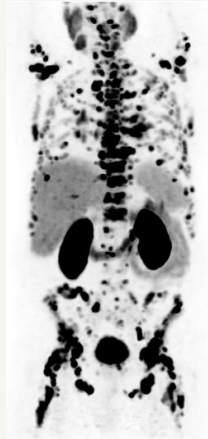
Prescription d'une activité injectée

TRAITEMENT

Maladie métastatique avancée, microscopique, disséminée

Ciblage

Expression de l'antigène membranaire spécifique de la prostate



PET/CT au ⁶⁸Ga-PSMA

ELIGIBLE

Conditions d'indication du médicament

¹⁷⁷Lu-PSMA



T_{1/2} de 6,7 j
β⁻ Emax : 498 keV
photons γ 112 et 208 keV

4 à 6 cures

Dose fixe de 7,4 GBq/cure

Espacées de 6 ± 1 semaines

⇒ **~ 9 mois de traitement**

Protection des OAR

- Rein et vessie : hydratation
- Glandes salivaires

Dosimétrie post-thérapeutique par imagerie SPECT/CT



Personnalisation du traitement

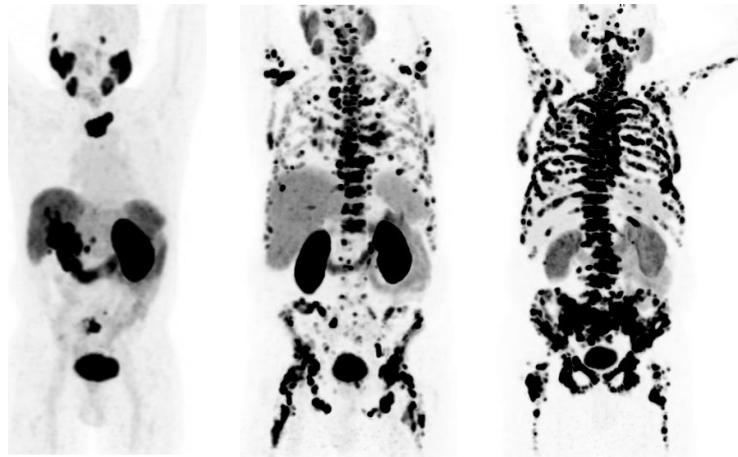
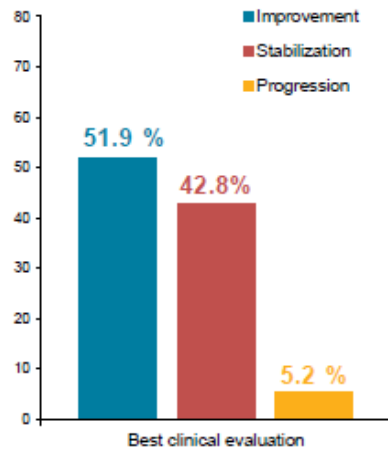
Traitement adapté au fil des cures

⇒ **Suivi du PSA** : interruption du traitement si progression

⇒ **Suivi de l'apparition de toxicités et de leur grade** (rénale, hépatique, hématologique, salivaire)

Réduction de l'activité de 20%, **Suspension** du traitement maximum 10 semaines, **Arrêt** du traitement

Figure 3.
Best clinical evaluation



Treatment related AE (n=124)	Thrombocytopenia (51/124)	Anemia (47/124)	Neutropenia (22/124)	Leucopenia (16/124)
Serious – n (%)	50/51 (98.0)	32/47 (68.1)	22/22 (100.0)	16/16 (100.0)
Non-serious – n (%)	1/51 (2.0)	15/47 (31.9)	0/22 (0.0)	0/16 (0.0)

PERSONNALISATION

⇒ **Améliorer les critères de sélection**

- Critères cliniques
- Critères moléculaires
- Critères imagerie fonctionnelle

⇒ **Approche dosimétrique**

- Post-thérapeutique : contrôle, ajustement
- Pré-thérapeutique : planification

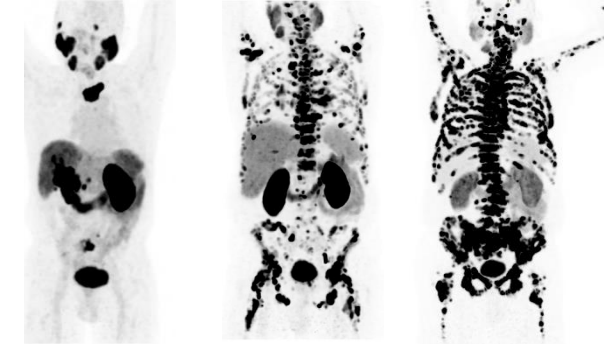


Approche dosimétrique en RIV – les défis

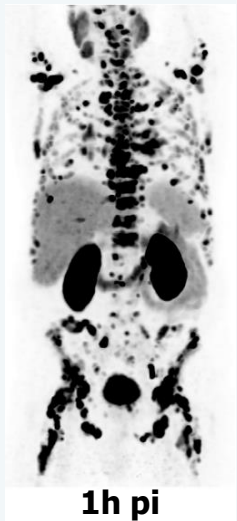
Dose absorbée = **Energie déposée**/masse

⇒ Dépend des caractéristiques d'émissions du **radionucléide** : **CONNU**

⇒ Dépend de la pharmacocinétique du **vecteur** : **UNIQUE – PATIENT**



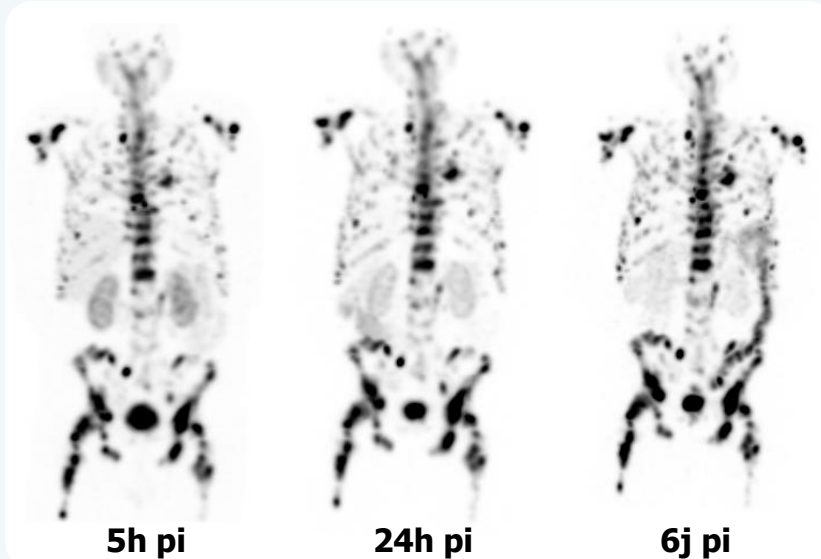
⁶⁸Ga-PSMA



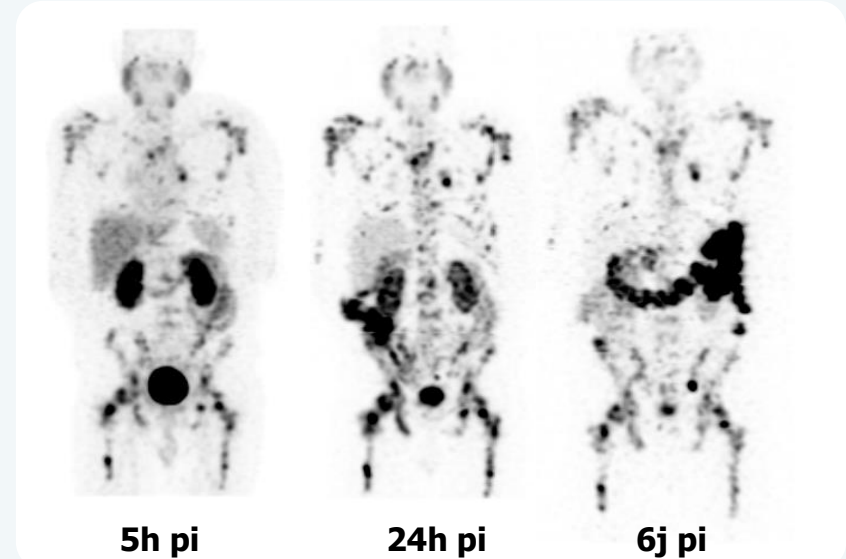
Cure n°1

¹⁷⁷Lu-PSMA

Cure n°6



...





Approche dosimétrique en RIV – les défis

Dose absorbée = Energie déposée/masse

Segmentation du volume

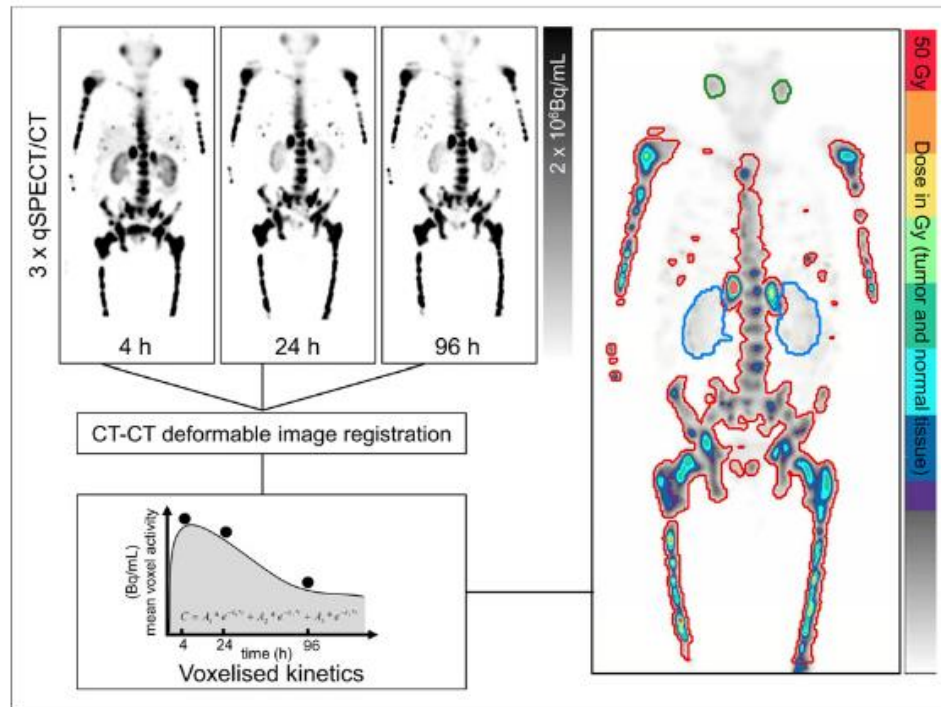


FIGURE 1. Schematic of voxel-based dosimetry workflow, showing regions of interest for whole-body tumor volume (red), kidneys (blue), and salivary glands (green). qSPECT/CT – quantitative SPECT/CT.

QUANTIFICATION

- ⇒ Quantifier l'activité en ^{177}Lu -PSMA dans un volume
- ⇒ SPECT/CT: faible résolution spatiale, « quantitative », incertitude importante pour les petits volumes

DOSIMETRIE

- ⇒ Accumulation de l'énergie déposée au cours du temps
- ⇒ Distribution spatiale évolue au cours du temps
- ⇒ Emission de rayonnements multiples

Pas de protocole standardisé de référence

Traçabilité de l'activité injectée à un laboratoire de référence



Approche dosimétrique en RIV – les défis

Seuils de dose : Le modèle linéaire quadratique s'applique t-il à la RIV ?

Exposition continue (jours)

⇒ Réparation de l'ADN simultanément à la poursuite de l'irradiation

$$S = e^{-(\alpha D + G\beta D^2)}$$

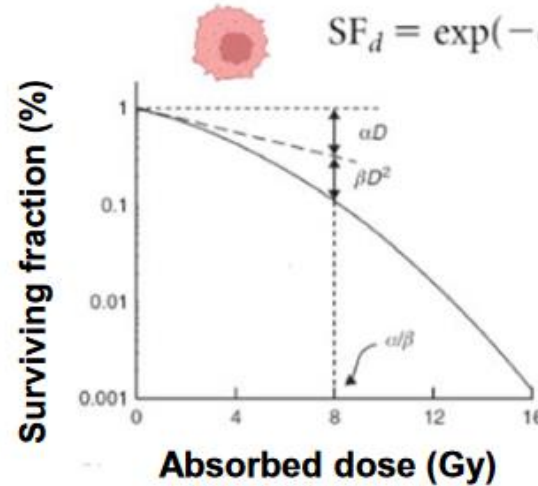
Hétérogénéité de fixation

(cellule, tissu, organe, organisme)

Dose efficace biologique équivalente uniforme

$$EUBED = \frac{1}{\alpha} \left(\frac{\sum_{i=1}^N e^{-\alpha BED_i}}{N} \right)$$

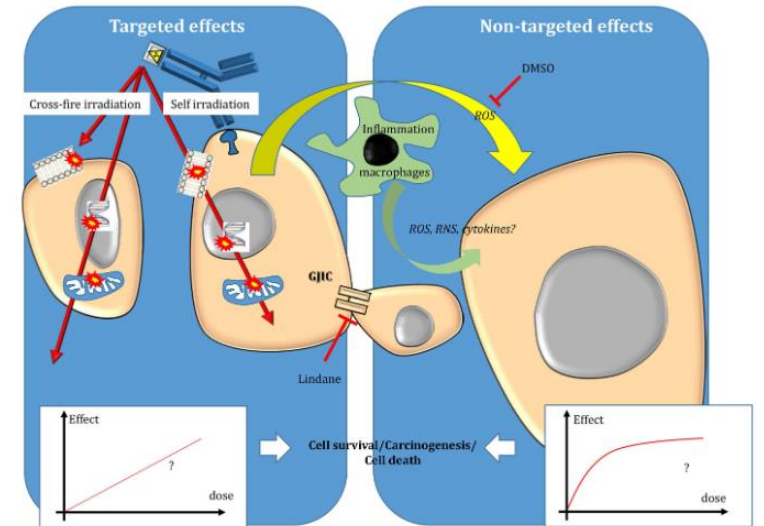
$$BED = \left(1 + \frac{D}{\alpha/\beta} \frac{\lambda}{\lambda + \mu} \right)$$



Faible débit de dose (~1 Gy.h⁻¹)

⇒ Effets à distance bystander et abscopal non négligeables.

⇒ Non proportionnels à la dose absorbée



Pouget et al Frontiers 2015



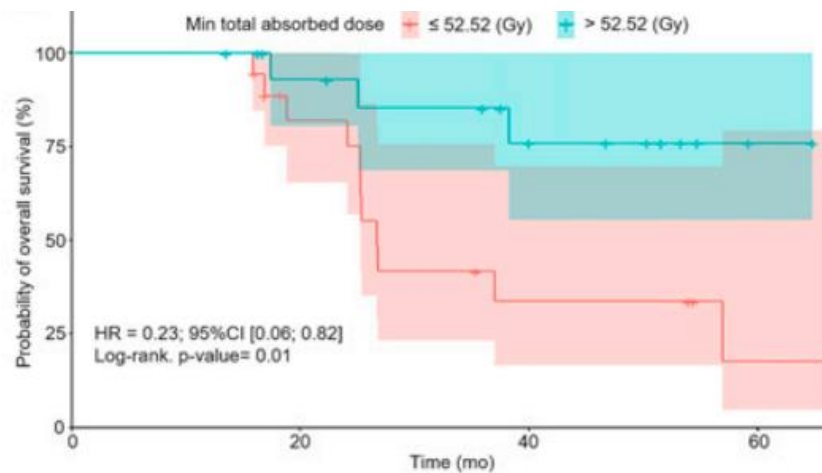
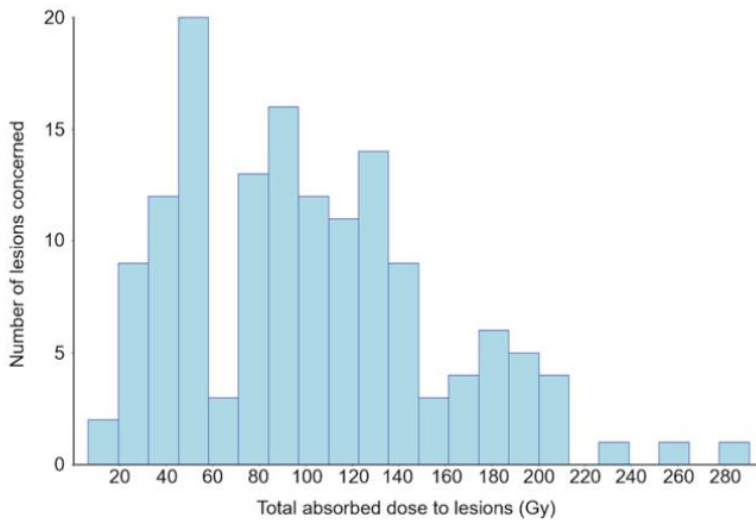
Relation dose/effet - ^{177}Lu -DOTATATE - TNE

Cible les récepteurs de la somatostatine : 4 cures de 7,4 GBq espacées de 8 semaines

Doses absorbées aux lésions étudiées

Seuil dosimétrique - efficacité thérapeutique lésionnelle

146 lésions ; 35 traitements



Valeur pronostique
DA min > 52 Gy
41 mois vs 23.6 mois

Warfvinge et al JNM 2024

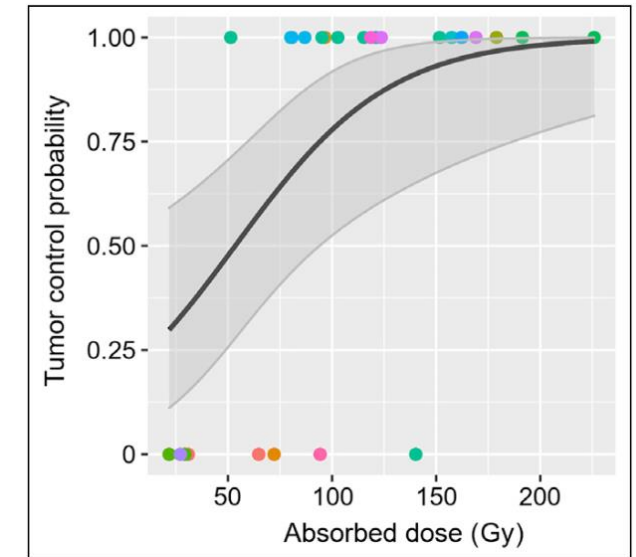


FIGURE 3. TCP for G2 NETs, as function of cumulative absorbed dose over all cycles. Tumor control was defined as 66% volumetric reduction after baseline. Colored points indicate data for individual tumors, where same color represents same patient. Black line shows result of logistic regression via mixed-effects model, and gray-shaded band indicates CI for fitted TCP curve.

DA > 150 Gy
Réponses partielle et complète



Relation dose/effet - ^{177}Lu -PSMA - Prostate

Dose absorbée au Volume métabolique tumoral total

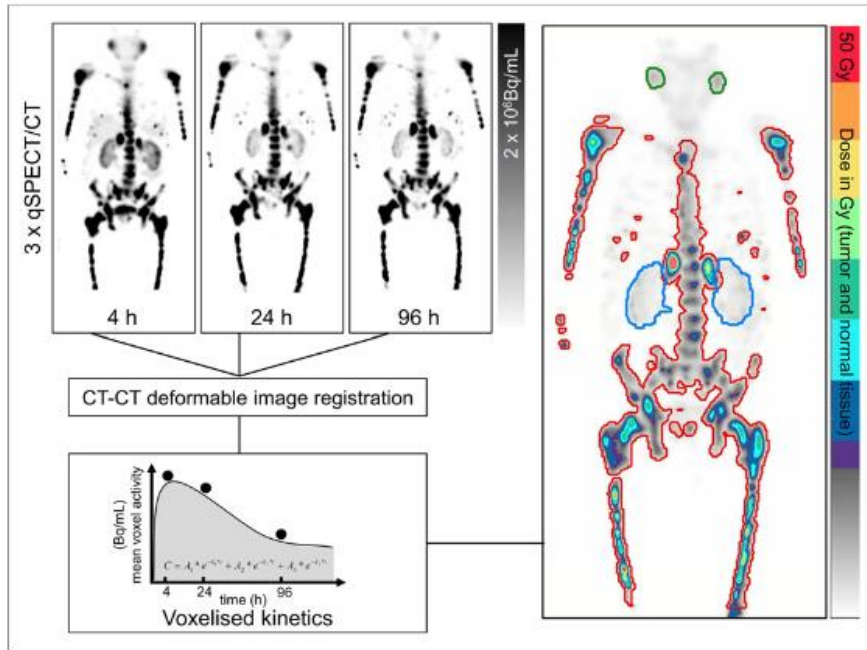


FIGURE 1. Schematic of voxel-based dosimetry workflow, showing regions of interest for whole-body tumor volume (red), kidneys (blue), and salivary glands (green). qSPECT/CT – quantitative SPECT/CT.

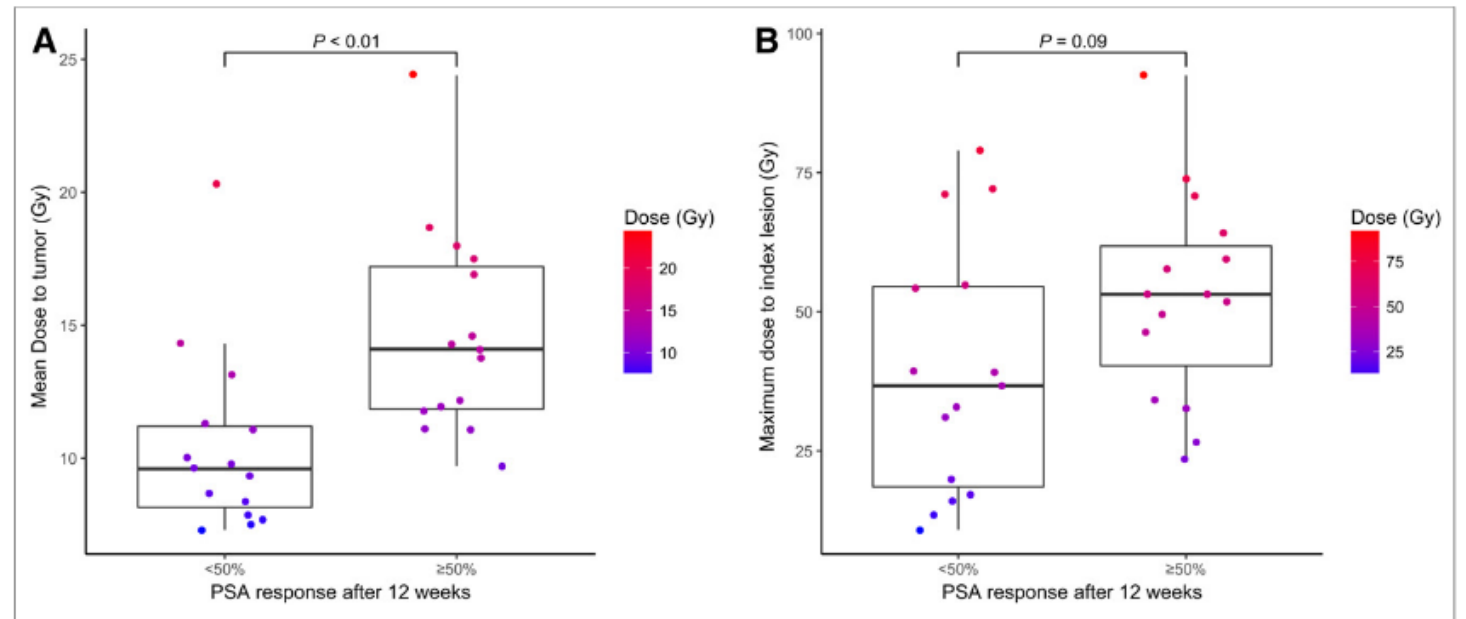


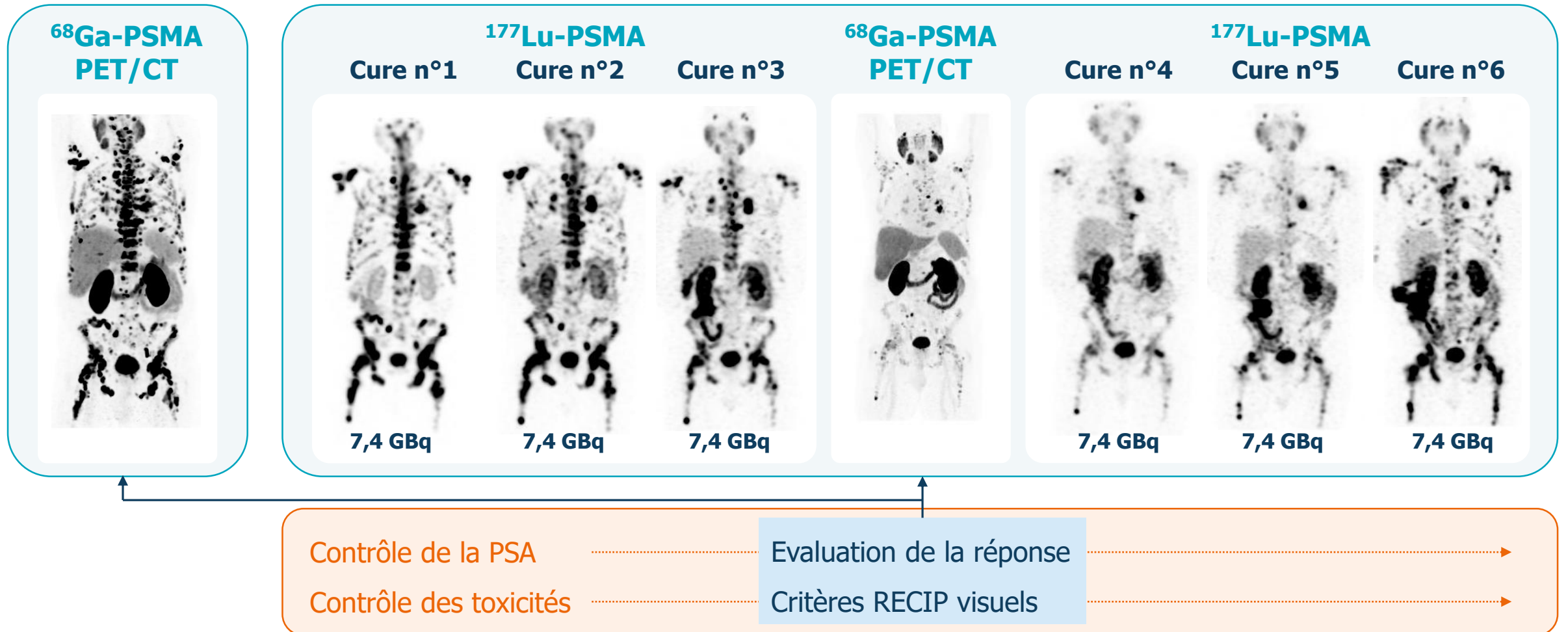
FIGURE 4 (A) Mean whole-body tumor-absorbed dose was significantly higher in patients achieving greater than 50% fall in serum PSA at 12 wk. (B) Maximum tumor-absorbed dose in index lesions was not significantly different in patients achieving greater than 50% fall in serum PSA at 12 wk.

Violet et al JNM 2019



Planification et optimisation du traitement

AUJOURD'HUI optimisation au fil des cures





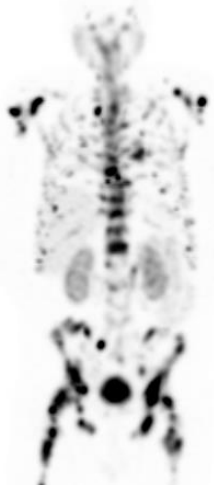
Planification et optimisation du traitement

APPROCHE DOSIMETRIQUE post-thérapeutique

**⁶⁸Ga-PSMA
PET/CT**



**7,4 GBq
Cure n°1 – dosimétrie post-thérapie**

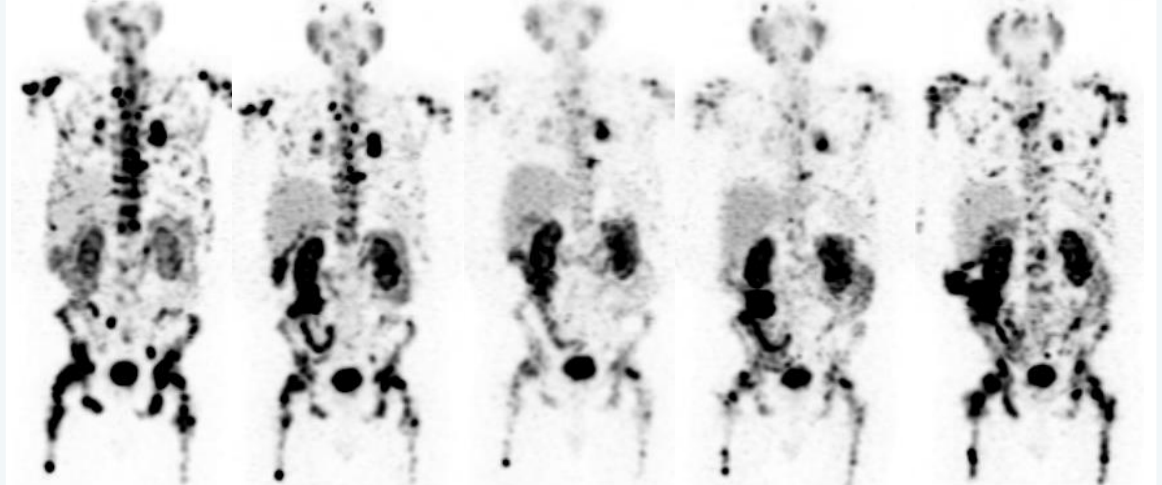


5h pi

**Grandeurs
dosimétriques**
↓
**AJUSTEMENT DE
L'ACTIVITE TOTALE
(nb cure, A/cure)**

¹⁷⁷Lu-PSMA

Cure n°2 Cure n°3 Cure n°4 Cure n°5 Cure n°6



Contrôle de la PSA

Contrôle des toxicités

Evaluation dosimétrique : contrôle et réajustement

Evaluation de la réponse ⁶⁸Ga-PSMA ou ¹⁷⁷Lu-PSMA



Planification et optimisation du traitement

APPROCHE DOSIMETRIQUE planification pré-thérapeutique

**⁶⁸Ga-PSMA
PET/CT**



+ Extraction paramètres
+ Pharmacocinétique de population
=
Grandeurs dosimétriques
↓
**CALCUL DE L'ACTIVITE
TOTALE**
(nb cure, A/cure)

¹⁷⁷Lu-PSMA

Cure n°1

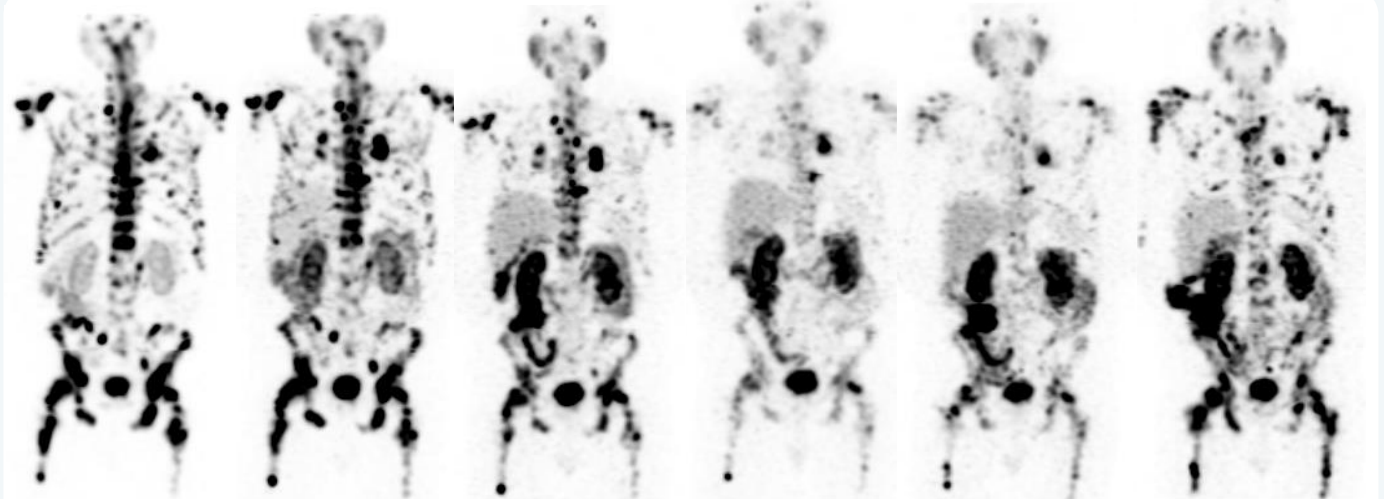
Cure n°2

Cure n°3

Cure n°4

Cure n°5

Cure n°6



PSA

Evaluation dosimétrique : contrôle et réajustement

Toxicités

Evaluation de la réponse ⁶⁸Ga-PSMA ou ¹⁷⁷Lu-PSMA



Conclusion : **ACTUELLEMENT**

- ⇒ Traitements avec une posologie **non personnalisée**,
- ⇒ Les études montrent **des relations doses/effets** (tumeur, OAR),
- ⇒ Calcul **dosimétrique complexe peu déployé**,

Intérêt, Accessibilité, Standardisation

- ⇒ **Modèles radiobiologiques** à adapter, à intégrer

Faible débit de dose, irradiation en continue, distribution hétérogène

- ⇒ **Grandeurs dosimétriques à définir.**



Conclusion : **PERSPECTIVES**

- ⇒ **Approche dosimétrique** pour une amélioration de l'efficacité/maitrise,
- ⇒ Proposition de la RIV **plus tôt** dans le schéma thérapeutique,
- ⇒ **Optimisation** pour limiter les **effets secondaires**,
- ⇒ **Cumule** des doses absorbées avec d'autres thérapies (RIV, RTE),
- ⇒ **Nouveaux** médicaments radiopharmaceutiques, nouvelles indications,
- ⇒ **Formation** et **spécialisation** des personnels de santé.

