IRSN INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Apport de la dosimétrie tissulaire et cellulaire dans le traitement des patients par alphathérapie.

BENABDALLAH Nadia¹, DE LABRIOLLE-VAYLET Claire^{2,3},

FRANCK Didier¹, DESBRÉE Aurélie¹

¹ IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Paris, France ² UPMC, Université Paris 06 Biophysique, Paris, France ³ Hôpital Trousseau, Paris, France Congrès National de Radioprotection

Lille, 08/06/2017



Emergence de l'alphathérapie

Nouvelle branche de la médecine nucléaire thérapeutique en plein essor

Xofigo premier et seul à avoir l'AMM (fin 2013)

Nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs alpha en essai clinique



IRSI

L'Alphathérapie



- Transfert d'Energie Linéique élevé : ~100 keV/ μ m vs 0,2 keV/ μ m pour les particules β^-
- Faible parcours: 50 80 μm

α: Plus grande cytotoxicité pour les cellules tumorales et irradiation des tissus sains plus limitée

Congrès National de Radioprotection, 08/06/2017



Enjeu

- Déterminer l'activité à injecter à chaque patient qui maximise la dose à la tumeur tout en limitant l'irradiation des tissus sains pour ne pas avoir de toxicité aux organes à risque.
- Calcul de la dose absorbée

$D = \tilde{A} \times S$

3 challenges

- 1. Déterminer l'activité cumulée dans le patient
- 2. Déterminer la dose à la moelle osseuse
- 3. Déterminer la répartition des émetteurs alphas à l'échelle microscopique

Xofigo[®] (²²³RaCl₂)

²²³Ra (T_{1/2}=11,4 jours) est un ostéotrope naturel

Métastases osseuses du cancer de la prostate

- Le cancer de la prostate est le type de cancer le plus fréquent chez l'homme;
- 90% des hommes ayant un cancer de la prostate résistant à la castration développent des métastases osseuses.

Essai clinique EIFFEL de Phase I/II pour le traitement des métastases osseuses après un cancer du rein (métastases principalement **ostéolytiques**)

Essai multicentrique

- Hôpital Européen George Pompidou à Paris
- Hôpital Cochin à Paris
- Institut Gustave Roussy à Villejuif
- Centre François Baclesse à Caen
- Hôpital St-André à Bordeaux





Optimisation de la dosimétrie patient en alphathérapie





1

Dosimétrie à partir d'images patients



7 Détermination d'un protocole d'acquisition adapté au ²²³Ra

Paramètres de reconstruction des images tomographiques au ²²³Ra

Acquisition tomographique (TEMP/TDM)















Paramètres de reconstruction des images tomographiques au ²²³Ra

Accès à une information volumique





Param<mark>ètres de r</mark>econstruction à déterminer

Journées des Thèses - 30/03/2017

IRS

Conclusions & perspectives

Hôpital européen Georges-Pompidou

Optimisation du protocole d'acquisition d'images au ²²³Ra IVERSITAIRE RIS OUES

Nombreuses expériences sur fantômes physiques



Congrès National de Radioprotection, 08/06/2017

Protocole finale d'acquisition

Collimateur : MEGP (Medium Energy General Purpose)

Fenêtrage

• Fenêtres d'émission :

85 keV ± 20 % (68 – 102 keV) 154 keV ± 20 % (123,2 – 184,8 keV) 270 keV ± 10 % (243 – 297 keV) Fenêtre de diffusé : 57 keV ± 17,5 % (47 – 67 keV) 113 keV ± 8.8 % (103 – 123 keV) 226,5 keV ± 7,2 % (210,2 – 242,9 keV)

Acquisition #1 – Balayage sans jambes

- Vitesse de balayage: 6 cm/min, (ou la plus faible vitesse disponible en routine)
- Coefficient de Calibration : flacon de Xofigo placé à côté du patient pendant l'acquisition (dans un flacon de protection plastique standard, que nous fournirons).
- Durée de l'acquisition : environ 15 min.
- Déterminer le FOV pour le TEMP/TDM

Acquisition #2 – Acquisition TEMP/TDM sur le FOV déterminé au balayage

- Tomo : 30s/pas, 6°/pas sur 360°
- CT : paramètres de routine (faible irradiation)
- Coefficient de Calibration : flacon de Xofigo placé à côté du patient pendant l'acquisition (dans un flacon de protection plastique standard, que nous fournirons).
- Durée de l'acquisition : environ 25 min



Mise en place du protocole dans les différents hôpitaux

7 Calibration

- Facteur de calibration: convertir le nombre de coups dans l'image en activité (Bq)
- Utiliser un fantôme NEMA avec une **activité connue** pour avoir un facteur de calibration qui dépendent de la taille de la lésion.



$$f_{c,NEMA,i} = \frac{Nb \text{ coups mesurés dans la sphère i}}{Nb \text{ coups émis de la sphère i}}$$

Y. K. Dewaraja et al., "MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy," J. Nucl. Med., vol. 53, no. 8, pp. 1310–1325, Aug. 2012.



1

Mise en place du protocole dans les différents hôpitaux

7 Institut Gustave Roussy (IGR), Villejuif

- > Gamma-caméra Discovery, GE
- > Pas de soucis à l'application du protocole
- > Acquisition du fantôme NEMA







Mise en place du protocole dans les différents hôpitaux

7 Hôpital Cochin, Paris

- > Gamma-caméra Simba, Siemens
- Adaptation du protocole
- > Acquisition d'un fantôme NEMA







Optimisation de la dosimétrie patient en alphathérapie





2 parties radiosensibles : l'endoste et la moelle rouge

 Trop petites pour être segmentées comme les autres organes dans un modèle anthropomorphe classique.
Os trabéculaire

Architecture de chaque os est différente Endoste

Os long/os court

Evolution au cours du temps

Pourcentage de moelle rouge évolue avec l'âge

Moel e ronge

Moelle j

Fantômes voxelisés décrits à l'échelle microscopique développés à partir



Evaluation précise des doses en fonction de la localisation de l'élément par rapport à l'architecture de la moelle osseuse

Surface de l'os trabéculaire Moelle rouge Moelle jaune	>	Moelle rouge Endoste



2



Congrès National de Radioprotection, 08/06/2017

Dosimétrie à la moelle osseuse $D = \tilde{A} \times S$

2

Facteur S du Ra-223:

Cible <- Source	Facteurs S (Gy.MBq ⁻¹ .s ⁻¹)	
Endoste ← Os trabéculaire	6,40 x 10 ⁻⁷	
Endoste 	3,42 x 10 ⁻⁶	
Endoste ← Moelle rouge	7,97 x 10 ⁻⁷	
Moelle rouge ← Os trabéculaire	1,02 x 10 ⁻⁷	
Moelle rouge ← Surface de l'os trabéculaire	4,77 x 10 ⁻⁷	
Moelle rouge $ \leftarrow $ Moelle rouge	1,89 x 10 ⁻⁶	



Optimisation de la dosimétrie patient en alphathérapie







Irradiation potentiellement fortement hétérogène

Congrès National de Radioprotection, 08/06/2017



Modèle animal

Préparation des modèles au Centre d'Imagerie du Petit Animal à Orléans

3 modèles animaux (souris SCID)

- Sains avec injection de PBS pour reproduire la lésion
- IGR-CaP1: métastases ostéoblastiques
- 786-O: métastases lytiques
- Greffe intratibia





IRS

Lignée IGR CaP1 vs Lignée 786-0



Métastases mixtes ostéolytiques et ostéoblastiques



Métastases ostéolytiques



Inserm

santé et de la recherche médicale

Dosimétrie à l'échelle microscopique

7 Protocole

- Expériences à l'Inserm à Nantes
 - Injection de 30 kBq par voie intraveineuse dans la veine caudale
 - 5 temps d'euthanasie: 15min, 4, 24, 48 et 96h après injection (5 souris par groupe)
- Comptage de plusieurs organes (foie, reins, gros intestin, intestin grêle, rate, fémurs, tibias, ...)
 - Découpe des os et autoradiographie



Souris saines





Groupe IGR-CaP1 : métastases ostéoblastiques dans le tibia gauche





Groupe 786-0 : métastases ostéolytiques dans le tibia gauche



Première autoradiographie obtenue sur le Beaver



Congrès National de Radioprotection, 08/06/2017

Conclusion et Perspectives

- De plus en plus de nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs alpha mais très peu d'études dosimétriques
 - Résultats directement appliqués à l'essai clinique en cours: optimisation et personnalisation de la dosimétrie patient
 - Toutes ces méthodes pourront être utilisés pour les autres radiopharmaceutiques émetteur alpha
- Certains points à améliorer : optimisation des reconstructions des images TEMP (en cours) grâce aux simulations Monte Carlo (GATE), adaptation des résultats de l'échelle micro à macro, ...

Merci !

IRSN, Fontenay aux Roses

- Jean Marc BERTHO (LRTOX)
- Dimitri KERESELIDZE (LRTOX)
- Karine TACK (LRTOX)
- Frédéric SOYSOUVANH (L3R)
- Christelle DEMARQUAY (LR2I)

CRCINA, INSERM, Nantes

- Michel CHEREL
- Sébastien GOUARD
- Catherine SAI-MAUREL

Centre d'Imagerie du Petit Animal, CNRS, Orléans

- Stéphanie LERONDEL
- Alain LE PAPE
- Marilyne LE MÉE
- Stéphanie RETIF

Hôpital Européen George Pompidou, Paris

• Michela BERNARDINI

Institut Gustave Roussy, Villejuif

- Marcel RICARD
- Anne CHAUCHEREAU (INSERM U981)

Hôpital Cochin, Paris

Aude PEUDON

Université Francis Marion, Etats Unis

• Derek W. JOKISCH

Université de Floride, Etats Unis

• Wesley E. BOLCH

