

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

Nadia BENABDALLAH, Didier FRANCK, Claire de LABRIOLLE-VAYLET, Aurélie DESBRÉE

IRSN
IRSN/PRP-HOM/SDI/LEDI
B.P. 17
92262 Fontenay-Aux-Roses Cedex 2
nadia.benabdallah@irsn.fr

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) repose sur l'administration d'un radiopharmaceutique, qui va se distribuer dans le corps du patient et se fixer plus spécifiquement dans les régions tumorales afin de les détruire. Récemment, le développement de nouveaux radiopharmaceutiques, notamment des émetteurs alpha, rend la discipline particulièrement prometteuse. En effet, leurs propriétés (dépôt d'énergie élevé sur un faible parcours) leur confèrent, par rapport aux émetteurs β , une plus grande cytotoxicité pour les cellules tumorales tout en limitant l'irradiation non désirée aux tissus sains.

L'objectif dans le domaine est de déterminer, pour chaque patient, l'activité à injecter permettant d'obtenir un maximum de dose à la tumeur tout en ne dépassant pas les limites de dose aux organes à risques. Pour cela, une dosimétrie personnalisée doit être réalisée. La détermination de ce dépôt de dose s'appuie sur deux étapes. La première est la connaissance de l'évolution temporelle et spatiale du radiopharmaceutique dans le corps du patient pour en déduire une cartographie de l'activité cumulée. La seconde étape consiste à estimer la dose absorbée déposée dans une région cible en provenance d'une région source par unité d'activité cumulée, pour une géométrie et un type d'émission donnés.

Pour les radiopharmaceutiques émetteurs alpha, l'évaluation dosimétrique est un véritable challenge au vu du faible parcours de ces particules. En effet, trois défis majeurs sont à relever. D'une part, il s'agit de pouvoir réaliser des images quantitatives à l'aide d'une gamma-caméra afin de connaître la distribution du radiopharmaceutique à l'échelle macroscopique. D'autre part, la moelle osseuse fait généralement partie des organes à risque pour ces traitements. L'os possède une structure complexe où les régions radiosensibles, la moelle rouge et l'endoste, sont définies à l'échelle microscopique. Pour les alphas, une dosimétrie adaptée doit donc être adoptée. Enfin, la connaissance de la répartition du radionucléide à l'échelle microscopique est aussi importante pour relier au mieux la dose aux effets biologiques. En effet, une hétérogénéité de distribution de la dose peut impliquer des doses importantes localisées au niveau de certaines cellules radiosensibles.

Pour répondre à ces enjeux, les études proposées se sont portées sur le ^{223}Ra (Xofigo[®]) qui est le premier radiopharmaceutique émetteur alpha à avoir obtenu en novembre 2013 l'autorisation de mise sur le marché, valide dans toute l'Union européenne, pour le traitement de patients atteints de métastases osseuses du cancer de la prostate. Il est également l'objet d'un nouvel essai clinique traitant les métastases osseuses du cancer du rein.

Le premier défi est d'être en mesure de réaliser des images afin de connaître la répartition de l'activité dans le corps du patient.

En effet, le parcours des alphas dans le corps du patient ne permettent pas à ceux-ci d'être détectés. Toutefois, le ^{223}Ra et ses descendants émettent plusieurs raies gamma.

L'adaptation de la gamma-caméra pour la détection de ces rayonnements non-conventionnels s'avère alors nécessaire. Un protocole optimisé pour l'obtention d'images du ^{223}Ra à l'aide d'une gamma-caméra (Figure 1) a été mis en place en collaboration avec l'Hôpital Européen Georges Pompidou (choix du collimateur, des fenêtres en énergie, des paramètres de reconstruction des logiciels cliniques). De nombreuses expériences ont été réalisées à l'aide de fantômes physiques. Le protocole établi permet d'obtenir une différence maximale entre l'activité réelle présente dans les sphères et l'activité mesurée de 4% pour de fortes concentrations et de 19% pour de faibles concentrations. Ce protocole d'imagerie a été accepté dans le cadre de l'essai clinique multicentrique (HEGP, Cochin, IGR, Caen, Bordeaux) de phase I/II dédié au traitement par le ^{223}Ra des métastases osseuses du cancer rénal. La méthode de calibration étant dépendante de la gamma-caméra, les gamma-caméras de chaque hôpital ont été calibrées.

Une fois la distribution spatiale du radiopharmaceutique connue, il s'agit de prendre en compte son évolution temporelle. Ainsi, pour calculer l'activité cumulée à partir d'images dynamiques, un algorithme a été intégré au logiciel de dosimétrie interne OEDIPE (Outil d'Evaluation de la Dose Interne PErsonnalisée), développé depuis une quinzaine d'années à l'IRSN. Ce dernier permet, à l'aide de calculs Monte Carlo directs, d'effectuer une dosimétrie précise et personnalisée en prenant en compte les données anatomiques et fonctionnelles du patient. Ce module a été validé à partir d'images dynamiques.

Le deuxième défi concerne la détermination de l'énergie absorbée dans les parties radiosensibles de l'os. A l'heure actuelle, les paramètres dosimétriques utilisés sont ceux décrits dans la CIPR 30, qui ne considèrent pas l'énergie de l'alpha, le site squelettique ou la proportion de moelle rouge. De plus, l'endoste est représenté par les tissus se trouvant à 10 μm des surfaces osseuses. Cette définition a été révisée et l'endoste est désormais représenté par une couche de 50 μm d'épaisseur. Ainsi, les calculs de dose ont été optimisés en utilisant les modèles de l'os les plus réalistes à l'heure actuelle. Ceux-ci sont décrits à l'échelle microscopique et ont été développés à partir d'images μCT de 32 sites squelettiques. Les fractions d'énergie absorbée (AF) ont été calculées, à l'aide de MCNP6 pour chaque site squelettique, entre 2 et 12 MeV, ce qui a permis d'en déduire les AF squelettiques (Figure 2) et en fonction de la proportion de moelle rouge (Figure 3). Les doses absorbées par unité d'activité cumulée selon la localisation du ^{223}Ra dans l'os sont résumées dans le Tableau 1.

Enfin, le troisième défi est de connaître la distribution du ^{223}Ra à l'échelle sub-cellulaire. Ces paramètres étant difficilement caractérisables chez un patient, des études ont été réalisées sur la souris. Des modèles animaux sains et présentant des métastases osseuses dérivant d'un cancer du rein ou de la prostate ont été développés en collaboration avec le CIPA à Orléans. La différence de fixation et de répartition du ^{223}Ra entre les tissus sains et les métastases pour les différents modèles a été étudiée, à l'échelle microscopique, à l'aide d'images autoradiographiques réalisées en collaboration avec l'Institut de Recherche en Santé de l'Université de Nantes.

Cette étude a permis d'appréhender les divers aspects de la dosimétrie interne appliqués au ^{223}Ra . Elle offre également des outils pour aller plus loin dans la personnalisation de la dosimétrie des nouveaux radiopharmaceutiques émetteurs alpha, actuellement en plein essor.

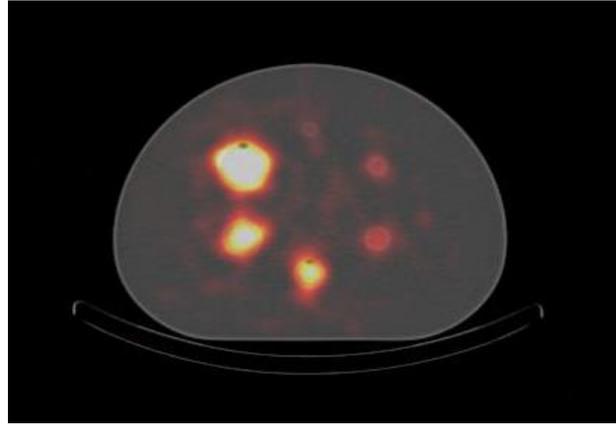
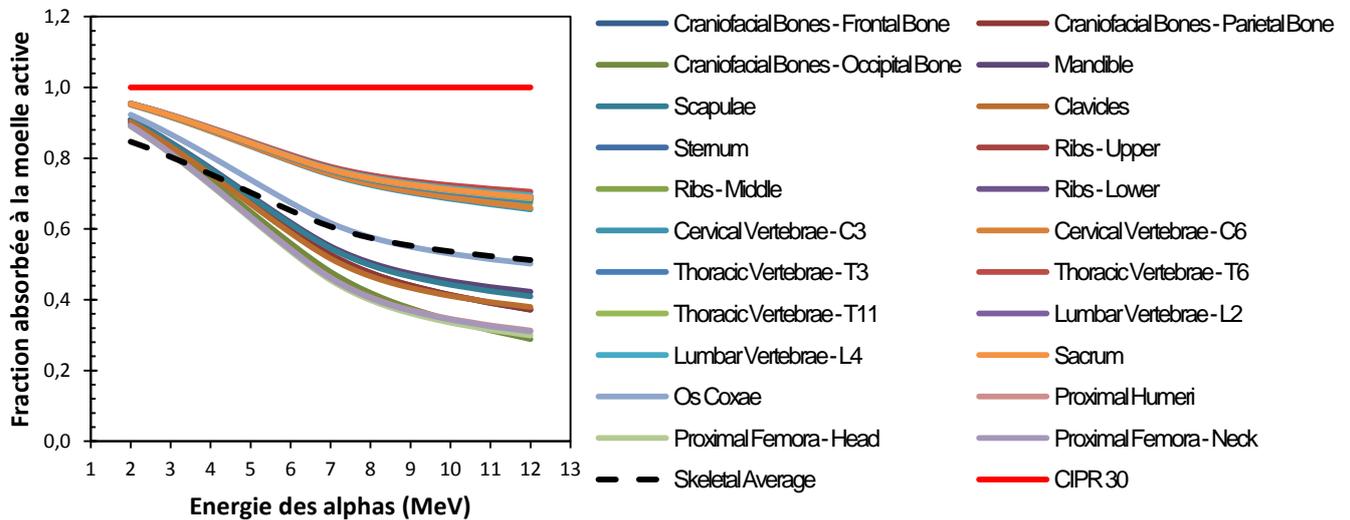


Figure 1 – Fantôme NEMA contenant du ^{223}Ra (gauche) et coupe axiale de la reconstruction d'une acquisition TEMP/TDM (droite) de ce fantôme.

a) Région source: moelle active



b) Région source: Surface de l'os trabéculaire

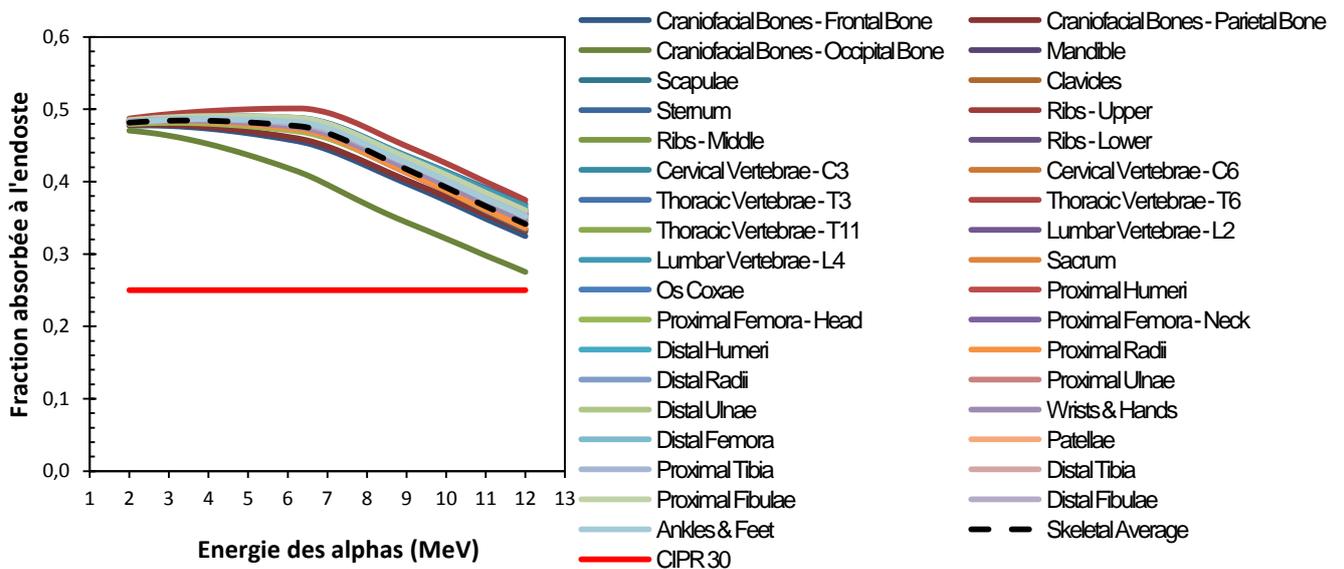


Figure 2 – Fractions d'énergie absorbée à la moelle active des particules alpha provenant de la moelle active pour les différents sites squelettiques (a) et à l'endoste des particules alpha provenant de la surface de l'os trabéculaire (b) et la fraction

d'énergie absorbée squelettique (en traits pointillés noirs), comparées aux données de la CIPR 30 (en rouge).

Doses absorbées par unité d'activité cumulée (mGy.MBq⁻¹.s⁻¹)

S(AM←AM)	1,89E-03
S(AM←IM)	4,43E-04
S(AM←TBS)	4,77E-04
S(AM←TBV)	1,02E-04
S(TM ₅₀ ←AM)	7,97E-04
S(TM ₅₀ ←IM)	7,28E-04
S(TM ₅₀ ←TBS)	3,42E-03
S(TM ₅₀ ←TBV)	6,40E-04

Tableau 1- Doses absorbées par unité d'activité cumulée (en mGy.MBq⁻¹.s⁻¹) du ²²³Ra calculés avec MCNP6 pour différents couples source-cible dans l'os (AM : moelle active, IM : moelle inactive, TBS : surface de l'os trabéculaire, TBV : volume de l'os trabéculaire, TM₅₀ : endoste).

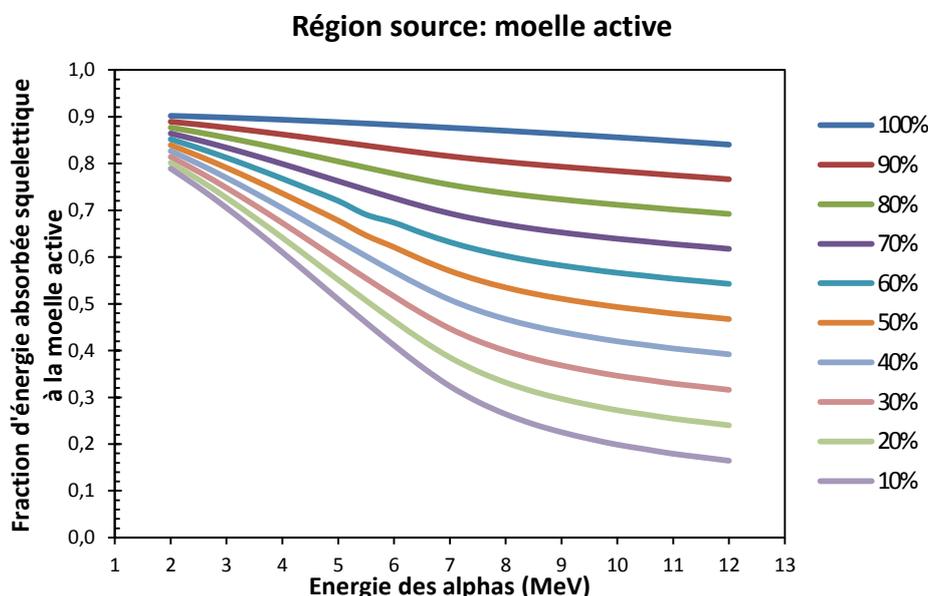


Figure 3 – Fraction d'énergie absorbée squelettique à la moelle active des particules alpha provenant de la moelle active pour différentes proportions de moelle active dans les os.