



HAL
open science

Radiothérapie interne vectorisée appliquée aux synovialosarcomes : mise en place d'une étude de phase 1

Anne-Laure Giraudet

► To cite this version:

Anne-Laure Giraudet. Radiothérapie interne vectorisée appliquée aux synovialosarcomes : mise en place d'une étude de phase 1. Médecine nucléaire. Université de Lyon, 2018. Français. NNT : 2018LYSE1253 . tel-02125432

HAL Id: tel-02125432

<https://theses.hal.science/tel-02125432>

Submitted on 10 May 2019

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.

N°d'ordre NNT : xxx



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° accréditation
Ecole Doctorale Interdisciplinaire Sciences-Santé

Spécialité de doctorat :
Discipline : Médecine Nucléaire

Soutenue publiquement le 26/11/2018, par :
Anne-Laure Christiane Marie GIRAUDET

**RADIOTHERAPIE INTERNE VECTORISEE
APPLIQUEE AUX
SYNOVIALOSARCOMES :
MISE EN PLACE D'UNE ETUDE DE PHASE 1**

Devant le jury composé de :

PR. Florent CACHIN
PR. David TAIEB
Dr. Charlotte LEPOUTRE-LUSSEY
PR. Isabelle RAY-COQUARD
Dr. David KRYZA
PR. Jean-Yves BLAY

Université d'Auvergne
Université de Marseille
Université Paris 6
UCBL1
UCBL1
UCBL1

Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Présidente
Directeur de thèse
Co-directeur de
thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

RESUME :

La radiothérapie interne vectorisée (RIV) permet une irradiation systémique la plus élective possible des lésions métastatiques de cancers. Nous rapportons une étude de phase I avec première injection à l'homme mise en place au Centre Léon Bérard pour le traitement de patients porteurs de métastases de synoviosarcomes. Sur un schéma théranostique, une étape d'imagerie et de dosimétrie était réalisée afin d'étudier la biodistribution du radiopharmaceutique diagnostique (RPD) compagnon du radiopharmaceutique thérapeutique (RPT). En cas de biodistribution favorable (fixation tumorale supérieure aux organes sains environnant) permettant d'envisager la RIV avec un effet tumoricide tout en limitant les effets secondaires de l'irradiation de tissus sains, les patients recevaient le RPT. Au total 20 patients ont été inclus. Dix d'entre eux étaient éligibles à la phase thérapeutique : 2 n'ont pas pu être traités du fait d'une progression de la maladie et 8 ont été traités, incluant 1 patiente ayant pu recevoir une 2^{ème} injection de RPT du fait d'une stabilisation de la maladie. Les effets secondaires ont été principalement hématologiques. Les réponses au traitement ont été des stabilisations transitoires. Face à ces résultats modestes, nous avons réalisé une étude dosimétrique plus approfondie pour mieux les comprendre. Nous discuterons des voies possibles pour optimiser ce traitement en s'appuyant notamment sur les études de RIV ayant montré de réels bénéfices pour les patients.

TITLE :

VECTORIZED RADIONUCLIDE THERAPY APPLIED TO SYNOVIAL SARCOMA : IMPLEMENTATION OF A PHASE 1 STUDY

SUMMARY

Vectorized Radionuclide Therapy allows a more elective systemic irradiation of metastatic cancer lesions. We are reporting a first in human phase I study set up at the Léon Bérard Cancer Centre for the treatment of patients with synoviosarcoma metastases. Following a theranostic scheme, an imaging and dosimetry step was performed to study the

biodistribution of the diagnostic radiopharmaceutical (DRP) companion of the therapeutic radiopharmaceutical (TRP). In case of favorable biodistribution (tumor uptake greater than surrounding healthy organs tracer uptake) allowing IVR to be considered with a tumoricidal effect while limiting the side effects of irradiated healthy tissues, patients received the TRP. A total of 20 patients were included. Ten of them were eligible for the therapeutic phase: 2 could not be treated due to disease progression and 8 were treated, including 1 patient who received a 2nd injection after disease stabilization. The side effects were mainly hematological. Treatment responses were transient stabilizations. In response to these modest results, we conducted a more in-depth dosimetric study to better understand them. We will discuss possible ways to optimize this treatment, based in particular on RIV studies that have shown real benefits for patients.

MOTS CLEFS : Radiothérapie Interne Vectorisée; Radio-immunothérapie ; Synoviosarcomes; Dosimétrie ; Médecine Nucléaire.

KEY WORDS : Radionuclide Therapy ; Radio-immunotherapy ; Synovial sarcoma; Dosimetry; Nuclear medicine.

Laboratoire de recherche :

Laboratoire d'Automatique et de Génie des Procédés (LAGEP) ; UCBL1.

43 Bd du 11 Novembre 1918

Bâtiment CPE

Lieu de l'étude de phase I :

Centre Léon Bérard

28 rue Laënnec 69008 Lyon

CHAPITRE 1 : Généralités sur la RIV.	7
1. Introduction.....	7
2. Principes de la RIV	9
2.1. Constituants des RPD et RPT	9
2.1.1. Les vecteurs	10
2.1.2. Les chélateurs.....	10
2.1.3. Les radioisotopes.....	11
2.2. Biodistribution.....	13
2.3. Dosimétrie	13
3. Exemples de radiothérapie métabolique et de RIV.	18
3.1. Irathérapie	18
3.1.1. Généralités	18
3.1.2. Traitement des cancers thyroïdiens folliculaires :.....	20
3.2. Peptide Receptor Radionulide Therapy (PRRT).....	29
3.3. RIV ciblant le PSMA (RadioLigand Therapy, RLT)	34
CHAPITRE 2 : Expérience du Centre Léon Bérard : application de la RIT pour le traitement des synovialosarcomes métastatiques.	40
1. Présentation des synovialosarcomes (SS)	40
2. Etudes précliniques	42
3. L'étude clinique	45
3.1. Critères d'inclusion.....	45
3.2. Design de l'étude :.....	46
3.3. Radiopharmaceutique.....	47
3.3.1. Méthode de radiomarquage :.....	47
3.3.2. Administration :.....	48
3.4. Acquisitions scintigraphiques.....	48
3.5. Analyse visuelle de la biodistribution et de la fixation tumorale.....	49
3.6. Dosimétrie 2D.....	49
4. Résultats cliniques.....	49
4.1. Caractéristiques des patients	49
4.2. Résultats phase 1 imagerie	52
4.2.1. Echelle visuelle	52
4.2.2. Dosimétrie 2D.....	54
4.2.3. Synthèse des résultats de phase 1 d'imagerie et de la randomisation des patients. ...	55

4.3.	Résultats phase 2 thérapeutique : tolérance et efficacité	56
4.3.1.	Tolérance	56
4.3.2.	Efficacité	58
4.3.3.	Pharmacocinétique de l'anticorps.....	59
4.4.	Discussion des résultats cliniques	60
5.	Etude de biodistribution et de dosimétrie 3D.....	62
5.1.	Méthodologie	62
5.2.	Résultats de l'étude de biodistribution	65
CHAPITRE 3 :	Perspectives d'optimisation du protocole	73
1.	Choix du type de tumeurs	73
2.	Amélioration du vecteur	73
3.	Amélioration de la chélation	76
4.	Choix du radioisotope	76
5.	Choix de la méthodologie.....	77
CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE	81
ANNEXES	87

Chapitre 1 : Généralités sur la RIV.

1. Introduction

Voici 150 ans naissait Maria Sklodowska dont les travaux apportèrent au monde la connaissance de la radioactivité. Ses travaux entre autre sur le radium et ses applications en médecine sont à l'origine de la radiothérapie interne utilisant des isotopes radioactifs, la curiethérapie puis la radiothérapie interne vectorisée (RIV) et la radiothérapie métabolique. Ces domaines sont en pleine expansion, grâce aux progrès en biologie moléculaire, en informatique et en radiochimie permettant une utilisation de plus en plus routinière de la RIV. La radiothérapie métabolique avec l'iode 131 se fait depuis plus de 50 ans dans les pathologies thyroïdiennes. Elle utilise simplement la voie métabolique de l'iode dans la cellule thyroïdienne dans laquelle l'iode 131 va rester et délivrer ses électrons détruisant les cellules thyroïdiennes. A présent, on adresse la radioactivité à une cible cellulaire grâce à un vecteur le plus spécifique de celle-ci. Les vecteurs les plus spécifiques étant les anticorps, nous avons d'abord vu se développer la radioimmunothérapie (RIT). Plus récemment, des petites molécules telles que des peptides ont été utilisés augmentant ainsi la pénétration tumorale.

La RIV avait eu un premier développement dans les années 90 avec la radio-immunothérapie (RIT). Des équipes telle que celle de Nantes menée par le Pr. Chatal ou à UCLA par les Pr. De Nardo étaient des précurseurs et ont beaucoup œuvré pour l'application à la clinique de la RIT. Malheureusement, la toxicité médullaire fréquente et la préférence pour les thérapies froides l'ont petit à petit évincé de l'arsenal thérapeutique, en France en tout cas dans de nombreuses équipes et ce malgré des résultats intéressants dans les lymphomes avec le Zevalin^{®1}. Seules l'irathérapie est restée d'utilité routinière dans les cancers thyroïdiens, et de façon plus anecdotique la MIBG thérapeutique pour les neuroblastomes. On observe un regain d'intérêt notamment depuis le succès des peptides radiomarqués pour le traitement des tumeurs endocrines avec des résultats jamais obtenus avec d'autres thérapies et prouvés par une étude de phase III internationale ².

L'intérêt est croissant dans l'utilisation de techniques d'imagerie scintigraphique en TEP ou gamma caméra pour évaluer *in vivo* la biodistribution de nouvelles molécules radiomarquées

(radiopharmaceutiques, RP) sans avoir besoin de multiples biopsies dont le résultat risque d'être biaisé par l'hétérogénéité tumorale. La quantification de l'accumulation du RP dans les tissus normaux et les tumeurs permet de prédire les éventuels effets secondaires attendus et l'éventuel effet tumoricide, donnant ainsi la fenêtre thérapeutique. Ceci est un avantage fondamental par rapport aux thérapies standards utilisées (chimiothérapie, anticorps froids...) dont la réelle biodistribution *in vivo* ne peut jamais être connue mais simplement supposée de par les effets secondaires observés. Il est ainsi impossible de faire varier leur biodistribution afin d'avoir un ciblage optimal tumeur/tissus sains pour augmenter la fenêtre thérapeutique. On estime qu'environ ¼ des traitements des thérapies « ciblées » sont mal ou peu suivi du fait des importants effets secondaires subis par les patients. Nous avons donc un réel avantage en théranostique, de pouvoir optimiser et personnaliser nos traitements grâce à l'imagerie scintigraphique qui traquent nos radiopharmaceutiques *in vivo*.

L'absence de sélectivité en mAb peut entraîner une toxicité importante et / ou un ciblage tumoral sous-optimal, conduisant à un échec thérapeutique. Par conséquent, il est important de confirmer la sélectivité tumorale d'un nouvel anticorps monoclonal candidat pour minimiser la toxicité et maximiser l'efficacité, de préférence aux stades précoces du développement du médicament. Actuellement, la toxicité est évaluée par l'augmentation de dose dans les essais de phase I traditionnels, en utilisant une toxicité limitant la dose et une dose maximale tolérée pour établir la dose thérapeutique pour les étapes suivantes du développement de médicaments (essais de phase II et III).

Un travail collaboratif a été à l'origine du développement et de la mise en place d'une étude de phase I avec première injection à l'homme, d'une RIV de type RIT au Centre Léon Bérard, appliquée à des patients présentant une évolution métastatique de synoviosarcomes. La discussion au sujet des différentes étapes de ce développement portera sur l'optimisation de ce type de traitement, à la lumière notamment des résultats très prometteurs obtenus dans ce domaine depuis ces 20 dernières années.

2. Principes de la RIV

La RIV utilise des isotopes radioactifs administrés aux patients le plus souvent par voie veineuse. Ces isotopes émetteurs de particules sont dirigés vers des cibles grâce à des vecteurs (ligands) qui vont les reconnaître et s'y fixer. Pour confirmer *in vivo* cette vectorisation qui peut varier d'un patient à l'autre et d'une lésion à l'autre, une première étape consiste à utiliser des isotopes émetteurs de rayons gamma (radiopharmaceutique diagnostique, RPD) captés pour réaliser une cartographie scintigraphique diagnostique. En cas de fixation tumorale suffisante et de biodistribution permettant de limiter l'irradiation aux tissus sains après étude dosimétrique, le patient peut être traité avec le même vecteur radiomarké cette fois-ci avec un isotope émetteur de particules formant le radiopharmaceutique thérapeutique (RPT). Ce schéma est à la base de la **THERANOSTIQUE** qui a pour but principal d'assurer une thérapie la plus personnalisée possible.

2.1. Constituants des RPD et RPT

Ils sont donc constitués par des vecteurs liés à un chélateur permettant la fixation du radio-isotope.

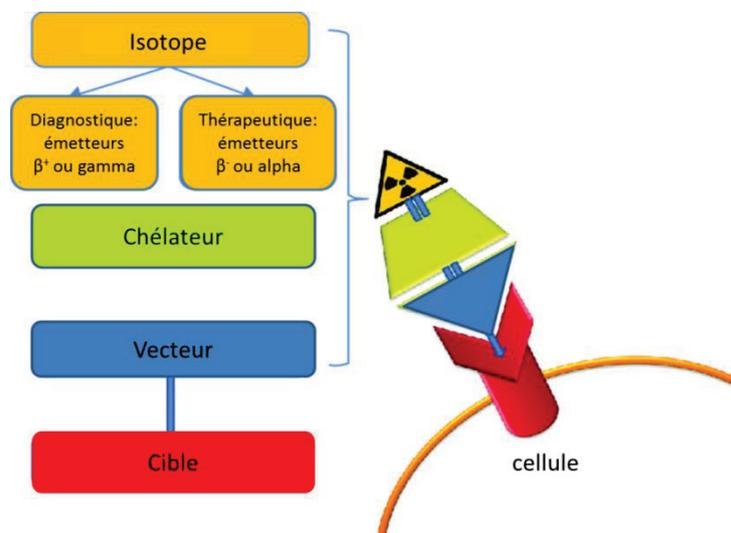


Figure 1 : Constituants des RPD et RPT.

2.1.1. Les vecteurs

Le vecteur utilisé est spécifique d'une cible cellulaire pouvant être surexprimée à la surface des cellules tumorales. Il peut-être un anticorps ou un fragment d'anticorps (FAb) obtenus après clivage enzymatique se fixant de façon spécifique sur un antigène membranaire (radioimmunothérapie), soit une protéine ou un peptide, agonistes ou antagonistes, pouvant se fixer sur des récepteurs ou même directement sur des protéines membranaires.

2.1.2. Les chélateurs

Ce sont des chélateurs bifonctionnels assurant la fixation aux radionucléides métalliques et au vecteur. Un certain nombre de critères fondamentaux doivent être respectés dans leur conception basé sur la stabilité du complexe métallique. Il est clair que les conséquences de la perte ou de la dissociation du radionucléide sont associées à la toxicité dans le cas des produits thérapeutiques et à une mauvaise qualité d'image pour le diagnostic. Les critères fondamentaux de la chimie de coordination sont : (1) la charge ; (2) faire correspondre la taille de la cavité de l'agent chélatant au rayon ionique du radionucléide ; (3) fournir la denticité chélatée appropriée ou le nombre approprié de groupes de liaison de donneur ; (4) fournir des groupes de liaison de donneur ayant des caractéristiques chimiques appropriées. Deux autres propriétés sont également essentielles à considérer : la vitesse à laquelle le complexe métallique se forme et le taux de dissociation. Tous ces critères sont interdépendants. La taille de la cavité doit tenir compte du rayon ionique du radionucléide de manière à ce que tous les groupes de donneurs requis puissent être correctement alignés pour une liaison optimale à l'ion métallique de manière à encapsuler adéquatement l'ion, ce qui assure une stabilité élevée et limite la dissociation. Il n'y a pas d'agent chélatant bifonctionnel approprié pour tous les radionucléides.

Il existe deux familles principales de chélateurs : les « DOTA-like » et les « DTPA-like ». Les DOTA-like sont très utilisés du fait de leur très grande stabilité de complexation avec de nombreux radionucléides trivalents utilisés en routine clinique comme le Gallium 68, l'Yttrium 90, l'Indium 111, le Lutétium 177. Ainsi, l'indium est un cation métallique trivalent et nécessite donc, tout comme le technétium, une chélation appropriée. Les polyaminocarboxylates sont des agents chélatants ayant une très forte affinité vis-à-vis de

l'indium-111, et on préfère donc utiliser des dérivés du DTPA (Acide diéthylènetriaminepentaacétique) ou du DOTA (1,4,7,10- Tétraazacyclododécane) pour le marquage de peptides ou de protéines. Par exemple, les analogues de la somatostatine de type Octréotide ont été marqués à l'indium-111 pour la détection de tumeurs neuroendocrines via un motif DTPA ou DOTA. En revanche, le DTPA peut être utilisé aussi bien avec l'Indium 111 qu'avec l'Yttrium 90. Le Zevalin® contient du DTPA comme chélateur de l'Yttrium 90.

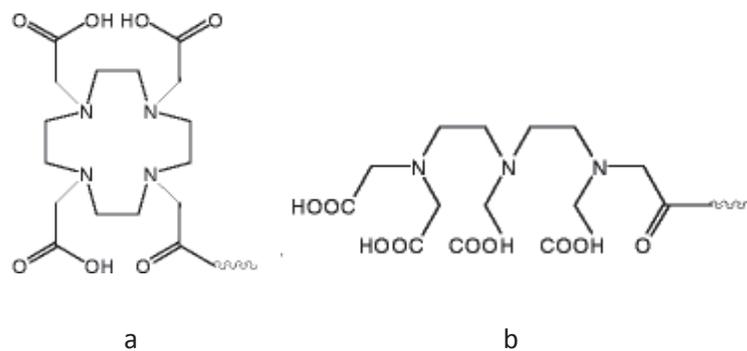


Figure 2 : Formules chimiques du DOTA (a) et du DTPA (b)

2.1.3. Les radioisotopes

Les radio-isotopes utilisés pour les radiopharmaceutiques diagnostiques (RPD) choisis sont émetteurs de rayons gamma soit directement (Indium 111, Iode 123 ou Technétium 99^m) soit après émissions de positons (Gallium 68, Iode 124). Ceux utilisés pour former les radiopharmaceutiques thérapeutiques (RPT) sont émetteurs de particules (électrons, électrons Auger ou particules Alpha) interagissant avec le milieu rencontré en créant des ionisations. Ces particules vont déposer d'autant plus d'énergie dans le milieu qu'elles auront eu d'interactions. Les particules émises ont un trajet moyen dans la matière dépendant de leur énergie et des interactions avec la matière. Les électrons ont une énergie maximale située entre 30 keV et 2.3 MeV et un trajet moyen dans les tissus de 10 nm à 4 mm environ. En revanche, les particules alpha (noyau d'hélium) ont une énergie moyenne de 5 à 9 MeV et un parcours moyen de 10 à 100 µm, ce qui correspond au diamètre des cellules.

Radionucléide	Tp	Emission	Energie max. (keV)	trajet moyen
Iode 125	60 j	Auger	35	10 nm
Radium 223	11.4 j	α	5078	10 μm
Actinium 225	10 j	α	5800	70 μm
Lutetium 177	6,7 j	β/γ	498	0,7 mm
Iode 131	8 j	β/γ	606	0,9 mm
Renium 186	3,8 j	β/γ	1070	1,8 mm
Yttrium 90	2,7 j	β	2280	3,9 mm

Tableau 1 : Caractéristiques physiques des radionucléides thérapeutiques (Tp : période physique).

Ces interactions doivent se faire le plus possible avec l'ADN cellulaire pour entraîner des cassures simple-brin ou dans l'idéal double-brins plus difficiles à réparer par les mécanismes de réparation d'ADN. Il est donc préférable que le radio-isotope soit situé à proximité de l'ADN au moment où il libère sa particule chargée. L'internalisation du vecteur dans la cellule après fixation à la membrane permet de libérer au contact de l'ADN les particules émises à chaque désintégration nucléaire.

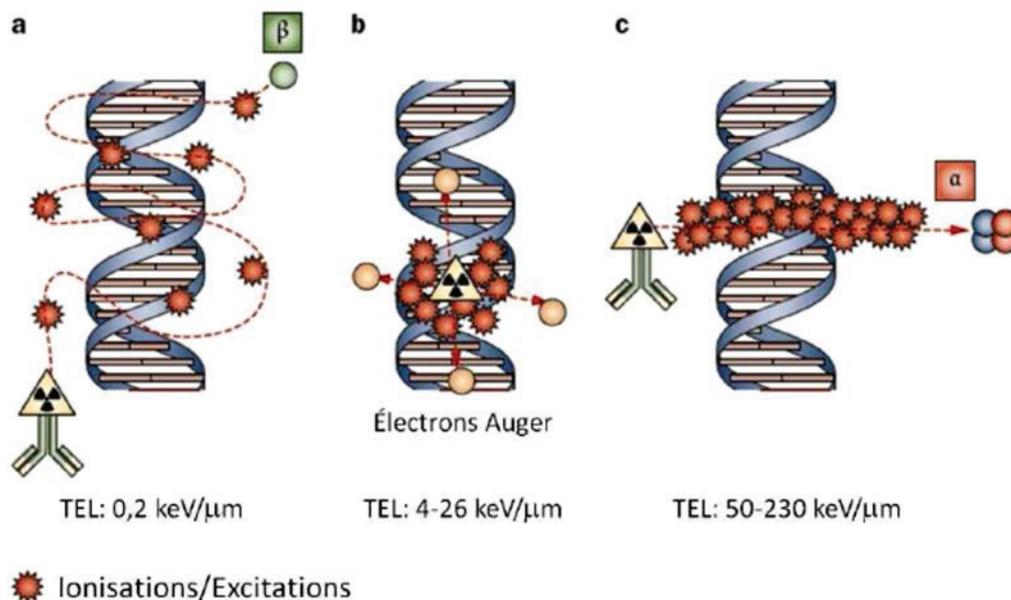


Figure 3 : Interactions des particules chargées avec l'ADN.

Dans une démarche théranostique, le RPD et le RPT doivent être porteurs d'isotopes à périodes physiques proches pour mieux extrapoler les données des études de dosimétrie. C'est le choix qui a été fait pour notre étude en choisissant un RPD radiomarqué à l'Indium 111 de période physique (Tp) 2.8 jours, et un RPT radiomarqué à l'Yttrium 90 de Tp 2.7 jours.

2.2. Biodistribution

La nature, la taille et l'affinité du vecteur pour la cible peuvent faire varier la biodistribution et la fixation tumorale, du fait de facteurs physiologiques tels que la vascularisation, la perméabilité des vaisseaux qui se trouve généralement altérée dans les tumeurs, la pression des fluides interstitiel³. De par sa taille et de par leur polarité, la diffusion tissulaire et l'élimination de l'organisme sont d'autant plus lentes que la taille du vecteur est importante. Pour favoriser la pénétration tumorale et une clairance rapide des tissus sains, tout en gardant le grand intérêt de spécificité de fixation apportée par les anticorps, on peut diminuer la taille des anticorps en clivant avec une enzyme pour obtenir des fragments F(ab) après clivage enzymatique. On peut aussi préférer des petites molécules telles que des peptides.

La biodistribution *in vivo* du radiotracer peut être suivie dans le temps sur des scintigraphies répétées après injection du RPD qui doit donc avoir une T_p suffisamment longue pour permettre des acquisitions scintigraphiques réalisées sur plusieurs jours. En définissant des régions d'intérêt (ROI) sur les acquisitions scintigraphiques planaires, ou des voxels d'intérêt (VOI) sur les acquisitions SPECT, au niveau des tissus sains et des tumeurs, on obtient les courbes d'évolution de la radioactivité dans le temps. Chacune est la résultante de deux exponentielles correspondant pour l'une au devenir biologique du radiopharmaceutique (période biologique, T_b) et pour l'autre à la période physique de l'isotope (T_{phys}). La résultante permet d'obtenir la période effective : $1/T_e = 1/T_p + 1/T_b$.

Modifier la composition du RPD et du RPT dans le but d'augmenter la fixation spécifique des tumeurs et de limiter la fixation non spécifique des organes sains aboutit à augmenter l'index thérapeutique. On peut l'optimiser en répétant les études de biodistribution. La quantification de la fixation et l'évaluation de du temps de résidence dans les tissus du RPD permet de prédire la toxicité et l'effet thérapeutique du RPT. Ceci est le but de la dosimétrie.

2.3. Dosimétrie

Une fois s'être assuré d'une chélation stable et identique pour le radiopharmaceutique compagnon et le radiopharmaceutique thérapeutique, il devient intéressant de quantifier *in*

vivo le produit actif dans les organes sains et les tumeurs pour ainsi en prédire la toxicité et l'efficacité par la dosimétrie⁴. Il ne serait pas envisageable de réaliser une radiothérapie externe sans plan de dosimétrie. Lorsqu'elle est appliquée à la RIV, la littérature apporte des résultats parfois contradictoires, voir décevants notamment pour prédire l'efficacité tumorale. Depuis les premiers résultats d'étude dosimétrique, les outils informatiques simplifiant la quantification aussi bien en TEP qu'en SPECT sont proposés par les industriels pour une utilisation routinière de la dosimétrie en RIV. Il est devenu possible de planifier des traitements personnalisés sur un schéma théranostique⁵. Malgré cela et du fait de résultats contradictoires, les laboratoires préfèrent développer des schémas thérapeutiques utilisant des activités forfaitaires, rendant inutile la dosimétrie qui requière des acquisitions scintigraphiques répétées dans le temps. A cela, il a été dit que comme il n'y avait quasiment pas de toxicité observée, par exemple dans l'étude Netter-1 qui appliquait des activités fixes et répétées aux patients de tumeurs endocrine métastatiques², il était inutile de tenter de lier une valeur de dose absorbée aux organes sains à un évènement quasi jamais observé. Certes, mais ne serait-ce l'outil nécessaire qui permettrait d'augmenter encore les activités injectées au regard des réponses tumorales encore le plus souvent incomplètes, ou de les diminuer dans les cas d'une élimination biologique diminuée chez un patient donné ?

Ces contradictions semblent avoir abouti à la division de la communauté des médecins nucléaires en ceux qui « croient » et ceux qui ne « croient pas » en la dosimétrie. On en veut pour preuve des titres accrocheurs de récents articles d'équipes s'opposant à ce sujet, invitant même le diable à se mêler à la radioactivité⁶⁻¹⁰. Or nous sommes au début du développement de la RIV. Il est alors urgent de se faire une opinion sur ce que peut apporter la dosimétrie en RIV.

La dosimétrie personnalisée est une recommandation de la directive dans le journal officiel de l'Union Européenne (Council Directive 2013/59/Euratom) qui impose que chaque exposition radiothérapeutique, incluant la RIV, de chaque patient doit être personnalisée afin de minimiser la dose aux organes sains tout en restant compatible avec les objectifs thérapeutiques. Cette directive est devenue opérationnelle en février 2018.

Le bilan des pratiques à travers l'Europe de la dosimétrie durant l'année 2015 a été rapporté par Gleinser et al.¹¹. Il est le résultat d'une enquête réalisée après des pays Européens par un

groupe de travail sous l'égide de l'EANM ayant des représentants de 12 pays Européens (sauf la France). Les services de médecine nucléaires détenaient les autorisations de traitements dans 83% des cas, 8.5% en oncologie, 6% en radiothérapie et 1.2% en endocrinologie. L'irathérapie tout venant représentait 71% des traitements, 11% concernaient les analogues de la somatostatine radiomarqués au ^{177}Lu ou ^{90}Y (PRRT) ou le ^{177}Lu -PSMA avec des objectifs de dose absorbée maximale aux reins de 23 Gy, 10% le $^{223}\text{RaCl}_2(\text{P})$, 3.7% les ^{90}Y microspheres et 2.2% de synovectomies. Les médecins médicaux étaient impliqués souvent ou toujours dans ces traitements dans 67.6% des traitements, contre 32.4% jamais ou rarement. Les traitements pour lesquels ils étaient impliqués dans plus de 75% des traitements étaient : ^{177}Lu -PSMA (88%), ^{90}Y PRRT (83%), ^{131}I -mIBG for neuroblastoma (82%), ^{177}Lu PRRT (79%) et ^{90}Y microspheres (84%). Les 7 centres Français avaient rapporté principalement une activité d'iode 131 (126 traitements), 20 traitements par ^{177}Lu -PRRT et autant de Synovectomies, 18 par microspheres radiomarquées. A la question, « est-ce que la dose absorbée est planifiée pour chaque patient ? » la réponse était positive pour 14% en France contre 100% en Suisse, 83% en Allemagne, 64% aux Pays-Bas, plaçant la France en avant-dernière position avant le R. U.. Du chemin reste donc à faire.

La dose absorbée dans un volume cible est facilement établie en RTE alors qu'elle est la résultante du temps de résidence, du nombre de désintégrations qui auront lieu dans le volume cible et donc du dépôt d'énergie par les particules émises. Ces particules ne sont pas directement visualisées et mesurées. Leur nombre est extrapolé par le nombre de rayons Gamma mesurés par la scintigraphie, en tenant compte des erreurs statistiques de chaque mesure, expliquant les écarts-types assez importants présentés sur la figure. De plus, la répartition des radiopharmaceutiques est très hétérogène à l'échelle microscopique, compliquant alors l'évaluation de la dose absorbée à l'échelle microscopique.

Les effets que peuvent provoquer les rayonnements ionisants sur la santé dépendent de plusieurs paramètres : la dose d'irradiation, c'est-à-dire la quantité d'énergie transmise par les rayonnements dans l'organe ou le tissu touché ; la nature du rayonnement (X, gamma, alpha notamment) ; les modalités d'exposition (interne - par ingestion notamment - ou externe) ; l'organe ou le tissu atteint (poumons, peau...).

Différents concepts de dose sont utilisés pour comprendre l'impact de multiples rayonnements sur de multiples types de tissus ou d'organes. Tout d'abord, on calcule **la dose absorbée** (en Gray, Gy) qui est la valeur moyenne de l'énergie des rayons ou des particules absorbée divisée par la masse de tissu T radioexposée. Elle s'exprime en Gray (Gy) (1 Gy = 1 joule par kilogramme). Dans le domaine de la **radioprotection** et pour prendre en compte l'influence de deux paramètres - le type de tissu ou d'organe touché et le type de rayonnement – on calcule deux doses :

- la **dose équivalente HT** (en Sievert, Sv) qui rend compte de la variation de la probabilité d'effet stochastique selon la nature du rayonnement. Elle est calculée en multipliant la dose absorbée par facteur de pondération radiologique W_R caractéristique du rayonnement (égal à 1 pour les RX ou Gamma).
- la **dose efficace E** (en Sievert, Sv) qui tient compte de la radiosensibilité particulière de chaque tissu à la cancérisation. On l'obtient par la somme de chaque dose équivalente H_T reçue par un organe ou tissu exposé T multipliée par W_T , facteur de pondération tissulaire relatif: $E = \text{somme } W_T.H_T$.

Ainsi peut-on déterminer l'impact d'un type de rayonnement sur un type de tissu ou d'organe touché. Seule la dose absorbée est mesurée, les autres - dose équivalente et dose efficace - sont calculées.

En **radiothérapie**, la dosimétrie a pour but d'établir les doses absorbées (D) correspondant à l'énergie déposée par la masse de tissu (D) par les organes sains et les tumeurs selon la formule suivante où la dose D égale au rapport de la dose moyenne absorbée $d\bar{\epsilon}$ par la matière de masse dm :

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}$$

En radiothérapie externe, il existe une relation entre la dose et les effets secondaires pour les tissus sains et les effets thérapeutiques pour les tumeurs. Alors que les doses sont facilement calculées par les doses-volumes-histogrammes en RTE, il est plus complexe de l'établir en RIV. En effet, la dose absorbée varie d'un point à un autre d'un même organe du

fait de la répartition hétérogène des RPT. La dose moyenne absorbée \bar{D}_T dans un organe de m_T est le résultat de l'intégrale suivante :

$$\bar{D}_T = \frac{1}{m_T} \int_{m_T} D \, dm$$

A l'irradiation directe par le RPT fixé à la cellule, s'ajoute l'irradiation par les organes/lésions considérés comme source car concentrant le radiopharmaceutique (RP) et ainsi créant une irradiation des organes/lésions de proximité selon le schéma du MIRD (Medical Internal Radiation Dose). L'intégrale de la dose absorbée entre t_1 et t_2 devient alors :

$$\bar{D}_T = \int_{t_1}^{t_2} A(r_S, t) \, dt \cdot \frac{1}{m_T} \sum_i n_i E_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$$

Où $\int_{t_1}^{t_2} A(r_S, t) \, dt$ est l'activité cumulée représentant le nombre de désintégrations nucléaires ayant eu lieu dans la source r_S .

Et où $\sum_i n_i E_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$ est la somme des fractions d'énergie cinétique E libérée par chaque particule i , avec n particules émises par désintégration. Cette irradiation peut cependant être mineure en cas d'émission de particules ayant un parcours moyen plus court dans la matière. Cette approximation est faite en dosimétrie par la méthode OLINDA, ou par la simulation Monte-Carlo qui permet de prédire le résultat d'irradiation créée par différents radioisotopes. Il est alors possible de sélectionner l'isotope permettant le meilleur compromis entre effet thérapeutique sur les tumeurs et effet toxique sur les tissus sains, et donc d'élargir la fenêtre thérapeutique.

Il est possible d'évaluer la dose absorbée au sein d'un organe cible ou d'une lésion tumorale lors d'une RIV en tentant de définir la quantité et le temps de résidence du radiopharmaceutique dans ces volumes. L'évaluation dosimétrique se base sur l'utilisation de la répartition spatiale de l'activité cumulée présente dans les différentes régions de l'organisme, elle-même déterminée par imagerie scintigraphique quantitative. Ces techniques se basent sur le formalisme du MIRD et consistent à estimer la dose moyenne

pour chaque radionucléide et chaque radiopharmaceutique à l'organe, en utilisant des fantômes mathématiques standards établis par âge représentés sur la figure suivante.

3. Exemples de radiothérapie métabolique et de RIV.

Nous allons présenter 3 exemples de radiothérapie métabolique et RIV en s'attardant notamment sur l'intérêt de la dosimétrie interne, mais aussi sur les facteurs qui peuvent influencer l'efficacité de ces thérapies dans un but de toujours les optimiser et les personnaliser.

3.1. Irathérapie

3.1.1. Généralités

L'irathérapie par l'iode 131 est par définition une radiothérapie métabolique puisqu'elle utilise les voies du métabolisme de l'iode dans la cellule thyroïdienne. Elle est la plus simple des RIV puisque l'isotope est son propre vecteur. Sa biodistribution et donc les études dosimétriques ne peuvent être biaisées notamment par le risque de dissociation du vecteur et de l'isotope. Il est cependant possible d'optimiser les irathérapies en modifiant la captation de l'iode 131 par les cellules, et en se basant sur les résultats de dosimétrie pour une thérapie plus personnalisée.

L'iode 131 est un radio-isotope émetteur de particules Béta d'énergie moyenne de 0.606 MeV pour 89.6% d'entre eux avec un parcours moyen dans les tissus de 0.9 mm, et émetteur de rayons Gamma d'énergie 364 keV pour 81.5% d'entre eux. Sa demi-vie physique est de 8,02 jours. C'est sa forme d'iodure de sodium qui est utilisée pour la thérapie qui est réalisée par les interactions des électrons avec les composants de la cellule et principalement l'ADN.

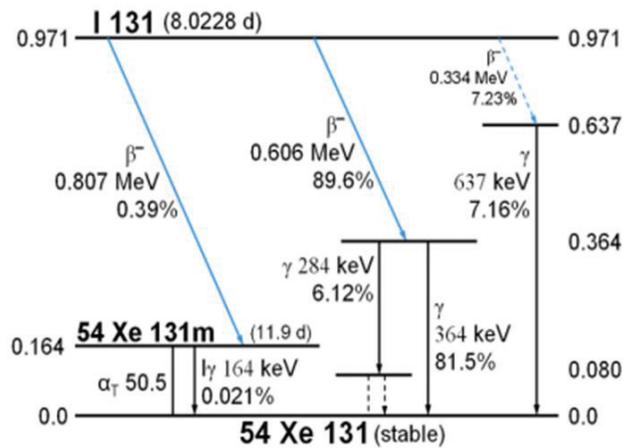


Figure 4 : Schéma de décroissance physique de l'iode 131.

L'iode sanguin entre dans la cellule thyroïdienne folliculaire par le symporteur au sodium (NIS) présent au pôle sanguin, sous le contrôle du récepteur de la TSH. Par la suite l'iode est acheminé vers le pôle apical où il sera organisé pour entrer dans la composition des hormones thyroïdiennes sous le contrôle de la TPO. Associée à la thyroglobuline elles seront stockées dans la colloïde puis repasseront au pôle sanguin en cas de besoin d'hormones. L'iode 131 suivant cette voie métabolique s'accumulera au niveau de la cellule folliculaire et assurant l'irradiation des cellules.

En dehors de la cellule thyroïdienne, l'iode 131 circule ou s'accumule dans les voies excrétrices urinaires et d'autres organes. Les doses absorbées par les tissus sains dépendent de la présence ou non de la thyroïde et de son taux de fixation. Le premier tableau donne les valeurs en cas d'un taux de fixation à 15% et le 2^{ème} en cas d'absence de thyroïde, comme c'est le cas par exemple après ablation pour carcinome.

Fixation thyroïdienne: 15 %

Organe	DOSE ABSORBÉE PAR UNITÉ D'ACTIVITÉ ADMINISTRÉE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Thyroïde	210	340	510	1100	2000
Paroi vésicale	0,52	0,64	0,98	1,5	2,9
Paroi gastrique	0,46	0,58	0,84	1,5	2,9
Intestin grêle	0,28	0,35	0,62	1,0	2,0
Reins	0,060	0,075	0,11	0,17	0,29
Paroi du côlon sup.	0,059	0,065	0,10	0,16	0,28
Moelle rouge	0,054	0,074	0,099	0,14	0,24
Utérus	0,054	0,068	0,11	0,17	0,31
Poumons	0,053	0,071	0,12	0,19	0,33
Pancréas	0,052	0,062	0,10	0,15	0,27
Surfaces osseuses	0,047	0,067	0,094	0,14	0,24
Seins	0,043	0,043	0,081	0,13	0,25
Ovaires	0,043	0,059	0,092	0,14	0,26
Rate	0,042	0,051	0,081	0,12	0,23
Paroi du côlon inf.	0,042	0,053	0,082	0,13	0,23
Surrénales	0,036	0,043	0,071	0,11	0,22
Foie	0,032	0,041	0,068	0,11	0,22
Testicules	0,028	0,035	0,058	0,094	0,18
Autres tissus	0,065	0,089	0,14	0,22	0,40
Dose efficace (mSv/MBq)	11,1	17,9	26,8	58,7	107

Tableau 2: Doses absorbées par MBq d'iode 131 par les organes sains en fonction de l'âge du patient et en présence de thyroïde.

Organe	DOSE ABSORBÉE PAR UNITÉ D'ACTIVITÉ ADMINISTRÉE (mGy/MBq)				
	Adulte	15 ans	10 ans	5 ans	1 an
Paroi vésicale	0,61	0,75	1,1	1,8	3,4
Reins	0,065	0,080	0,12	0,17	0,31
Utérus	0,054	0,067	0,11	0,17	0,30
Parois du côlon inf.	0,043	0,052	0,082	0,13	0,23
Ovaires	0,042	0,054	0,084	0,13	0,24
Intestin grêle	0,038	0,047	0,075	0,12	0,22
Surrénales	0,037	0,042	0,067	0,11	0,20
Paroi du côlon sup.	0,037	0,045	0,070	0,12	0,21
Testicules	0,037	0,045	0,075	0,12	0,23
Moelle rouge	0,035	0,042	0,065	0,10	0,19
Pancréas	0,035	0,043	0,069	0,11	0,21
Paroi gastrique	0,034	0,040	0,064	0,10	0,19
Rate	0,034	0,040	0,065	0,10	0,20
Seins	0,033	0,033	0,052	0,085	0,17
Foie	0,033	0,040	0,065	0,10	0,20
Surfaces osseuses	0,032	0,038	0,061	0,097	0,19
Poumons	0,031	0,038	0,060	0,096	0,19
Thyroïde	0,029	0,038	0,063	0,10	0,20
Autres tissus	0,032	0,039	0,062	0,10	0,19
Dose efficace (mSv/MBq)	0,064	0,081	0,126	0,198	0,374

La paroi vésicale contribue pour 47,6 % de la dose efficace.

Tableau 3 : Doses absorbées par MBq d'iode 131 par les organes sains en fonction de l'âge du patient et en absence de thyroïde.

Sources : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229270.htm>; consulté le 29/03/2018.

3.1.2. Traitement des cancers thyroïdiens folliculaires :

L'irathérapie vient en complément de la chirurgie qui a confirmé le diagnostic de carcinome thyroïdien de souche folliculaire. Elle est réalisée pour détruire les tissus thyroïdiens

résiduels et limiter les récurrences (irathérapie ablative), mais aussi détruire d'éventuelles métastases ganglionnaires résiduelles ou à distance (irathérapie curative).

Elle utilise des activités situées entre 740 à 3700 MBq d'iode 131 en France. L'irradiation de la paroi vésicale que l'on peut limiter par l'hyperhydratation, correspondant à 47,6% de la dose efficace. Les effets secondaires observés lors des irathérapies sont principalement les sialadénites aiguës ou chroniques expliquées par une fixation physiologique de l'iode 131 au niveau des glandes salivaires, les nausées, une hypo- ou azoospermie le plus souvent transitoires, et à plus long terme un risque de leucémie majoré en cas de traitements répétés et de la présence de lésions osseuses¹².

La décision d'irathérapie en post-opératoire est basée sur l'analyse histologique et éventuellement de biologie moléculaire sur ce qui a été réséqué^{12,13}, en appliquant des activités forfaitaires d'iode 131. Cette analyse permet d'évaluer la probabilité de maladie résiduelle ganglionnaire ou métastatique classant la maladie en 3 catégories en fonction du risque de récurrence et/ou de maladie persistante (faible, intermédiaire, élevé). La survenue de métastases à distance est rare puisqu'elle ne concerne que 10% de tous les patients. Sauf dans les rares cas de maladie révélée par une métastase à distance, le statut M de la TNM n'est pas connu au moment de cette décision. Le bilan d'extension post-opératoire est en effet réalisé de façon optimale que lors de l'irathérapie, dans le contexte de stimulation par la TSH des cellules thyroïdiennes résiduelles normales ou pathologiques. Les données scintigraphiques et biologiques (thyroglobuline et Anticorps anti-thyroglobuline) obtenues lors de l'irathérapie reclasse de façon dynamique la maladie dans les 3 catégories de risque¹³⁻¹⁵.

Plutôt que de faire cette reclassification lors de l'irathérapie qui n'est pas dénuée d'effets secondaires et qui présente un coût pour la société, et afin de mieux personnaliser les traitements, la scintigraphie diagnostique à l'iode 123 ou 131 post-opératoire avait été utilisée puis abandonnée de par sa faible sensibilité comparativement à la scintigraphie réalisée avec une forte activité d'iode 131 lors de l'irathérapie¹⁶. Cependant, les constructeurs ont depuis amélioré la sensibilité des machines. Le couplage à la TDM sur les gamma-caméras hybrides, en plus de permettre la correction d'atténuation, permet l'identification de lésions sur des foyers de nature indéterminée sur l'acquisition planaire, de

faire la part entre reliquat et ganglion, ou d'identifier des métastases^{17,18}. L'apport de la scintigraphie avec une activité diagnostique d'¹³¹I ou ¹²³I a donc été réévaluée avec ces nouvelles machines, pour faire le reclassement dynamique post-opératoire et ainsi de pouvoir récuser l'irathérapie ou de la prescrire avec une activité plus personnalisée¹⁹⁻²¹. Il faut cependant bien connaître les sources de faux positifs des foyers de fixation d'iode 131 en rapport soit avec des fixations physiologiques soit avec d'autres types de néoplasie^{22,23}.

Avram et al. ont réalisé chez 320 patients une scintigraphie diagnostique avec 37 MBq (1 mCi) d'iode 131 sous défrenation hypophysaire avec des images statiques et TEMP-TDM à 24 heures, et les ont comparées à la scintigraphie post-thérapeutique. La scintigraphie diagnostique a permis de détecter un envahissement ganglionnaire cervical et des métastases à distance respectivement chez 35% et 7% des patients. La scintigraphie pré-ablative était moins sensible que la scintigraphie post-ablative dans 8% des cas (métastases à distance non visualisées sur la scintigraphie pré-ablative chez 4 patients)¹⁹. Les résultats de cette même cohorte analysés différemment montrent qu'avec les données de la scintigraphie et de la biologie, 32 % des patients à «faible risque» sont reclassés à «risque intermédiaire» ou à «haut risque»²⁰. Les modifications de traitement (irathérapie ou non, activité administrée) concernaient 99/320 (30.9%) patients.

Ces résultats prometteurs restent à discuter. L'administration d'une activité traceuse d'iode 131 avant une activité thérapeutique soulève la question de l'effet «stunning» qui pourrait diminuer l'efficacité de l'iode radioactif^{24,25}, même si cet effet reste controversé pour des activités diagnostiques ≤ 2 mCi (74 MBq)²⁶ et qu'il peut être évité par l'utilisation de l'iode 123²¹. L'administration d'une activité diagnostique puis thérapeutique d'¹³¹I soulève également des questions d'organisation non résolues après TSH recombinante (rhTSH), car imposant le plus souvent une nouvelle stimulation. De plus, les résultats du Pr. Avram n'ont pas été retrouvés chez des patients pris en charge pour une atteinte métastatique. Ainsi, la scintigraphie post-irathérapie pour métastases connues avec stimulation exogène par rhTSH montrait plus de foyers chez 29.7% (11/37) qu'avec 185 MBq d'iode 131 en sevrage sur caméra GE TEMP-TDM²⁷.

En dehors de sa valeur diagnostique qui reste à confirmer, on peut se poser la question de son utilisation à une étude dosimétrique permettant de calculer l'activité idéale à

administrer pour chaque patient pour un traitement toujours plus personnalisé. En France, l'activité thérapeutique d'iode 131 est forfaitaire et donc fixée en fonction du risque de récurrence de la maladie sur les données histologiques. Selon les recommandations, on applique aux faibles risques des activités faibles (de 740 à 1110 MBq), et aux risques intermédiaires ou élevés des activités fortes, le plus souvent 3700 MBq. Ce choix d'activité pourrait se faire après une étude de dosimétrie sur les tumeurs et/ou sur les tissus sains, notamment chez l'enfant, en cas d'insuffisance rénale, ou en cas de métastases connues²⁸.

A la fin des années 80, l'équipe de Maxon a estimé qu'il existait une relation dose-effet sur la destruction des reliquats et des métastases²⁹⁻³¹. Il soulevait alors la nécessité de varier l'activité administrée plutôt que de poursuivre l'administration d'activités forfaitaires d'iode 131. Les reliquats étaient détruits dans 80% des cas avec une dose minimale de 300 Gy, et de 80 Gy pour les métastases ganglionnaires, soulevant la nécessité de connaître avant l'irathérapie l'existence de métastases. Alors que les seuils de dose de Maxon ont été admis et retenus par la communauté, les études comme celles de Chieisa et al. ne les ont pas retrouvés et n'ont pas mis en évidence une relation dose-effet au niveau tumoral³². La dosimétrie tumorale en RIV est beaucoup plus complexe qu'en irradiation externe. Elle doit intégrer des données physiologiques, biologiques, métaboliques, physiques, radiobiologiques. La quantité d'iode 131 entrant dans la cellule de l'iode 131 varie entre les tissus sains thyroïdiens qui conservent une grande quantité de NIS, et les métastases qui perdent le symporteur, parfois sous le contrôle d'oncogènes activés comme BRAF³³, rendant réfractaire à l'iode 131 ces lésions. Ceci explique le flip-flop phénomène comme illustré par la figure suivante.

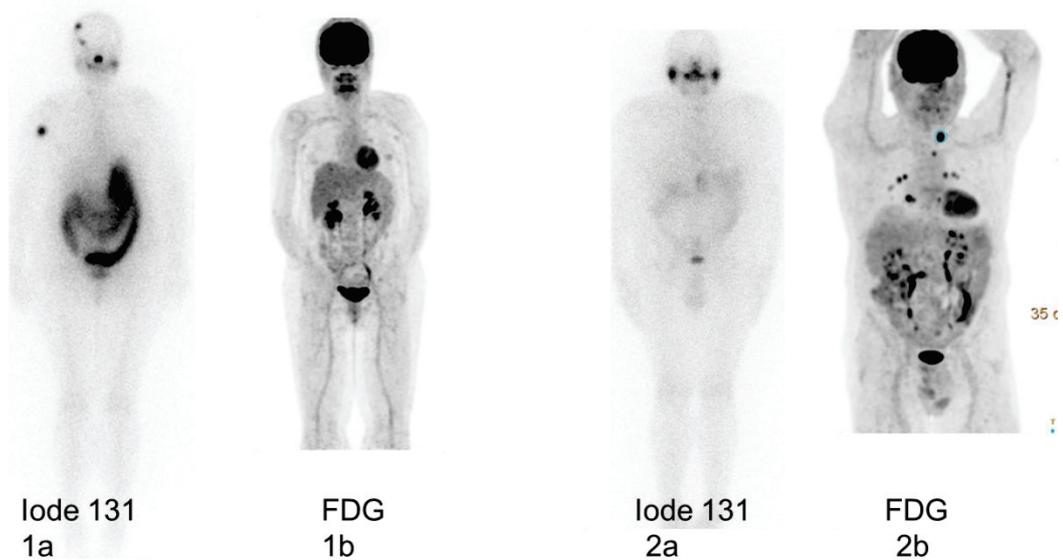


Figure 5: Flip-Flop phénomène :

Scintigraphie à l'iode 131 post-thérapeutique (1a) d'une patiente présentant des lésions du crâne et de l'humérus droit iodofixants mais ne présentant pas de caractère hypermétabolique sur la TEP-FDG (1b).

Scintigraphie à l'iode 131 post-thérapeutique (2a) négative chez un patient réfractaire à l'iode 131 présentant des lésions ganglionnaires cervicales et médiastino-hilaires, pulmonaires et osseuses, apparaissant hypermétaboliques sur la TEP-FDG (2b).

Cette importante hétérogénéité de la répartition de l'iode 131 entre les cellules au sein d'une même lésion, pourrait être jugulée par les effets crossed-fire, bystander et abscopal, complexifiant encore la dosimétrie tumorale. Face à cela, les équipes utilisant la dosimétrie en routine se limitent le plus souvent à une dosimétrie sur les organes sains.

Dosimétrie aux organes sains comme objectif de dose absorbée et étude de la relation dose/effet.

La toxicité hématologique était mineure en cas de dose reçue corps entier de 2 Gy, confirmant les données obtenues en 1962 par Benua³⁴. Afin de ne pas sélectionner les clones ayant perdu leur NIS et/ou devenant plus radiorésistants, afin de limiter le nombre de traitements avec leur risque s'accumulant de toxicité à long terme, il pourrait être intéressant de traiter les patients avec des activités maximales tolérées, en se donnant principalement comme limite la dose reçue à la moelle osseuse (MO) de 2 Gy comme

recommandé par le comité de dosimétrie de l'EANM³⁵. Ce d'autant, que face aux toxicités modérées, les résultats d'efficacité de l'irathérapie restent insuffisants puisque seulement 1/3 des patients métastatiques vont guérir^{36,37}. On se place dans un objectif de dose maximale tolérée par les tissus sains plutôt qu'un objectif de dose aux tumeurs, plus difficile à établir.

La toxicité de l'iode 131 sur les organes sains a bien été répertoriée en classant les effets précoces (Sialadénite aiguë, nausées, thyroïdite radique, douleurs osseuses en cas de métastases) et les effets tardifs (Sialadénite chronique, Xérophtalmie, sur la fertilité, fibrose pulmonaire en cas de miliaire pulmonaire notamment, risque de second cancer digestifs ou hématologiques). Les effets secondaires hématologiques ont fait l'objet d'une récente polémique^{38,39}. Ils restent à garder en tête en cas notamment de traitements répétés à forte activité.

Chiesa dans sa revue sur la dosimétrie personnalisée pour les cancers thyroïdiens rappelle les différentes techniques de dosimétrie principalement sur le sang et donc la moelle osseuse. Ainsi, en absence de preuve formelle de relation entre dose absorbée et effet thérapeutique, l'intérêt de la dosimétrie sur les organes à risques se base-t'il sur la nécessité d'une justification de l'activité administrée en vue de minimiser la toxicité³².

Pour rappel, la limite de 2 Gy à la moelle osseuse a donc été établie en 1962 par Benua et al. au Memorial Sloan Kettlin à New York (MSK) sur des résultats de toxicité hématologique immédiate observées sur 59 patients métastatiques traités par 122 administrations d'iode 131. La participation des particules bêta à l'irradiation sanguine était évaluée sur au moins 5 scintigraphies corps-entier et des prélèvements urinaires sur 5 jours pour la participation des rayons gamma. Elle est estimée à 80% par les bêta et le reste par les gamma. Cette irradiation provient de l'iode 131 circulant dans le sang mais aussi des organes dans lesquels il se fixe physiologiquement (tissu thyroïdien, glandes salivaires et lacrymales, estomac, foie, tube digestif et vois excrétrices urinaires). Six cas de grade sévère et 2 fatals d'hématotoxicité avaient été observés en cas de dépassement de 2 Gy à la MO. Depuis ces observations, ce seuil de 2 Gy a été accepté et appliqué par la communauté, définissant ainsi la MO comme l'organe à risque limitant les activités administrables sans toxicité d'iode 131³⁵. Kulkarni avait calculé que dès 3.55 GBq d'iode 131, 5% des patients recevaient une dose à la moelle supérieure à 2 Gy, pour atteindre 22% pour 11.1 GBq⁴⁰.

C'est donc cette approche qu'applique entre autre le Pr. Avram au Ann Arbor, Michigan. Elle explore les patients en sevrage des hormones thyroïdiennes avec la scintigraphie diagnostique (avec acquisitions planaires et TEP-TDM) et le dosage des marqueurs. Après reclassification dynamique, en cas d'indication d'irathérapie pour le traitement de métastases, l'étude dosimétrique est réalisée (comptages sanguins et externes avec babyline) permettant de calculer l'activité maximale à administrer pour ne pas dépasser 2 Gy au sang et donc 2 Gy à la moelle osseuse et au corps-entier en utilisant les facteurs S Olinda des recommandations Européennes pour la dosimétrie. Une fois l'activité calculée, le patient, toujours maintenu en sevrage des hormones thyroïdiennes pour la stimulation, est injecté de l'activité calculée d'iode 131. Cette organisation est possible grâce au maintien des patients en sevrage et la détention d'iode 131 liquide permettant des ajustements souples et précis d'activité administrée. En France, la plupart des traitements, en dehors des irathérapie pour métastases, sont réalisés sous stimulation par Thyrogen et l'iode 131 est administré sous forme de gélule à activité fixe et devant être commandée au moins 48 heures avant livraison. En traitant les patients sous stimulation exogène plutôt qu'en sevrage des hormones thyroïdiennes, on diminue le temps de résidence dans l'organisme de l'iode 131^{27,41} et ainsi le temps de contact des organes sains avec l'iode 131. Cela s'explique notamment par une élimination plus rapide par les reins et le tube digestif dont le fonctionnement se trouve diminué en hypothyroïdie.

Dosimétrie aux tumeurs comme objectif de dose absorbée et étude de la relation dose/effet.

A ce jour, il n'existe pas d'étude prospective comparant des traitements d'activités définies par dosimétrie vs des activités empiriques en termes d'efficacité tumorale, de bénéfice sur la survie, et de toxicité. Celle-ci serait de toute façon compliquée, longue du fait de l'espacement des traitements administrés selon le schéma empirique (tous les 6 à 12 mois), ainsi que de la nécessité d'un suivi à long terme des patients notamment pour l'étude des effets retardés.

Le Pr. Deandreis a comparé de façon rétrospective les données d'un groupe de patients traités avec les activités empiriques à l'Institut Gustave Roussy et un groupe de patients traités au MSK après dosimétrie aux tumeurs⁴². L'absence de différence significative entre les deux groupes appariés sur la survie à 5 ans (86.8% vs 78.8% respectivement) avait semblé

enterrer la discussion et l'intérêt de la dosimétrie au moins pour l'irathérapie. Les critiques méthodologiques ont finalement ravivé la question en soulevant entre autre la différence de stimulation avant irathérapie (le plus souvent sous rhTSH aux USA et plus souvent en sevrage en France), dont l'influence sur le temps de résidence de l'iode 131 au niveau tumoral reste un sujet débattu. Rani et al. a calculé une dose tumorale de 604 Gray/mCi après stimulation par rhTSH vs 868 Gy/mCi après sevrage, avec une différence significative ($p=0.049$)²⁷.

Par ailleurs, il semble qu'il puisse y avoir des différences de temps de résidence corps entier entre ce qui a été estimé avec une activité traceuse et l'activité thérapeutique, jusqu'à 80% pour certains patients⁴³. Ceci pourrait s'expliquer par des variations de métabolisme de l'iode 131 aux différentes activités (Stunning, iodification de l'iode 131 sous influence de la TSH, diurèse forcée lors de l'irathérapie), mais aussi en rapport avec les limites physiques des détecteurs pour ce qui est de la saturation du cristal, laissant espérer de meilleurs résultats avec les caméras digitales non saturables par définition.

L'utilisation de la TEP à l'iode 124 est prometteuse car permet une meilleure résolution et quantification en 3D de la radioactivité et a été utilisée pour la dosimétrie^{44,45}. C'est un radioisotope se désintégrant par capture électronique (74,4 %) ou émission de positron (25,6 %) en ¹²⁴Te avec une demi-vie 4,18 jours, permettant des acquisitions TEP répétées sur plusieurs jours compatibles avec des études dosimétriques. La TEP à l'iode 124 présente un intérêt diagnostique important, qu'il faut tempérer cependant du fait de faux négatifs possibles en cas de miliaire pulmonaire⁴⁶⁻⁴⁸. Elle reste complémentaire de la TEP-FDG⁴⁴, est supérieur à la scintigraphie à l'iode 131 diagnostique et identique⁴⁹, voir supérieure à la scintigraphie post-thérapeutique à l'iode 131 même en SPECT-CT⁴⁶.

Le MSK utilise la TEP à l'iode 124 avec un objectif de dose absorbée aux tumeurs d'au moins 200 Gy. Après réinitialisation de l'expression du NIS tumoral par un inhibiteur de MEK (Selumetinib), l'augmentation de l'intensité de fixation de lésions voir l'apparition de la fixation de l'iode 124 chez 12/20 patients a permis d'atteindre l'objectif de dose et ainsi l'irathérapie pour 8 de ces patients⁵⁰. Le choix de l'activité d'iode 131 administrée se basait aussi sur la dosimétrie à la moelle de l'iode 131. La mutation NRAS était pour tous les patients (5/5) associée à une augmentation de la fixation de l'iode 124, même en cas de

tumeur peu différenciée. Tous les patients traités ont présenté une réduction de taille de lésions dans les 6 mois après traitement, avec aspect de stabilisation de la maladie pour 3/8 et réponse partielle pour 5/8, persistant après les 6 mois sauf pour un patient dont la maladie a par la suite progresser.

L'équipe de Jentzen a étudié de façon rétrospective la relation DA évaluée sur la TEP-Iode 124 d'une activité fixe d'iode 131 et l'effet tumoral^{51,52}. Ils ont calculé les volumes tumoraux délinés par méthode semi-automatique sur la TEP-Iode 124 réalisée après stimulation avec l'administration orale de 28 ± 3.3 MBq d'Iode 124 et des images acquises à 24 et 96h chez 47 patients à haut risque. Après application de plusieurs facteurs correctifs, ils en déduisaient l'AD avec l'activité forfaitaire d'iode 131 prévue pour le patient (2.8 GBq pour la dose ablative et 5.6 GBq pour la dose thérapeutique). L'analyse par lésion a montré une bonne corrélation entre la DA et la réponse complète ou non à l'irathérapie des reliquats et des lésions, dont le volume était supérieur au seuil de résolution de la machine TEP. En-dessous de ce seuil, la fiabilité de la mesure du volume est trop faible et fausse les résultats de dosimétrie.

En revanche, le dogme des 300 Gy aux reliquats et 80 Gy aux métastases ganglionnaires (MG) établi par Maxon tombait : les meilleures réponses établies par courbe ROC étaient obtenues avec un seuil de 90 Gy et de 40 Gy respectivement calculées sur la TEP-Iode 124. Face à ces valeurs, on peut aussi se demander si le seuil de 200 Gy du MSK est justifié. En se focalisant sur les métastases osseuses (MO), Jentzen a montré qu'une réponse sur un suivi médian de 5.6 mois était obtenue dans 70 à 80% des cas avec une DA située dans la fourchette de 350 à 650 Gy, représentant 4 à 8 fois la DA pour les MG⁵². Dans cette étude, la dose prescrite d'iode 131 n'était pas forfaitaire mais basée sur la plus forte activité tolérable avec un maximum de 2 Gy à la moelle (6 à 8 GBq). La concentration d'iode 131 à 24 heures était estimée à 1.16%/mL dans les MG, ce qui était 5 fois plus que dans les MO. L'absence de réponse tumorale des MO semblait liée à l'hétérogénéité de fixation de l'iode 131 au sein des lésions, elle-même corrélée à la taille tumorale. Un peu plus de la moitié (35/61) des lésions osseuses des 10 patients étudiés ne montrait pas de réponse tumorale dans le suivi ultérieur, comparés à 66/84 des MG et 33/34 des métastases pulmonaires de patients d'une autre série de patients de la même équipe⁵³. Deux MO hétérogènes ont complètement disparu après une DA évaluée à 1200 Gy ! Cette différence de DA nécessaire s'explique en

partie par la plus grande densité et donc l'absorption et l'arrêt des électrons, réduisant l'effet crossed-fire.

3.2. Peptide Receptor Radionulide Therapy (PRRT)

Les tumeurs neuro-endocrines présentent à leur surface membranaire de façon variable mais assez caractéristique des récepteurs de la somatostatine (SST) dont il existe 5 sous-types (1 à 5). Ces récepteurs sont pris pour cibles pour la PRRT, en utilisant les analogues de la SST radiomarqués avec l'Yttrium 90, ou même l'Indium 111, mais actuellement et de plus en plus souvent par le Lutetium 177 pour donner le ¹⁷⁷Lu-Dotatate qui se fixe principalement au sous-type 2 des récepteurs de la SST.

Organe	¹⁷⁷ Lu (mGy/MBq)	¹⁷⁷ Lu (mGy/7,4 GBq)
Glandes surrénales	0,048	357
Cerveau	0,042	309
Seins	0,042	307
Vésicule biliaire	0,048	352
Partie inférieure du gros intestin	0,045	334
Intestin grêle	0,045	336
Estomac	0,047	345
Partie supérieure du gros intestin	0,045	335
Cœur	0,044	329
Reins	0,99	7341
Foie	0,17	1228
Poumons	0,044	323
Muscles	0,043	320
Ovaires	0,058	431
Pancréas	0,05	372
Moelle osseuse rouge	0,034	249
Cellules ostéogéniques	0,13	984
Peau	0,041	305
Rate	1,49	11026
Testicules	0,043	317
Thymus	0,043	317
Thyroïde	0,043	316
Paroi de la vessie	0,52	3870
Utérus	0,06	443

La dose corps entier est de 0.056 mGy/GBq et de 411 mGy/7.4 GBq, correspondant à une dose efficace de 0.11 mSv/MBq et 1036 mSv/7.4 GBq, de LUTATHERA.

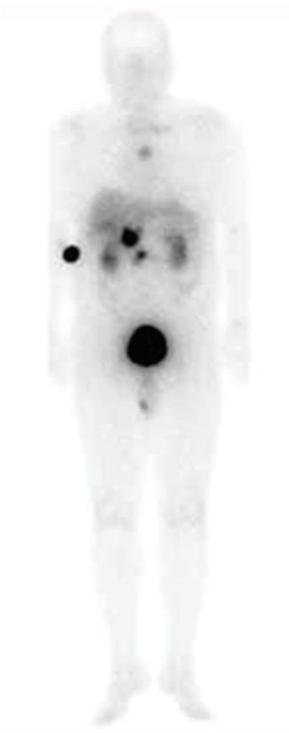
Tableau 4 : Dosimétrie aux tissus sains du Lutathera.

(Source : <http://www.doctissimo.fr/medicament-LUTATHERA.htm>; consulté le 5/7/2018)

La réabsorption au niveau du tubule proximal rénal des peptides entraîne une accumulation rénale du radiopharmaceutique responsable de néphrotoxicités et imposant l'administration d'acides aminés de façon concomitante afin de limiter cette réabsorption tubulaire. Les toxicités observées sont rénales et hématologiques, plus fréquentes et plus graves avec l'Yttrium 90⁵⁴ qu'avec le Lutetium 177². Cette dernière étude est l'étude prospective la plus importante à ce jour ayant randomisé 229 patients présentant des TNE de l'intestin grêle progressifs bien différenciés (grade 1-2) entre 4 injections de 7.4 GBq de ¹⁷⁷Lu-Dotatate et un analogue froid de la SST. Aucune néphrotoxicité n'avait été rapportée au moment de la première publication. Les toxicités hématologiques grades 3 ou 4 étaient rares (1% neutropénie, 2% thrombopénie, 9% lymphopénie) et 1 myélodysplasie était signalée. La médiane de survie globale (OS) n'étant pas atteinte à ce jour dans le bras traitement au contraire du bras contrôle (20 mois), il faudra attendre encore pour les résultats définitifs. La survie sans progression (PFS) à 20 mois est de 65.2% contre 8.4 mois pour le bras contrôle. Cela semble confirmer les résultats de l'équipe de Rotterdam basée sur des études non randomisées (PFS médiane de 40 mois et OS médiane de 46 mois⁵⁵). Cette équipe dirigée par le Pr. Krenning est celle qui a le plus traité de patients par PRRT. Cette thérapie basée sur un schéma de theranostique, il a fallu évaluer la fixation tumorale pour sélectionner les patients pour la PRRT. Krenning a décrit un score de fixation comparant visuellement la fixation tumorale aux organes sains sur les Octreoscan® (analogue de la somatostatine radiomarqué à l'Indium 111), pour assurer ainsi une fenêtre thérapeutique suffisante. Seuls les patients dont les principales lésions fixaient l'Octréoscan® plus que le foie étaient adressés pour PRRT. Ce score porte son nom.

Score de Krenning	Intensité de fixation tumorale
Grade 0	pas de fixation
Grade 1	fixation inférieure à la fixation hépatique
Grade 2	fixation égale à la fixation hépatique
Grade 3	fixation supérieure à la fixation hépatique
Grade 4	fixation supérieure ou égale à la fixation splénique ou rénale

Tableau 5: Score de Krenning



Scintigraphie en balayage corps entier à l'Octreoscan® d'un patient présentant des lésions métastatiques d'une TNE bien différenciée :

Exemple de fixation d'adénopathies célio-mésentériques d'intensité de grade 4 et d'une lésion sternale de grade 2.

Figure 6: Exemple d'application du score de Krenning.

Cette appréciation visuelle de la fixation tumorale est encore appliquée à ce jour. Cependant, depuis plusieurs années, l'Octreoscan® a été remplacé selon les disponibilités par les analogues de la somatostatine radiomarqués au Gallium 68 permettant une imagerie TEP et ainsi un gain en sensibilité et une meilleure appréciation de la fixation tumorale. Trois analogues de la SST radiomarqués au Gallium 68 les plus utilisés sont :

- Le Tyr-octréotate (^{68}Ga -DOTATATE) qui se lie préférentiellement au sous-type 2 des récepteurs de la SST ;
- Le Phe-Tyr-octréotide (^{68}Ga -DOTATOC) qui a une affinité pour les sous-types 2 et 5 ;
- Le Nal-octréotide (^{68}Ga DOTANOC) qui se lie 10 fois plus que le précédent aux mêmes récepteurs et en plus au sous-type 3.

Une comparaison chez les mêmes patients du ^{68}Ga -DOTATOC et du ^{68}Ga -DOTATATE n'a pas mis en évidence de différence significative de fixation tumorale au contraire de la comparaison entre ^{68}Ga -DOTATATE et ^{68}Ga DOTANOC⁵⁶. Ce dernier traceur a mis en évidence plus de lésions avec un impact sur la prise en charge des patients⁵⁷. En revanche, la comparaison entre L'Octreoscan® et l'imagerie TEP, impose une utilisation préférentielle de l'imagerie TEP comme le montre l'image suivante provenant d'Australie, du Pr. M. Hofman pour la sélection des patients pour la PRRT.

Öksüz et al. a ainsi montré sur 40 patients que l'intensité de fixation prédisait la réponse tumorale, avec une relation dose-effet entre niveau de fixation (SUVmax) de ^{68}Ga -DOTATOC et la réponse tumorale au ^{177}Lu -Dotatate⁵⁸. Un seuil de SUVmax de 17.9 en analyse ROC a permis de classer correctement les 20 répondeurs et 15/16 des non-répondeurs.

Pour une étude dosimétrique fiable, et ainsi se dédouaner de différences d'affinité et donc de biodistribution, l'idéal est de réaliser la dosimétrie sur les scintigraphies acquises lors des traitements au ^{177}Lu -Dotatate. L'approche doses maximales tolérées (DMT) aux organes cibles reste la plus utilisée en se fixant 23 Gy et 2 Gy respectivement pour les reins et la moelle osseuse. L'activité cumulée administrable est alors calculée. Il est ensuite possible soit de faire varier le nombre de cycles avec une activité fixe soit de faire varier l'activité par cycle pour atteindre l'activité cumulée calculée. Ilan et al. de Uppsala a pu administrer ainsi 2 à 6 cycles de 7.4 GBq de ^{177}Lu -Dotatate chez 24 patients présentant une TNE pancréatique⁵⁹. La dosimétrie à la moelle osseuse était réalisée avec des prélèvements sanguins répétés à 0.5, 1, 2.5, 4, 8 et 24h. La dosimétrie se faisait sur les SPECT-CT acquises à H24, 96 et 168 du premier cycle et pour les cycles suivants sur l'acquisition SPECT-CT H24 uniquement en assumant une période effective inchangée. La dose absorbée par les tumeurs était réalisée uniquement sur les lésions de plus de 2.2 cm, en appliquant un coefficient de récupération à la valeur obtenue après isocontour de 42%. La relation dose-réponse était représentée par le graphique suivant :

Cette relation dose-effet était démontrée pour la première fois en PRRT appliquée aux TNE pancréatiques, renforçant ainsi la nécessité d'apporter l'activité la plus importante aux tumeurs qui soit tolérée par l'organisme, et donc de la dosimétrie. Ce d'autant que le schéma imposé et validé par les autorités de santé en France est celui de Netter-1 à savoir 4 cycles de 7.4 GBq à chaque patient, sans aucune étude dosimétrique. La même équipe d'Uppsala a estimé que sur 200 patients avec une TNE métastatique, 123 (61.5%) patients avaient reçu les doses maximales tolérées aux reins et à la moelle osseuse en 3 à 9 cycles de 7.4 GBq⁶⁰. La survie globale médiane de tous les patients était de 43 mois ; celle des patients ayant atteint les DMT 54 mois et ceux n'ayant pas atteint les DMT 25 mois. On notera dans cette étude que les TNE non intestin grêle répondaient mieux que les TNE du grêle.

Les auteurs estiment qu'un schéma standard de 4 cycles de 7.4 GBq pour chaque patient sous-traiterait et ferait perdre des chances pour un nombre significatif de patients. De plus la faible toxicité rapportée permettrait à plus de la moitié des patients d'être traités avec plus de 4 cycles de 7.4 GBq (68.5%). En effet, ils ont rapporté :

- Une toxicité hématologique :
 - o Pour 69/200 (34.5%) patients, la toxicité hématologique a engendré un retard à l'administration de la dose suivante ;
 - o Un grade 3 ou 4 était observé chez 30 (15%) patients de façon transitoire pour la plupart des patients ;
 - o Deux cas de leucémie aigüe ayant entraîné le décès des patients.
- Une toxicité rénale grade 1 pour 38 patients (19%) avec récupération, grade 2 pour 8 (4%) et grade 4 chez une patiente avec un antécédent d'hypertension.

La toxicité médullaire à type de cytopénie n'est pas un problème majeur pour les oncologues qui ont l'habitude de la gérer. En revanche, les deux cas de leucémie sont survenus entre 18 et 46 mois après la fin de la PRRT, chez des patients ayant reçu de la chimiothérapie et présentant des métastases médullaires, invitent à une surveillance rapprochée de tels patients.

Cette étude nous montre qu'il est encore nécessaire d'améliorer les techniques de dosimétrie. En effet, aucun des patients n'avaient théoriquement atteint la DMT de 2 Gy mais le traitement a été interrompu pour 22% des patients du fait d'une toxicité médullaire.

Dans cette étude, 103 (51.5%) des patients avaient des métastases osseuses. Ceci montre les limites de la dosimétrie à la moelle évaluée par les prélèvements sanguins qui peut sous-estimer l'irradiation de la moelle osseuse en ne tenant pas compte de l'irradiation créée par les lésions osseuses. L'approche dosimétrique 3D est donc à favoriser comme ce qu'avait développé Sgouros⁶¹. En revanche, la DMT rénale de 23 Gy a été atteinte après 3 à 9 cycles pour sans réelle néphrotoxicité avec un suivi médian de 31 mois (1-68 mois). On rappelle cependant que la DMT de 23 Gy provient de la radiothérapie externe et qu'elle correspond au risque de néphrotoxicité sur les 5 années suivant l'exposition. Un suivi plus long des patients reste donc nécessaire.

J-M Beauregard a proposé une autre approche de PRRT personnalisée par la dosimétrie 3D puis le calcul Olinda⁶². Son organisation lui permet de faire varier l'activité par injection par un radiomarquage fait *in situ*. Ainsi, en fonction des résultats de dosimétrie faite après une injection d'activité forfaitaire, il a pu augmenter l'activité des 3 autres cycles pour atteindre une activité cumulée de 43.7 ± 16.5 GBq soit $10.9 \text{ GBq} \pm 5 \text{ GBq}$ par cycle. Ces activités ont conduit à des doses absorbées cumulées aux reins de 21.5 ± 2.5 , à la moelle osseuse de 1.63 ± 0.61 , et aux tumeurs de 163.4 ± 85.9 Gy. Sur les 27 patients analysés, 5.6% des patients ont présenté une toxicité médullaire, un seul sans récupération et aucune néphrotoxicité. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la dose absorbée aux tumeurs et l'efficacité tumorale.

Au total, des études restent encore nécessaires mais pour la PRRT, la dosimétrie 3D semble apporter un réel bénéfice pour traiter au mieux les patients.

3.3. RIV ciblant le PSMA (RadioLigand Therapy, RLT)

Le Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) est une glycoprotéine transmembranaire surexprimée dans 95% des adénocarcinomes prostatiques, de façon corrélée à l'agressivité tumorale et notamment dans les métastases de cancers hormono-résistants⁶³. Il est la cible pour l'imagerie et la RIV des métastases du cancer de la prostate à l'aide de vecteurs anti-PSMA radiomarqués, à nouveau dans une démarche théranostique. Il est physiologiquement exprimé au niveau des glandes salivaires, des glandes lacrymales, de l'intestin proximal, des reins, du foie, de la rate et la vessie⁶⁴.

Dans un premier temps, ce sont des anticorps anti-PSMA qui ont été utilisés pour la RIV, principalement l'anticorps J591^{65,66}. Les réponses biologiques (variation du taux de PSA) ont été observées le plus souvent avec une relation dose-effet, mais rarement des réponses objectives sur des lésions mesurables. La moelle osseuse était le facteur toxique limitant avec des activités maximales tolérées de 2.775 GBq/m² de ¹⁷⁷Lu-J591, entraînant des toxicités grade 4 (46.8% de patients avec une thrombopénie et 25.5% de patients avec neutropénie).

Il était donc nécessaire de développer de plus petites molécules ligands du PSMA pour ainsi réduire la demi-vie de circulation sanguine, le tropisme médullaire, et augmenter la pénétrabilité tumorale. A ce jour, plusieurs radiopharmaceutiques ont été développés pour le diagnostic en TEP (⁶⁸Ga-PSMA-11, ⁶⁸Ga-PSMA-617, ⁶⁸Ga-PSMA-I&T, ¹⁸F-DCFBC, ¹⁸F-DCFPyL, ¹⁸F-PSMA-1008, ¹⁸F-PSMA-1007, ¹⁸F-Fluciclovine, ¹²⁴I-MIP-1095), et pour la thérapie (¹³¹I-MIP-1095, ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617). Ces radioligands pour la thérapie fait appeler la RIV ciblant le PSMA la « PSMA-Based radioligand therapy » (PRLT, ou parfois RLT) Ces derniers présentent des rapports tumeurs/bruit de fond similaires voir supérieurs à ceux des anticorps, et sont moins hématotoxiques, ce qui permet de répéter les traitements jusqu'à progression. Les études ont été principalement des études de faisabilité et de phase II⁶⁷⁻⁷², récemment revues par von Eyben⁷³. Plusieurs études prospectives de phase III vont débuter, ou sont en cours comme celle organisée en Australie randomisant 6 cycles de ¹⁷⁷Lu-PSMA (de 6 à 8,5 GBq) à 10 cycles de Cabazitaxel (NCT03392428), ou au meilleur traitement comme dans une autre étude d'Endocyte.

Le plus souvent, les activités administrées à chaque cycle sont d'environ 7.4 GBq. Pour ce qui est des toxicités, l'hématotoxicité grade 3 et 4 concerne moins de 10 % des patients. Malgré une fixation rénale physiologique intense, il n'a jamais été rapporté à ce jour d'insuffisance rénale de grade supérieur à 2. Cependant, une insuffisance rénale ne permet pas de traiter les patients. Il est recommandé de réaliser une scintigraphie rénale afin d'évaluer la fonction rénale et d'exclure d'éventuel obstacle sur les voies urinaires⁷⁴. Une xérostomie rapportée comme modérée et transitoire pour la plupart des patients, apparaissant malgré l'utilisation de gargarisme de jus de citron, de froid et autres techniques, est rapportée chez 3.5 à 37% des patients. Des nausées ont souvent été rapportées pouvant être limitées par l'utilisation

d'anti-émétiques, l'effet semblant apparaître plutôt quelques heures après l'injection. Le Pr. Hofman suggère un effet de la fixation physiologique sur l'intestin grêle.

Pour ce qui est de l'efficacité, von Eyben a réalisé une revue extensive de la littérature pour comparer, en l'absence de données d'étude de phase III, l'efficacité de la PRLT et d'un traitement de 3^{ème} ligne des cancers de prostate métastatiques et réfractaires à la castration⁷³. Une réponse biologique avec une baisse d'au moins 50 % du taux de PSA est observée chez environ 44% des patients avec la PRLT contre 22% pour la 3^{ème} ligne ($p = 0.0002$, t test) ; une rémission objective plus fréquente (31/109 patients pour la PRLT vs 43/275 pour la 3^{ème} ligne, $p = 0.004$, χ^2 test) ; et la médiane de survie était augmentée mais de façon non significative (14 vs 12 mois, $p = 0.32$, t test). Les effets secondaires étaient responsables d'une discontinuité de traitement pour 0/469 des patients PRLT et 22/66 patients traités par 3^{ème} ligne ($p < 0.001$, χ^2 test). Les études de phase III restent cependant nécessaires pour confirmer ces résultats encourageants.

Il a été aussi démontré un bénéfice sur la qualité de vie des patients et la baisse des doses d'antalgiques^{69,75}. Le facteur prédictif de réponse à la PRLT le plus fort est la diminution du PSA 2 mois après le premier cycle, corrélé à la survie sans progression et à la survie globale (68 semaines en cas de baisse du PSA après le premier cycle contre 33 semaines)^{76,77}. Un tiers des patients ne répondent pas au traitement et les réponses sont souvent suivies d'une reprise évolutive de la maladie en cours de traitement ou peu de temps après⁶⁹. Du fait de la faible toxicité, il est possible de retraiter les patients avec une nouvelle réponse transitoire. Cette évolutivité contrastant avec celle des tumeurs endocrines s'explique par une agressivité plus importante des adénocarcinomes prostatiques métastatiques. Le micro-environnement tumoral hypoxique des métastases de cancer de prostate peut induire une résistance aux rayonnements⁷⁸. Des profils génétiques tumoraux différents pourraient aussi expliquer la résistance au ¹⁷⁷Lu-PSMA comme récemment montré dans un cas de surexpression de BRCA2⁷⁹. Des améliorations sont donc encore nécessaires que ce soit en modifiant encore les radiopharmaceutiques, leur pharmacocinétique, en sélectionnant mieux les patients, ou en associant ces traitements à de l'hormonothérapie.

Des modifications du radiopharmaceutique ont été réalisées en utilisant des ligands du PSMA radiomarqués avec un isotope émetteur de particules alpha comme l'Actinium 225, avec des

résultats parfois spectaculaires mais des xérostomies fréquentes pouvant être complètes altérant alors la qualité de vie des patients. C'est le Dr. Kratochwil dans l'équipe d'Heidelberg qui a rapporté son expérience auprès de 40 patients traités avec 3 cycles de 100 kBq/kg d'²²⁵Ac-PSMA-617, espacés chacun de 2 mois⁸⁰. Les patients étaient sélectionnés pour ces traitements sur un volume tumoral important, ou une invasion ostéo-médullaire diffuse rendant dangereux les émetteurs de particules Béta de plus long trajet que les particules Alpha. Ces patients présentaient par conséquent une espérance de vie plus courte diminuant ainsi le risque de xérostomie tardive. Cinq patients avaient dû arrêter le traitement du fait d'une poursuite évolutive et 4 du fait de la xerostomie. Des patients ayant survécu au moins 8 semaines, 63% ont eu un déclin de plus de 50% du PSA, et 87% un déclin de PSA de tout degré. La durée de survie médiane était de 5 mois et 5 patients ont eu une survie prolongée de plus de 2 ans, comparable aux survies globales médianes obtenues en première-, 2ème, 3ème et 4ème ligne respectivement avec l'abiraterone (médiane 10.0 mo), docetaxel (6.5 mo), enzalutamide (6.5 mo), et cabazitaxel (6.0 mo), respectivement.

Récemment il a été proposé d'augmenter la taille du vecteur pour ainsi accroître le temps de circulation du PSMA radiomarqué et permettre une fixation tumorale plus importante comme observé sur l'animal⁸¹. Cela pourrait apparaître comme un retour en arrière dans la progression des anticorps aux petits ligands du PSMA. Les premiers résultats chez 4 patients montrent une fixation tumorale mais aussi rénale, salivaire et médullaire augmentée par rapport au ¹⁷⁷Lu-PSMA-617⁸².

Il est aussi à noter la nécessité de bien définir les critères de sélections des patients pour la PRLT. Le Pr. Hofman retient un seuil de fixation supérieur à 1.5 fois le bruit de fond hépatique des lésions tumorales et l'absence de discordance importante entre la TEP-FDG et la TEP-PSMA⁷⁰. Par ailleurs, les critères de sélection dans la phase III australienne sont les suivants : l'avidité tumorale est retenue comme significative en cas de fixation d'au moins 1 site avec un SUVmax de 20, et des SUVmax > à 10 pour les lésions d'au moins 1 cm. Cependant, Ferdinandus n'a pas retrouvé de relation entre le niveau de fixation en TEP-PSMA des lésions et la réponse à la PRLT⁸³. L'expression de PSMA apparaissant liée à l'agressivité tumorale, un plus haut niveau de fixation serait un facteur de mauvais pronostic et donc à risque de mauvaise réponse à la PRLT. Les études prospectives seront l'occasion de valider ou non ces critères. Un consensus sera nécessaire à terme.

On peut aussi faire varier l'expression tumorale du PSMA. Wright et son équipe a décrit l'effet du blocage androgénique sur l'expression de PSMA par les cellules d'adénocarcinome prostatique (AP)⁸⁴. L'étude immunohistochimique de l'expression de PSMA sur des cellules de patients prélevés avant et après déprivation androgénique a montré une augmentation dans 11/20 (55%) des biopsies de tumeurs primitives, et dans 4/4 des prélèvements de métastases; alors que le marquage du PSA était diminué. Le contraire était observé en présence de testostérone. Sur les lignées cellulaires de LNCaP, l'expression PSMA diminuait en présence d'androgène de dihydrotestostérone (DHT) mais augmentée en déprivation androgénique (Stripped), au contraire du PSA.

Ghosh A. a étudié la régulation de l'expression de PSMA⁸⁵. L'expression de PSMA est régulée par le Récepteur à Androgène (RA). En présence d'androgène, la stimulation du RA conduit au blocage de synthèse de PSMA. En revanche, en absence d'androgène, le RA se trouve en position intra-cytoplasmique et donc non stimuable, permettant alors la surexpression de PSMA, expliquant les résultats de Wright.

L'augmentation de l'expression de PSMA a par la suite été observée lors d'une expérience sur le petit animal, et chez un patient après 1 mois de blocage androgénique, induisant une franche augmentation de l'intensité des foyers déjà visualisés et l'apparition de 13 nouveaux foyers⁸⁶.

De plus, le gène de la Folate hydrolase 1 (FOLH1) code pour la protéine PSMA, localisé sur le chromosome 11. Son expression est sous le contrôle d'un promoteur bloqué par les androgènes circulants mais inhibé en leur présence⁸⁷. Martin Bakht propose le schéma suivant pour illustrer l'effet sur l'expression de PSMA d'anti-androgènes de seconde génération : l'Abiraterone qui bloque la synthèse des androgènes (testiculaires, surrénaliens mais aussi dans la cellule tumorale) et l'enzalutamide qui inhibe la fixation des androgènes à leur récepteur tumoral⁸⁸.

Dans un intérêt diagnostique, cette augmentation d'expression de PSMA par les cellules de l'AP pourrait donc les faux négatifs de la TEP-PSMA, mais aussi les faux positifs bien connus comme les lésions inflammatoires⁸⁹, le blocage androgénique n'ayant aucun effet sur les lésions exprimant le PSMA d'origine non prostatique. Dans un intérêt thérapeutique, ce blocage androgénique court pourrait potentialiser la PRLT. Les associations de traitement

seront certainement nécessaires pour permettre un contrôle tumoral entre les cycles de traitements. L'association avec les anti-androgéniques pourrait être idéale.

L'intérêt de la dosimétrie est moins évident dans ce contexte de maladie métastatique souvent diffuse et agressive. A ce jour, il n'a pas été tenté de faire varier les activités administrées en fonction de la dosimétrie. Elles restent forfaitaires en se basant sur la répétition des cycles jusqu'à progression de la maladie ou toxicité trop importante. Les organes sains les plus irradiés sont par ordre décroissant : les glandes salivaires, les glandes lacrymales, les reins. Les doses reçues par les tumeurs varient.

La toxicité des glandes salivaires est le facteur limitant l'activité thérapeutique administrable notamment en utilisant les isotopes Alpha émetteurs. En se donnant la valeur de 50 Gy maximale aux glandes salivaires et 23 Gy aux reins, on pourrait à nouveau calculer en dosimétrie 3D les activités maximales administrables par patient. Il resterait encore à étudier de façon prospective le bénéfice pour les patients de cette PRLT optimisée par la dosimétrie.

Chapitre 2 : Expérience du Centre Léon Bérard : application de la RIT pour le traitement des synoviosarcomes métastatiques.

1. Présentation des synoviosarcomes (SS)

Les sarcomes des tissus mous sont des tumeurs malignes des tissus extra-squelettiques et non épithéliaux, englobant les muscles, les tissus fibreux, la graisse, les vaisseaux et le système nerveux périphérique (<http://sarcomahelp.org/translate/fr-synoviosarcome.html>) Ils forment un groupe hétéroclite de tumeurs mésoenchymateuses et sont classifiés sur une base histologique par rapport au tissu adulte auquel ils ressemblent et dont ils sont sensés dériver. Ce sont des tumeurs rares. Avec une incidence annuelle de 2-3 cas/100 000, ils représentent moins de 1% de toutes les tumeurs malignes et 2% des décès dus au cancer; et ce malgré le fait que les sarcomes des tissus mous représentent 8% de tous les cancers pédiatriques.

Les synoviosarcomes (SS) représentent environ 8% de tous les sarcomes des tissus mous, et sont plus fréquents chez les adolescents et les jeunes adultes chez qui ils représentent 15-20 % de ces tumeurs (Weiss 2001). Son pic d'incidence se situe au cours de la 3ème décennie (environ 30% des SS surviennent chez des patients âgés de moins de 20 ans), il touche plus fréquemment les hommes que les femmes (ratio homme/femme d'environ 1,2/1).

Malgré son nom, le SS ne dérive pas du tissu synovial. Comme pour la plupart des sarcomes des tissus mous, l'origine tissulaire du SS est encore inconnue et les facteurs de risques de cette tumeur ne sont pas clairement établis. Il est caractérisé par la translocation chromosomique t(X;18) (p11;q11). La présentation clinique la plus commune est sous la forme d'une masse grossissant lentement et située dans les tissus mous des extrémités inférieures du corps plus spécialement autour du genou et de la cheville. La tumeur est fréquemment localisée près d'une articulation, d'un tendon ou d'une bourse. La région cervicale (tête et cou), paroi abdominale, le rétropéritoine, le médiastin, la plèvre, les poumons sont des localisations moins communes de cette tumeur.

Du fait de la croissance lente de la tumeur, les symptômes peuvent être présents depuis longtemps au moment où le diagnostic de SS est posé et cette progression lente peut retarder le diagnostic.

Les SS sont classés selon leur morphologie cellulaire (Forme biphasique, Forme monophasique à cellules fusiformes, Forme monophasique à cellules épithéliales (très rare), peu différencié). Le pronostic est lié notamment au nombre de mitoses, de la présence ou non de nécrose, de régions peu différenciées. Le pronostic sera meilleur s'il s'agit d'un patient pédiatrique et si la taille est inférieure à 5 cm en résection totale et sans métastase.

Les SS étant des sarcomes de haut grade, ils sont caractérisés par une invasion locale et une propension à former des métastases. Au moment du diagnostic, moins de 10% des cas se présentent avec des métastases (particulièrement avec des métastases pulmonaires), mais la dissémination métastatique peut survenir dans 25 à 50% des cas.

Le scanner et l'IRM établissent la taille et les limites de la tumeur avec les tissus environnant. La réalisation d'une biopsie a pour but de permettre l'établissement du diagnostic pour une prise en charge optimale chirurgicale en centre spécialisé.

La biopsie initiale doit être planifiée par un chirurgien expérimenté et prendre en compte le fait que la résection à venir doit inclure le trajet de la biopsie et sa cicatrice. La conférence consensus de Milan (juin 2004) sur les sarcomes des tissus mous adultes a suggéré une définition selon laquelle des marges adéquates correspondent à "celles supérieures à 1 cm de tissus sain autour de la tumeur quand le tissu est un muscle, et > 1 mm de tissu sain autour de la tumeur quand le tissu est du périoste, un feuillet vasculaire, ou un epineurine». A l'inverse, des marges inadéquates vont affecter le bilan local et par conséquent la survie globale, bien que certaines études menées sur des sarcomes des tissus mous chez des adultes n'aient pas réussi à montrer une forte corrélation entre la qualité de la chirurgie et la survie globale.

Le bilan d'extension comporte un scanner thoraco-abdomino-pelvien et une scintigraphie osseuse. La TEP n'est pas un examen de routine pour la gradation des SS.

Après une résection chirurgicale la plus complète possible, une chimiothérapie adjuvante à base d'ifosfamide-doxorubicine est généralement réalisée suivie d'une radiothérapie

externe surtout en cas de résection incomplète ou de volumineuse tumeur. L'indication de radiothérapie est plus réduite pour les enfants et adolescents ayant un SS que pour les adultes compte tenu du risque plus élevé d'effets secondaires tardifs de la radiothérapie.

L'expérience du centre de cancérologie de Milan⁹² sur 271 patients de tout âge traités pour un SS montre une tendance favorable dans le cas de l'addition de la radiothérapie chez les patients ayant initialement eu une résection complète de la tumeur : la survie à 5 ans sans rechute locale était de 78% pour les patients traités par radiothérapie post chirurgicale ; contre 67% pour les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie post chirurgicale. Toutefois, un bénéfice notable a été observé pour les patients ayant eu une résection marginale : la survie à 5 ans sans rechute locale était de 57% lorsque de la radiothérapie était incluse dans le traitement et n'était que de 7% sans radiothérapie.

Walter Rhomberg⁹³ a fait une revue exhaustive de la radiosensibilité des différents types de sarcomes. La radiothérapie seule entraîne une réponse dans environ 50 % des lipo-, fibro-, leiomyo-, ou chondrosarcomes, mais le taux de réponse est de moins de 50% dans les sarcomes de type histiocytomes, SS, neurogéniques et autres entités rares. Il suggère donc l'utilisation de radiosensibilisateurs ou l'utilisation de rayonnements énergétiques pour augmenter les chances de succès de la radiothérapie.

Le contrôle de la tumeur n'est obtenu que par la chirurgie d'exérèse carcinologique associée ou non à la radiothérapie. La récurrence locale est de 20 à 30%. En cas d'évolution métastatique, l'association de doxorubicine et ou d'ifosfamide est le traitement standard avec un taux de réponse d'environ 30%, avec une médiane de survie proche de 12 mois. Les thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de VEGF⁹⁴, le pazopanib⁹⁵ ou plus récemment le regorafenib⁹⁶ semblent être intéressants mais il faut encore développer de nouveaux traitements.

2. Etudes précliniques

Des chercheurs du laboratoire de médecine moléculaire du « Human Genome Center » de l'université de Tokyo ont étudié le niveau d'expression des gènes dans 13 tumeurs de SynovialoSarcome (SS) et de 34 autres sarcomes à cellules fusiformes par la méthode de séquençage génomique par cDNA ciblant 23 040 gènes. Le but était de comprendre l'origine et la tumorigenèse des SS. Leurs résultats publiés en 2002⁹⁷ ont abouti à la mise en

évidence d'une surexpression d'un groupe de gènes actifs dans la différenciation ou la migration neuronale, montrant une éventuelle origine commune de ces types de tumeurs qui serait la crête neurale. L'un de ces gènes était Frizzled homologue 10 (FZD10) qui appartient à la famille des protéines de surface comportant 7 domaines transmembranaires : les récepteurs de la voie de signalisation des protéines Wnt. Cette voie de signalisation est impliquée dans l'embryogenèse et notamment dans la mise en place de la polarité dorso-ventrale du tube neural des vertébrés et dans le guidage axonal. Elle intervient dans la différenciation des cellules souches et dans l'homéostasie des tissus. Son hyperactivation dans les tissus adultes joue un rôle important dans la cancérogenèse par activation des cellules souches cancéreuses de nombreux cancers notamment chez 80% des cancers coliques. Elle jouerait un rôle dans la dédifférenciation tumorale. Cette voie de signalisation fait l'objet de nombreuses recherches pour son ciblage à visée thérapeutique⁹⁸. L'activation de cette voie induite par la fixation au récepteur extra-cellulaire de FZD d'un ligand induit la stabilisation intra-cytoplasmique de la Béta-Catenin qui n'est plus dégradée par le protéasome, entraînant la stimulation des gènes sous contrôle de cette voie⁹⁹.

La même équipe Japonaise a donc généré un anticorps polyclonal humanisé reconnaissant la partie N-terminale extra-cellulaire de FZD10¹⁰⁰. Leur première étape a consisté à la confirmation par Northern blot de la surexpression de l'ARNm de FZD10 uniquement dans le placenta parmi les tissus sains testés et à des niveaux divers mais plus élevés que dans le placenta dans les lignées cellulaires et des échantillons chirurgicaux de SS. Une thérapie ciblant FZD10 pourrait donc n'avoir que des effets secondaires minimes du fait dans l'absence de cette protéine dans les tissus vitaux. Ils ont confirmé la spécificité de l'anticorps anti-FZD10 créé en montrant une bonne corrélation des résultats de Northern blot et d'immunohistochimie sur les mêmes tissus et cellules de SS. L'utilisation de l'anticorps a montré une lyse cellulaire par cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps dans les lignées de SS sur-exprimant in vitro FZD10, retrouvée sur les mêmes lignées implantées dans des souris nude.

Par la suite, ils ont créé un anticorps murin monoclonal appelé Mab 92-13 spécifique de FZD10 produit par les lignées cellulaires de SS¹⁰¹, prouvé comme étant internalisé. Les résultats d'immunohistochimie étaient similaires. Ils ont démontré l'internalisation après fixation à FZD10 de Mab 92-13. La biodistribution de l'antigène radiomarqué par de l'Indium

^{111}In) chez des souris porteuses de la lignée de SS surexprimant FZD10 (SYO-1) et des tumeurs de cancers coliques surexprimant toutes les protéines de la familles des protéines FZD sauf FZD10, est rapportée ci-dessous.

On peut déjà observer un relargage de l'anticorps par les tissus sains sauf par le foie et la rate dans lesquels il semble persister. Il s'accumule au niveau tumoral probablement du fait de son internalisation. La différence de niveau de fixation entre tumeur et tissus sains ne semble pas très élevée pouvant faire craindre une fenêtre thérapeutique étroite.

Malgré cela, ils ont montré qu'une seule injection d'anticorps radiomarqué à l'Yttrium 90 (^{90}Y) entraînait une importante réduction tumorale chez les souris nues implantées d'une tumeur de SS sans sévère toxicité. Le temps médian de progression tumorale était de 58 jours après radio-immunothérapie contre 9 pour les souris traitées par l'anticorps froid ou non traitées. Un anti-CD20 radiomarqué à l' ^{90}Y entraînait une réduction tumorale au 5^{ème} jour mais une repousse tumorale à J9.

Une dernière étude de la même équipe a soulevé le problème de la radiosensibilité intrinsèque des tumeurs ¹⁰². Cette même équipe a utilisé ^{90}Y -MAb 92-13 pour traiter deux types de tumeurs xéno greffées sur des souris nues : SYO-1 qui est donc une lignée de SS surexprimant naturellement FZD10 et DLD1/FZD10 qui est une lignée de cancer colique connue pour sa radioresistance dans laquelle a été transfecté FZD10. Bien que la fixation de ^{111}In -MAb 92-13 dans DLD1/FZD10 était plus de deux fois celle dans SYO-1, l'effet sur la réduction tumorale était quasi nulle dans les tumeurs DLD1/FZD10 et quasi complète sans repousse tumorale dans la lignée SYO-1. Il est donc nécessaire de se poser la question de radiosensibilité des SS.

La dernière étape de développement était la synthèse d'un anticorps monoclonal humanisé appelé OTSA-101 pour lequel il n'y a pas eu de publication spécifique. OTS nous a rapporté une haute affinité *in vitro* pour OTSA-101 et FZD10 (Kd : 4.2 nM). Le chélateur utilisé était le DTPA pour fixer l'Indium 111 ou l'Yttrium 90.

3. L'étude clinique

Les études pré-cliniques ayant rapporté des résultats positifs, il était alors possible de passer à l'étape d'étude clinique de phase I pour la première utilisation chez l'être humain, réalisée au Centre Léon Bérard. Cette étude a eu un soutien financier par le Cancéropôle Lyon Auvergne Rhône-Alpes (CLARA) et réalisée dans le cadre du LYon Recherche Innovation contre le CANcer (LYRICAN, INCa-DGOS-Inserm_12563). Elle a été enregistrée sous le numéro NCT01469975 et Eudract 2011-002574-23; acceptée par le comité d'éthique (CPP Sud EST IV) le 13-09-2011 et à l'ANSM le 13-10-2011. Elle s'est ouverte au centre le 05/01/2012.

3.1. Critères d'inclusion

- Les patients devaient présenter un sarcome synovial métastatique histologiquement confirmé, résistant au traitement standard défini comme :
 - une progression de la maladie sous doxorubicine et ifosfamide,
 - ou une progression dans les 4 mois suivant le dernier traitement,
 - ou des patients précédemment traités avec doxorubicine et ifosfamide et avec progression de la maladie avec tout autre traitement.
- La maladie de pouvait faire l'objet d'une intervention chirurgicale, d'une radiothérapie ou d'un traitement combiné avec intention curative, et devait pouvoir être évaluée à l'aide des critères RECIST 1.1 en TDM ou IRM.
- Les patients admissibles avaient un ECOG PS ≤ 2 , une espérance de vie ≥ 3 mois, une fraction d'éjection ventriculaire gauche $> 50\%$; une fonction pulmonaire normale avec FVC au moins 60% et DLCO au moins 50%.
- Pas de présence de l'anticorps humain anti-souris (HAMA) ou de l'anticorps humain anti-chimère (HACA). Les tests HAMA/HACA n'ont été effectués que pour les patients ayant déjà été traités par des anticorps monoclonaux.

- De plus, les patients ont été exclus dans les cas de grossesse, d'allaitement, d'incontinence, de toxicité biologique de grade 3 ou 4, ou de maladie concomitante grave.

3.2. Design de l'étude :

3.2.1. **Etape 1 d'imagerie:**

L'expression du biomarqueur (FZD10) au niveau tumoral était évaluée *in vivo* par scintigraphies répétées réalisées après injection intra-veineuse d'une activité traceuse (185 MBq) d'¹¹¹In-OTSA-101.

La sélection des patients pour l'étape de thérapie était assurée par un comité de pilotage sur les critères cliniques, biologiques, sur l'intensité de fixation des tumeurs par rapport aux tissus sains (supérieure au bruit de fond médiastinal et hépatique) définie par une échelle de graduation visuelle et en cas de dosimétrie 2D hépatique favorable (dose absorbée totale au foie d'Yttrium 90 administrée à l'activité thérapeutique prévue inférieure à 20 Gy).

3.2.2. **Etape 2 de RIV :**

Après sélection, les patients étaient randomisés entre deux activités d'⁹⁰Y-OTSA-101 : 370 MBq (Bras A) ou 1110 MBq (Bras B). Un troisième bras avait été initialement prévu pour un traitement avec 2220 MBq (Bras C) mais par manque de recrutement, l'étude s'est interrompue après la fin des inclusions du bras B. L'injection d'⁹⁰Y-OTSA-101 était faite 2 semaines après celle d'¹¹¹In-OTSA-101 pour permettre une clairance suffisante de l'anticorps.

Le suivi des patients était clinique, biologique et radiologique par scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien tous les deux mois jusqu'à progression. En cas de réponse ou de stabilisation de la maladie, le patient pouvait recevoir une deuxième injection à la même activité d'⁹⁰Y-OTSA-101.

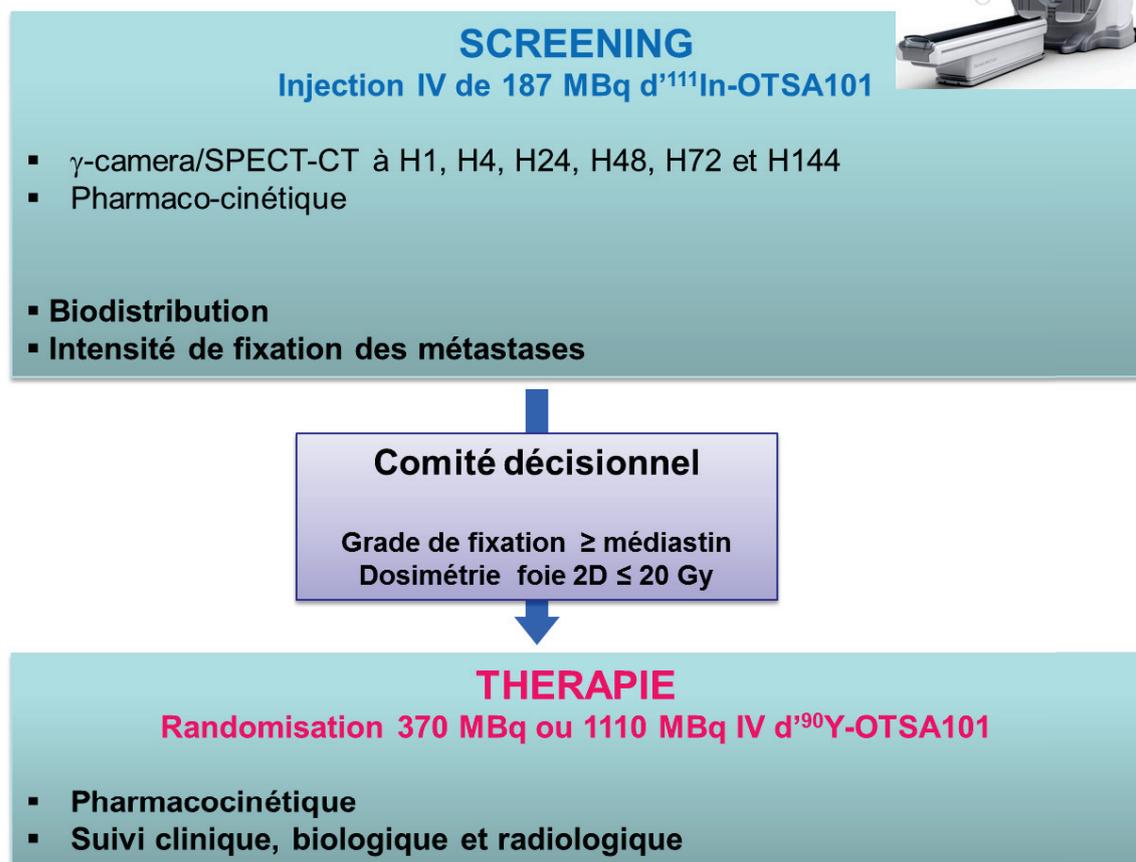


Figure 7: Design de l'étude SYNFRIZZ selon une démarche théranostique

3.3. Radiopharmaceutique

3.3.1. Méthode de radiomarquage :

OTSA-101 était fourni par OTS sous forme chélatée au DTPA de façon covalente avec un rapport de chélation variant entre 2 et 3.6 (rapport entre le nombre de molécules de DTPA et le nombre d'anticorps). L'agent de chélation était le p-SCN-Bn-CHX-A''-DTPA. OTSA101-DTPA et était alors radiomarqué avec 275 MBq d'¹¹¹In-chlorure pur (Covidien, Petten, The Netherlands) pour former ¹¹¹In-OTSA-101, ou 370 or 1110 MBq de ⁹⁰Y-chlorure (IBA-Cis bio, Saclay, France) pour former l'⁹⁰Y-OTSA-101. Le marquage se faisait dans une solution d'acide hydrochlorique diluée en présence d'un tampon d'acétate et était incubé à 37°C pendant 90 minutes. Par la suite, 0.8 mg d'EDTA-2-Na était ajouté à la fin du radiomarquage dans la solution. Le contrôle de pureté radiochimique devait rapporter un pourcentage de

radiomarquage supérieur à 90% pour autoriser l'injection du produit. Cela a été le cas après chaque contrôle.

3.3.2. Administration :

L'injection d'¹¹¹In-OTSA-101 et d'⁹⁰Y-OTSA-101 était faite en deux temps: 10% du volume totale était lentement injecté. Un monitoring (tension artérielle, fréquence cardiaque, température et surveillance clinique) était assuré pendant 15 minutes. Puis, s'il n'y avait eu aucune manifestation allergique le volume total était administré et à nouveau monitoré de façon répétée jusqu'à la première acquisition puis à chaque temps d'acquisition, dans le service de médecine nucléaire.

3.4. Acquisitions scintigraphiques

Le protocole d'acquisitions réalisées au cours de phase 1 d'imagerie comprenait six balayages corps entier et TEMP-TDM du haut du crâne jusqu'à mi-cuisses, acquis à 1, 5, 24, 48, 72 et 144 h après injection intraveineuse de 185 MBq de ¹¹¹In-OTSA101. Les images de six premiers patients ont été acquises sur Philips BrightView XCT et pour les patients suivants sur la NM / CT 670 de GE Medical Systems.

Les émissions de rayons gamma de l'Indium 111 sont de 171 et 245 keV. Une soustraction de diffusé de fenêtre à double énergie a été appliquée. Les fenêtres de pics énergétiques se situaient entre 153,9-188,1 et 220,5-269,5 keV, respectivement, et la fenêtre de diffusion était 198,6-219,6keV. Un collimateur moyennes énergies était utilisé (MEGP / PARA). Les acquisitions planaire en balayage corps entier étaient réalisées avec une vitesse de balayage de 10 cm.min⁻¹ et une matrice 1024 × 256.

Les acquisitions TEMP ont été réalisées en deux pas pour un total de 30 min, englobant les régions cervico-thoraco-abdomino-pelviennes. Chaque rotation de 180 ° a été effectuée, avec un incrément d'angle de 6°, fournissant 60 projections acquises avec les deux têtes. Les acquisitions de scanner de 45 secondes ont été effectuées juste après la TEMP, avec les mêmes limites de champs. Les images SPECT ont été reconstruites avec l'algorithme de reconstruction OSEM fourni par le fabricant (Xeleris 3.0), avec dix itérations et cinq subsets. La correction d'atténuation était faite grâce à la carte d'atténuation obtenue par le scanner.

3.5. Analyse visuelle de la biodistribution et de la fixation tumorale

La biodistribution d'¹¹¹In-OTSA101 dans les tissus sains et dans les tumeurs était appréciée dans un premier de façon visuelle. L'intensité de fixation tumorale était définie par rapport au bruit de fond, en appliquant l'échelle visuelle définie ci-dessous.

Grade	Définition
Grade 0	Aucune fixation visible
Grade 1	Fixation inférieure à celle du médiastin
Grade 2	Fixation égale à celle du médiastin
Grade 3	Fixation supérieure à celle du médiastin
Grade 4	Fixation égale ou supérieure à celle du foie

Tableau 6 : Echelle visuelle de grade de fixation de l'¹¹¹In-OTSA101 au niveau tumoral.

3.6. Dosimétrie 2D

La technique de dosimétrie 2D au niveau des tissus sains pour cette étude comportait une première étape de contourage (ROI) des organes sains considérés comme cibles sur toutes acquisitions planaires corps entiers de chaque patient. Les organes concernés étaient : les poumons, le médiastin, les reins, le foie. Par la suite, les activités relevées dans chaque ROI étaient ensuite transmises dans un fichier OLINDA pour appliquer les facteurs S permettant alors d'évaluer la dose absorbée.

La valeur seuil de 20 Gy pour la dose tolérée maximale au foie venait des doses maximales appliquées en radiothérapie externe. Le foie a été défini comme organe cible à risque du fait de la fixation principalement hépatique habituellement observée en radio-immunothérapie et confirmée par la suite sur les premières scintigraphies.

4. Résultats cliniques

4.1. Caractéristiques des patients

De janvier 2012 à juin 2015, 20 patients atteints de SS avancé récurrent ont été inclus dans la partie Imagerie. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.

		Partie imagerie		Partie thérapeutique		
		N=20		N=8		
		N (%)		Arm A	Arm B	
			N	N		
Nbre de patients			20	3	5	
Sexe	Homme		10 (50.0 %)	2	3	
	Femme		10 (50.0%)	1	2	
Age à l'inclusion	Moyenne		42.1	31.0	41.4	
	SD		13.68	10.44	13.59	
	Mediane		43.0	26.0	43.0	
	Min-Max		21-67	24-43	21-57	
PS (ECOG)	0		8 (40.0%)	1	2	
	1		10 (50.0%)	2	2	
	2		2 (10.0 %)	0	1	
Site de la tumeur primitive	Membres sup.		1 (5.0%)	0	1	
	Membres in f.		8 (40.0 %)	2	2	
	Paroi thoracique		5 (25.0%)	0	2	
	Intra-thoracique		4 (20.0%)	0	0	
	Cervical		2 (10.0%)	1	0	
Type histologique	Donnée manquante		1	0	1	
	Spindle cell		14 (73.7%)	3	2	
	Biphasique		2 (10.5%)	0	1	
	Peu différencié		3 (15.8%)	0	1	
Histological grade au diagnostic initial	Grade 2		7 (35.0%)	3	2	
	Grade 3		13 (65.0%)	0	3	
	T	T1		5 (25.0 %)	0	2
		T2		14 (70.0%)	3	3
		TX		1 (5.0%)	0	0
	N	N0		19 (95.0%)	3	5
		N1		1 (5.0%)	0	0
	M	M0		20 (100%)	3	5
Stade de la maladie à l'inclusion	Métastatique		18 (90.0%)	3	4	
	Localement avancé		1 (5.0%)	0	1	
	Les deux		1 (5.0%)	0	0	
Résection chirurgicale de la lesion primitive	oui		18 (90%)	3	4	
	non		2 (10%)	0	1	
Radiothérapie	oui		15 (75.0%)	3	3	
	non		5 (25.0%)	0	2	
Chimiothérapie avec Doxorubicin	Oui en monothérapie		5 (25.0%)	1	2	
	Oui, associée		15 (75.0%)	2	3	

Tableau 7 : Caractéristiques des patients inclus.

4.2. Résultats phase 1 imagerie

4.2.1. Echelle visuelle

Tous les patients ont eu au moins 4 temps d'acquisitions planaires et TEMP-TDM. Les images ont démontré une accumulation physiologique du radiotracer principalement dans le foie et à un niveau plus bas dans le pool sanguin, la rate, les reins et les intestins et une très faible fixation au niveau de la moelle osseuse.

Chez tous les patients, au moins une lésion présentait un niveau de fixation d'au moins 1 (Tableau 8). Le niveau de fixation apparaissait variable d'un patient à l'autre et chez un même patient d'une tumeur à l'autre, indépendamment de la taille des lésions. Par exemple, le patient 3 (Figure 8) a présenté une fixation de grade 2 dans une lésion pulmonaire droite de 41 mm et de grade 4 dans une lésion pulmonaire gauche de même taille.

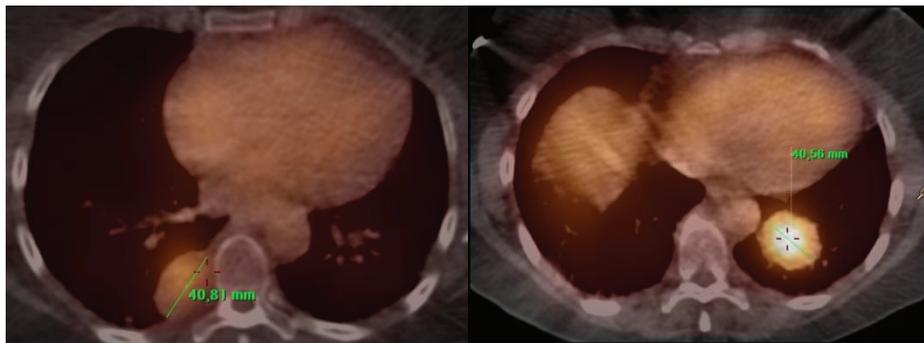


Figure 8 : Images d'acquisitions TEMP-TDM à H72 du patient 3.

Pt	grade min	grade max
pt 1	0	2
pt 2	0	2
pt 3	1	4
pt 4	1	1
pt 5	4	4
pt 6	0	2
pt 7	1	1
pt 8	2	4
pt 9	1	1
pt 10	1	3

Pt	grade min	grade max
pt 11	1	3
pt 12	4	4
pt 13	2	2
pt 14	3	3
pt 15	3	3
pt 16	1	1
pt 17	1	1
pt 18	1	1
pt 19	1	1
pt 20	2	4

Tableau 8 : Grade minimal et grade maximal observés sur les lésions de chaque patient.

La patiente 8 est assez remarquable par l'accumulation du radiotracer rapidement observé au sein de toutes les lésions connues et persistant dans le temps confortant l'idée d'une captation spécifique.

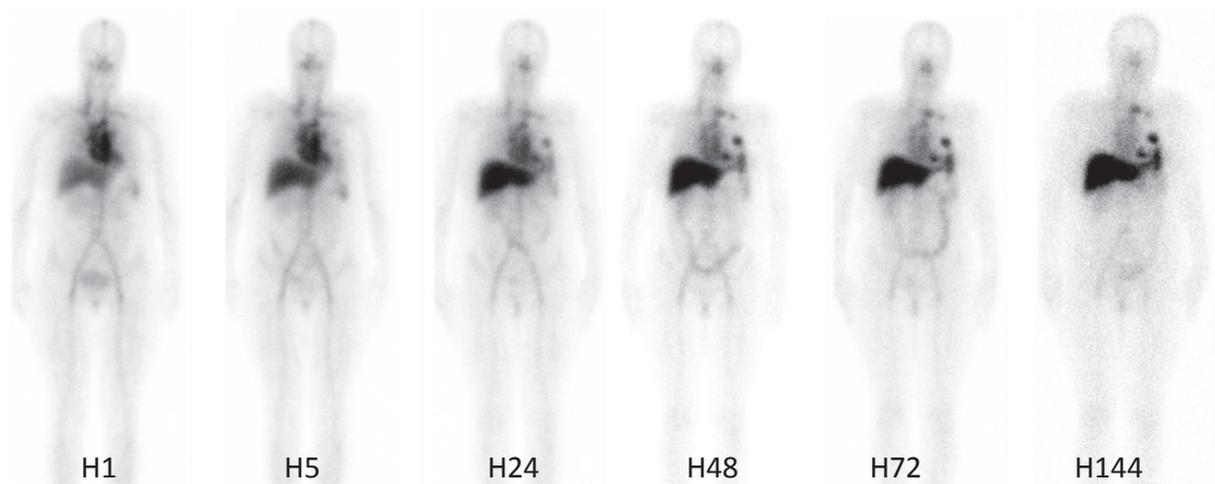


Figure 9 : Acquisitions planaires répétées pour la patiente 8.

La Figure 10 montre des exemples de l'absorption maximale du radiotracer chez 3 patients sur l'acquisition planaire du corps entier et sur l'acquisition TEMP-TDM correspondante. L'absorption du traceur est devenue supérieure à celle du médiastin dans au moins une lésion pour 9 patients (grade 3 ou 4), dès 1 heure après l'injection de ^{111}In -OTSA-101 pour 2 patients ou seulement sur la toute dernière acquisition (144^{ème} heure) pour 3 patients. Certains patients ont présenté des tumeurs de grand volume avec une absorption très hétérogène compatible avec de la nécrose tumorale sur le scanner (p12, p14 et p15).

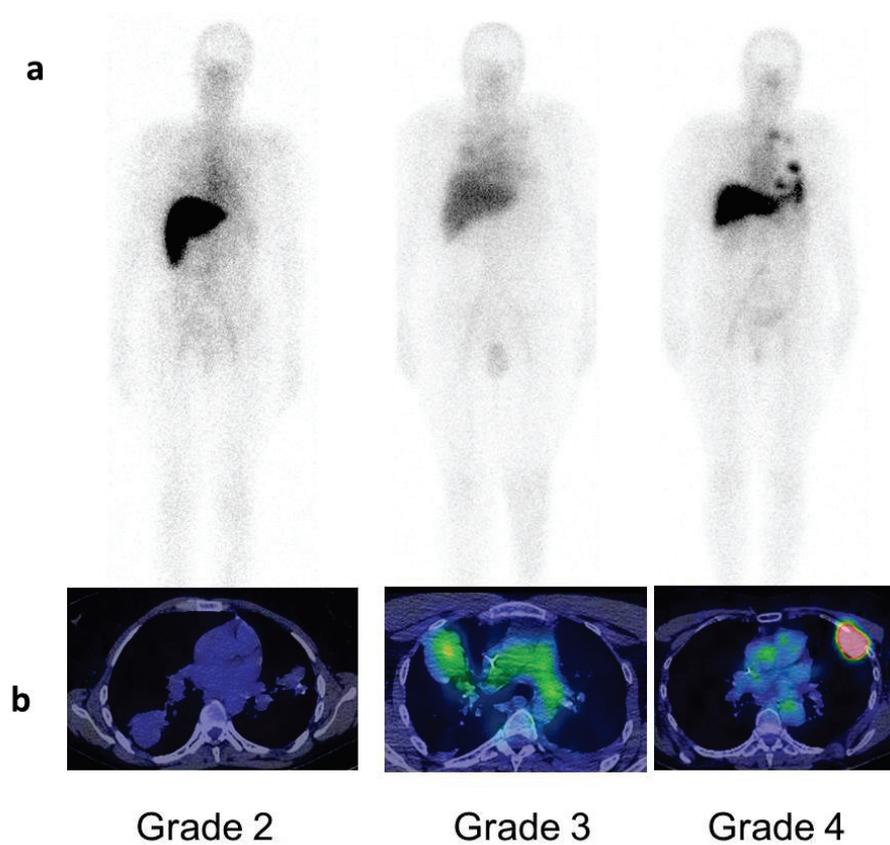


Figure 10 : Exemples d'intensité de fixation tumorale de l' ^{111}In -OTSA-101, sur les acquisitions planaires (a) et TEMP-TDM correspondantes (b).

4.2.2. Dosimétrie 2D

Les calculs de dosimétrie 2D/Olinda ont évalué que les doses absorbées au foie des patients étaient de 5.09 Gy en cas de traitement avec 370 MBq d' ^{90}Y -OTSA-101 et de 15.27 Gy avec 1110 MBq d' ^{90}Y -OTSA-101 et donc bien inférieure à la dose maximale tolérée théorique hépatique de 20 Gy.

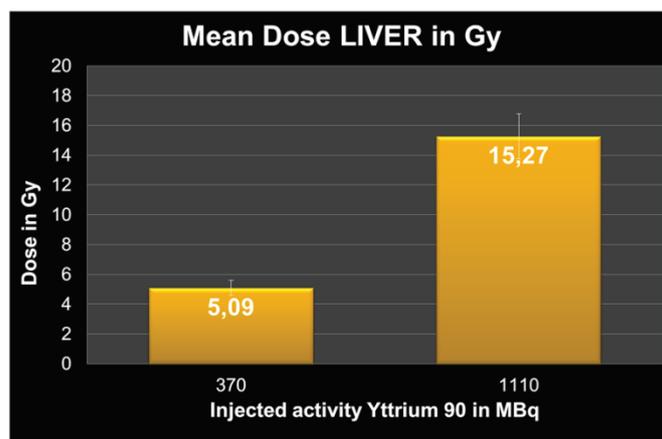


Figure 11: Estimation de la dose absorbée hépatique en fonction de l'activité administrée thérapeutique d'⁹⁰Y-OTSA-101

4.2.3. Synthèse des résultats de phase 1 d'imagerie et de la randomisation des patients.

Au total, 10 patients remplissaient les conditions de sélection pour la phase thérapeutique (grade de fixation supérieure à 2 et dose absorbée au foie inférieure à 20 Gy) et 10 autres ne les remplissaient pas uniquement du fait d'une fixation jugée insuffisante du radiotracer sur les lésions tumorales (grade de fixation inférieur à 3).

A noter que nous avons inclus dans la phase thérapeutique, un patient (patient 2) qui présentait des lésions de grade 2. Le niveau maximal possible de fixation n'était alors pas connu. C'est lorsque nous avons obtenu les images de la patiente 3 chez laquelle les lésions fixaient intensément que nous avons pu établir l'échelle d'intensité de fixation.

Après randomisation, les 10 patients ont été pris en charge selon la répartition suivante :

- 8 patients ont pu être randomisés dans la partie thérapeutique :
 - o 3 patients dans le bras A (370 MBq d'⁹⁰Y-OTSA-101) : p2, p10, p14;
 - o 5 patients dans le bras B (1110 MBq d'⁹⁰Y-OTSA-101) : p3, p8, p11, p15, p20;
- 2 patients n'ont pas pu intégrer la deuxième partie de l'étude en raison d'une détérioration rapide de l'état de santé générale entraînant un décès précoce.

La Figure 12 schématise et résume l'étude.

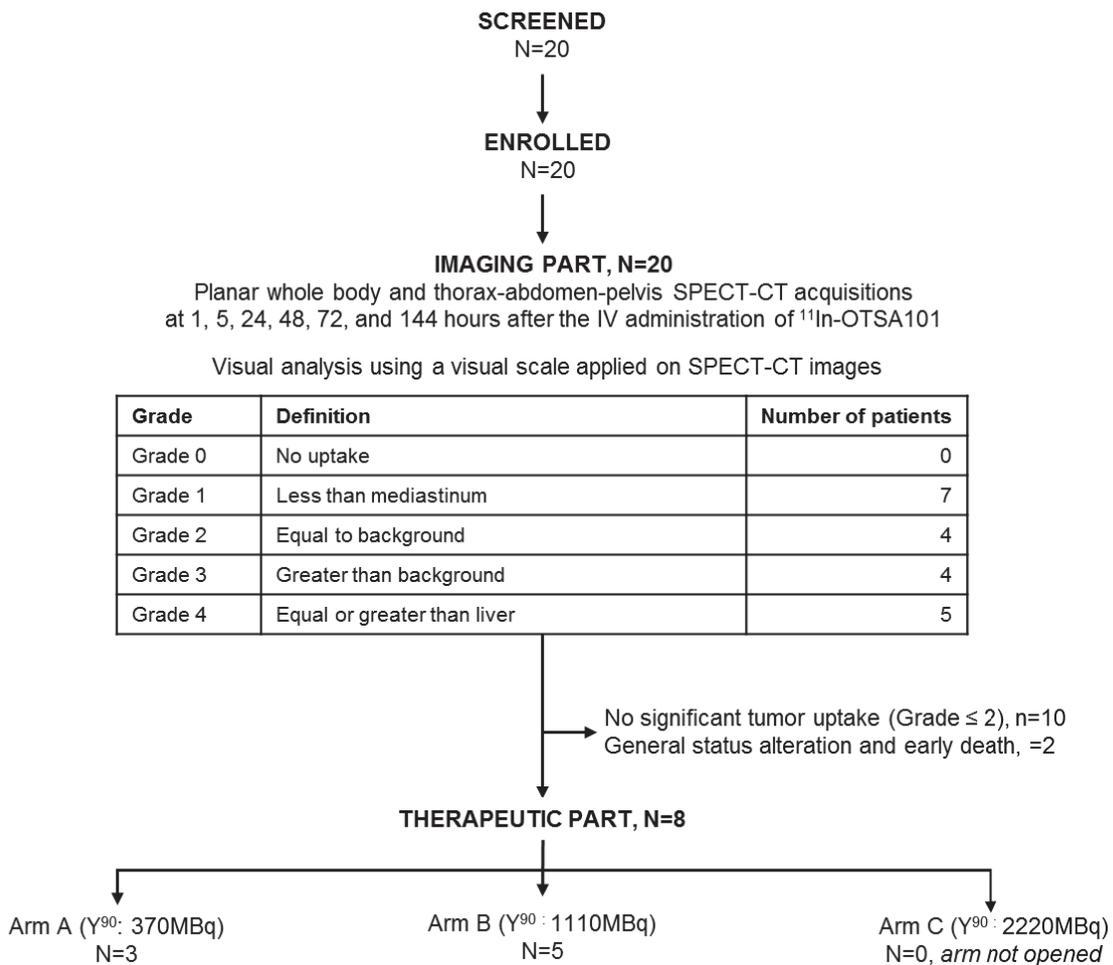


Figure 12 : Résumé de la phase 1 aboutissant à la randomisation des patients.

4.3. Résultats phase 2 thérapeutique : tolérance et efficacité

4.3.1. Tolérance

Trois patients ont reçu 370 MBq et 5 patients 1110 MBq d'⁹⁰Y-OTSA-101. Une patiente (p3) ayant présenté une stabilisation de la maladie, a reçu une deuxième injection de 370 MBq d'⁹⁰Y-OTSA-101 à 6 mois de la première. Elle a présenté une stabilisation pendant 21.4 semaines puis est décédée peu de temps après la deuxième injection des suites d'une hémoptysie massive du fait de la progression de la maladie dans un contexte de thrombopénie (70 000 plaquettes) imputable au traitement.

Les toxicités observées sont listées dans le Tableau 9. Elles ont été principalement hématologiques et les toxicités de grade au moins 3 étaient plus importantes avec la plus grande activité d'⁹⁰Y-OTSA-101.

	Bras A - 370 MBq		Bras B - 1110 MBq	
	N=3		N=5	
	Patients		Patients	
	N	%	N	%
Tout AES en rapport avec le traitement	3	(100.0%)	4	(80.0%)
Lymphopénie	3	(100.0%)	4	(80.0%)
Anémie	3	(100.0%)	3	(60.0%)
Leucopénie	1	(33.3%)	4	(80.0%)
Asthénie	2	(66.7%)	2	(40.0%)
Hémoptysie	1	(33.3%)	3	(60.0%)
Thrombopénie	1	(33.3%)	3	(60.0%)
Neutropénie	0	(0.0%)	3	(60.0%)
Anorexie	2	(66.7%)	0	(0.0%)
Augmentation de la créatininémie	0	(0.0%)	2	(40.0%)
Hypokaliémie	1	(33.3%)	1	(20.0%)
Nausées	1	(33.3%)	1	(20.0%)
Hypo albuminémie	1	(33.3%)	0	(0.0%)
Hypophosphatémie	0	(0.0%)	1	(20.0%)
Hypoxémie	0	(0.0%)	1	(20.0%)
Vomissements	1	(33.3%)	0	(0.0%)
Perte de poids	1	(33.3%)	0	(0.0%)
Toutes toxicités en rapport avec le traitement ≥ Grade 3	1	(33.3%)	4	(80.0%)
Lymphopénie	0	(0.0%)	3	(60.0%)
Thrombopénie	1	(33.3%)	2	(40.0%)
Anémie	1	(33.3%)	1	(20.0%)
Neutropénie	0	(0.0%)	2	(40.0%)
Asthénie	1	(33.3%)	0	(0.0%)
Hémoptysie	0	(0.0%)	1	(20.0%)
Hypoxémie	0	(0.0%)	1	(20.0%)
Leucopénie	0	(0.0%)	1	(20.0%)

Tableau 9 : Toxicités observées dans les deux bras de traitement.

4.3.2. Efficacité

La réponse tumorale était évaluée à S6 et S12 puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression tumorale définie cliniquement ou radiologiquement sur les critères RECIST 1.1. Il n'a pas été observé de réponse objective. La meilleure réponse était une stabilisation de la maladie pour 3 patients. Le temps jusqu'à progression allait de 3.6 mois à 21.4 mois.

Réponse tumorale	Bras A, N=3	Bras B, N=5
RECIST v1.1	Nombre de pts	Nombre de pts
CR	0	0
PR	0	0
SD	1	2
PD	2	3

Tableau 10 : Résumé des meilleures réponses tumorales observées.

CR : complete response, PR: partial response, SD: stable disease; PD: progressive disease.

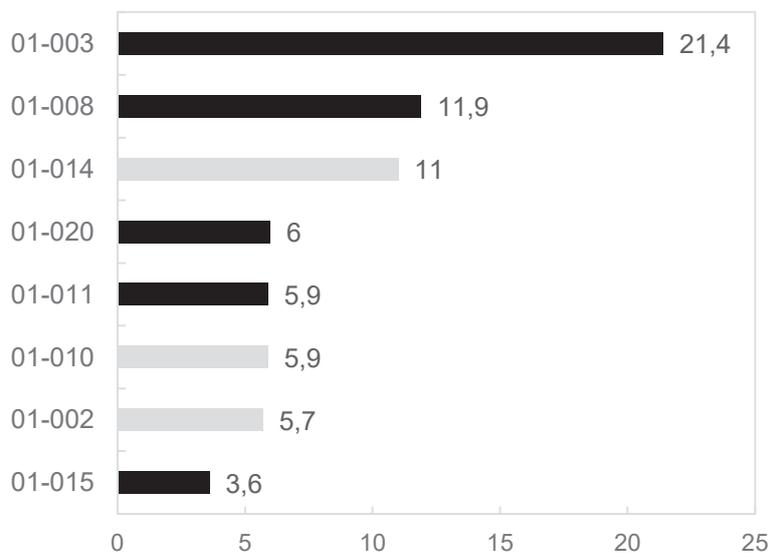


Figure 13 : Temps jusqu'à progression de la maladie après traitement par 90Y-OTSA-101.

4.3.3. Pharmacocinétique de l'anticorps

Tous les patients, sauf un, ont présenté des résultats d'immunogénicité négatifs (données non présentées). Les données ont été obtenues sur 17 patients lors de la première étape et sur 7 patients de l'étape thérapeutique. Les demi-vies sériques moyennes des anticorps étaient respectivement de 265,7 heures (SD : 316,9; % CV: 119,3) dans la première étape et de 87,4 (SD : 66,6; % CV : 76,2) dans le bras A et 61,8 (SD: 29; %CV : 46,9) dans le bras B de la deuxième étape.

Tableau 11 : Résultats de l'étude pharmacologique réalisée lors de l'étape 1 d'imagerie (A) et l'étape 2 de RIV (B).

(A) Partie 1 imagerie (n=17 pts)

Paramètre	Cmax	Tmax	T1/2	AUC C0-336*	CL	Vdss
Unité	ng/mL	Hours	Hours	ng x H/mL	mL/H	mL
Moy	483.8	1.3	265.7	154724	38.6	3311.9
S.D.	193.3	2.2	316.9	378371	15.9	998.3
%CV	39.9	167.9	119.3	244.55	41.3	30.3

*: ou AUC extrapolée and la concentration BLQ réglée au zéro.

** : Les données des patients 18, 19 et 20 sont manquantes du fait de la fermeture de l'étude.

(B) Partie 2 RIV (n=7)

Paramètre	Cmax	Tmax	T1/2	AUC C0-336*	CL	Vdss
Unité	ng/mL	H	H	(ng x H/mL)	mL/H	mL
Bras A (370MBq, n = 3)						
Moy	365.4	0.00	87.4	42106.7	255.4	4950.0

S.D.	240.3		66.6	38489.5	391.9	4811.6
%CV	65.7		76.2	91.41	153.5	97.2
Bras B (1100MBq, n=4**)						
Moy	362.0	1.0	61.8	38275.0	63.0	1787.7
S.D.	112.2	1.1	29.0	15024.7	46.1	1040.5
%CV	31.0	115. 5	46.9	39.25	73.1	58.2

*: ou AUC extrapolée and la concentration BLQ réglée au zero.

** : Les données du patient 20 sont manquantes du fait de la fermeture de l'étude.

4.4. Discussion des résultats cliniques

Nous avons rapporté les résultats d'une étude de la FIH portant sur un radio-immunothérapie (RIT) ciblant le FZD10 chez des patients présentant une SS avancée, en utilisant un anticorps spécifique de FZD10 : OTSA101. L'objectif global de la RIT est d'utiliser la spécificité des anticorps monoclonaux pour que leur cible délivre une charge utile hautement toxique de radionucléides aux cellules tumorales, tout en épargnant au maximum les tissus sains. Nous avons donc appliqué un protocole théranostique en deux étapes : la phase I d'imagerie évaluait *in vivo* l'expression par les cibles tumorales de FZD10 avec ¹¹¹In-OTSA101 suivie de la phase thérapeutique avec ⁹⁰Y-OTSA101 en cas de biodistribution favorable des anticorps (fixation tumorale supérieure au bruit de fond environnant) et de dosimétrie. Cette démarche permet en théorie de réaliser la phase thérapeutique en en limitant les toxicités et en apportant le maximum de dose absorbée aux tumeurs.

Nous avons observé une hétérogénéité significative de la fixation d'¹¹¹In-OTSA101 par les tumeurs entre les patients, et même entre les lésions d'un même patient. Sur les 20 patients inclus, 9 ont présenté au moins une lésion avec une intensité de fixation supérieure au bruit

de fond médiastinal. Ceci est cohérent avec les données initiales d'immunohistologie de l'équipe qui a mis au point l'anticorps ^{97,100}. En effet, Nagayama a observé que la surexpression de FZD10 était présente sur les pièces opératoires de 8 patients sur les 13 étudiés ; 4 sur les 13 avec une expression simplement détectable et pour le patient restant, l'expression était nulle. Cette hétérogénéité d'expression tumorale rend absolument nécessaire le screening des patients sur l'imagerie corps entier de chaque patient en vue du traitement par RIT. Ceci pourrait être souhaité dans toute approche thérapeutique notamment celles utilisant des anticorps froids pour les thérapies ciblées.

Pour mieux sélectionner le patient pour la RIT, nous avons utilisé une évaluation visuelle de la fixation tumorale par rapport au bruit de fond et fond de la fixation physiologique eu niveau des organes sains. Nous nous sommes inspirés pour cela de l'échelle décrite par le Pr. Krenning appliquée pour la sélection des patients atteints de tumeurs endocriniennes pour la RIV utilisant les analogues de la somatostatine radiomarqués ¹⁰³. Avec ces traitements, les études ont montré que l'intensité de fixation tumorale est corrélée à des réponses objectives plus élevées et à une survie plus longue chez ces patients sélectionnés ¹⁰⁴.

Lors de la phase thérapeutique, l'administration d'⁹⁰Y-OTSA101 aux activités de 370 MBq et 1110 MBq a été bien tolérée. Pas défaut d'inclusion de patients lié à la rareté de la pathologie, l'activité 2220 MBq n'a pas pu être testée. Il n'a donc pas été possible de définir une dose maximale tolérée. L'activité recommandée pour une éventuelle étude de phase II est donc de 1110 MBq.

Les effets indésirables les plus courants étaient la cytopénie et la fatigue. La thrombocytopénie a été la plus problématique. Cette hématotoxicité est assez habituellement observée en RIT et est le facteur limitant comme observé avec le Zevalin® ¹⁰⁵. Elle est peu expliquée par une fixation ostéo-médullaire intense. En revanche, l'absence de toxicité hépatique malgré l'importante fixation chez tous les patients de l'ensemble du foie corrobore les résultats de la dosimétrie 2D qui a évalué que chez tous les patients la dose absorbée hépatique d'Yttrium 90 serait inférieure à la dose maximale tolérée de 20 Gy.

Pour ce qui est de l'efficacité tumorale, malgré la méthode de sélection des patients, le traitement par ⁹⁰Y-OTSA101 a entraîné une stabilisation transitoire de la maladie mais aucune réponse objective ni même partielle. Cela pourrait s'expliquer par une fixation

restant tout de même faible d' ^{111}In -OTSA101 pour la quasi-totalité des patients traités. On notera cependant que les deux seuls patients ayant présenté une fixation intense (Patients 3 et 8), ont présenté les délais jusqu'à progression les plus longs (voir Figure 13).

Face à ces observations de toxicité et de réponse tumorale, une étude dosimétrique plus approfondie en 3D avec simulations Monte-Carlo nous a semblé nécessaire et a été réalisée en collaboration avec l'équipe du Dr. Sarrut, du laboratoire de recherche Creatis.

5. Etude de biodistribution et de dosimétrie 3D

5.1. Méthodologie

L'outil informatique développé par cette unité de recherche a été utilisé pour co-enregistrer et donc de sommer par recalage élastique les images obtenues des TDM pour chaque patient¹⁰⁶. Les cinq TDM ont été déformées par le champ vectoriel de déformation (DVF) obtenu et les images ont été moyennées dans une seule image 3D, notée avCT, permettant de réduire le bruit et d'améliorer légèrement la qualité de l'image (cette dernière étape est optionnelle). L'incertitude était alors estimée à 2 mm. Les images SPECT ont également été déformées avec les mêmes DVF pour obtenir des séries SPECT à compensation de mouvement. De cette façon, la courbe d'activité temporelle (TAC) dans chaque voxel peut être calculée. L'analyse a porté sur plusieurs volumes d'intérêt (VOI): le foie, la rate, le cœur représentant le pool vasculaire, la moelle osseuse et les reins. Pour la moelle, les volumes ont été dessinés sur les vertèbres lombaires L2 à L4. Les VOI ont été tracées sur des lésions de plus de 1 cm (de 1 à 25 lésions, 95 au total) étaient dessinés par DS et ALG sur le premier scanner (H1). Pour chaque région d'intérêt, le volume et la masse étaient estimés en convertissant les Unités Hounsfield (UH) en masse relative ($\rho = H U/1000 + 1$), et en tenant compte du volume de chaque voxel (1.19 mm³).

$A_x(t)$ est l'activité mesurée au pixel x à l'instant t . L'activité des pixels est mesurée en nombre de coups dans l'image SPECT. Pour convertir en MBq, une procédure d'étalonnage a été réalisée par imagerie d'une source d'activité connue. Ensuite, l'activité a été exprimée en pourcentage de l'activité injectée par kilogramme de tissu, % IA / kg. Pour un VOI h , l'activité totale dans la région a été obtenue en additionnant les activités pour tous les pixels

appartenant à h , permettant d'obtenir l'activité intégrée dans le temps (TAC). Ces activités moyennes étaient associées à leur écart-type. On obtient aussi la période effective en connaissant la période physique de l'Indium 111 (67.3h).

Comme le SUV-peak pour les images TEP, nous avons défini $A_{peak}(t)$, l'activité maximale dans la région h au temps t , comme l'activité moyenne mesurée dans la sous-région sphérique contenue dans h qui présente l'activité maximale. Le volume de cette région sphérique a été fixé à 1 cc. Pour trouver cette sous-région de pic, les images SPECT ont été convoluées par un noyau de filtre moyen sphérique avec un rayon correspondant au volume désiré (ici, environ 6,2 mm pour obtenir une sphère de 1cc).

L'estimation de la dose absorbée dans chaque voxel était calculée par méthode Monte-Carlo en utilisant GATE ¹⁰⁷. Les coefficients intégrés dans le temps, c'est-à-dire le nombre estimé de désintégrations, ont été estimés pour tous les pixels de l'image et utilisés comme carte source 3D. Comme l'Yttrium 90 subit une désintégration β (en Zirconium 90 stable), la source a été simulée comme source d'électrons à émission isotrope et avec un spectre d'énergie continu obtenu à partir de la désintégration ⁹⁰Y (moyenne de 933,7 KeV, maximum de 2280,1 KeV). Les spectres ont été obtenus par une simulation prenant en compte la désintégration complète de ⁹⁰Y. L'yttrium 90 produit également quelques rayons gamma (1,7 MeV) mais ils ont été négligés car ils représentent moins de 0,01%. Tous les processus électromagnétiques ont été pris en compte (PhotoElectric, Diffusion Compton et Rayleigh, Production de paires, Ionisation, Bremsstrahlung, Annihilation de Positrons, Multiplication de diffusion), grâce à la liste physique `emstandard_opt1` de Geant4. Pour gagner du temps, des valeurs de coupe de production élevées ont été utilisées (10 mm). Les unités Hounsfield des images CT ont été converties en propriétés de matériau patient avec la méthode de Schneider, et l'image a été rééchantillonnée en $4 \times 4 \times 4$ mm³ pixels. La distribution de dose a été enregistrée avec un DoseActor et avec la même taille de dosel. Les simulations ont impliqué environ $0,5 \times 10^9$ électrons émis. Les incertitudes statistiques étaient inférieures à 1,5% pour tous les pixels ayant plus de 25% de la dose maximale. Une simulation a pris environ 20 heures de temps de calcul sur un seul cœur d'un ordinateur conventionnel (PC, Linux, processeur Intel Xeon E5-1660, 3,3 GHz). Les 19 simulations totales ont été réalisées en moins de 2h30 avec un cluster de 200 CPU. À la fin de la simulation, la distribution de la dose absorbée a été rééchelonnée pour tous les patients de manière à correspondre aux

activités estimées. Les doses ont été exprimées en cGy par MBq injectée. La dose moyenne dans une ROI a été calculée en faisant la moyenne des valeurs de dose obtenues pour tous les pixels appartenant au ROI.

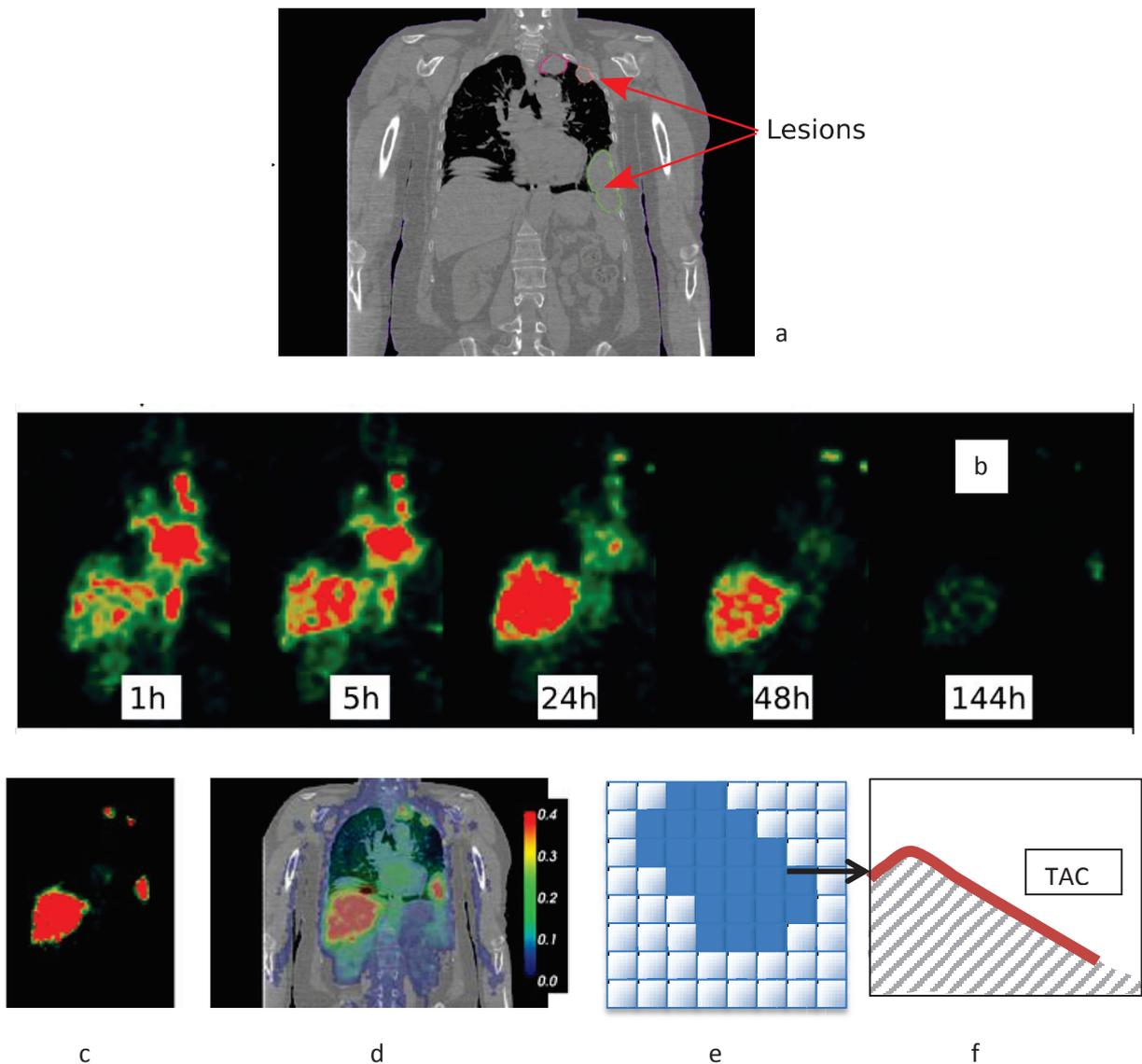


Figure 14: Résumé de la méthodologie de traitement des VOI : Contourage des lésions sur le premier scanner (a) puis report sur les différents temps d'acquisition TEMP (b) sommés (c) en fusionnant le scanner et les images sommées (d) pour dans chaque voxel (e) obtenir la courbe d'activité cumulée dans le temps (TAC) (f).

L'estimation de la dose absorbée en Yttrium 90 était ensuite calculée par simulation méthode Monte-Carlo en utilisant la plateforme Gate^{107,108}.

5.2. Résultats de l'étude de biodistribution

Les TAC dans les organes sains de chaque patient sont présentées dans la Figure 15.

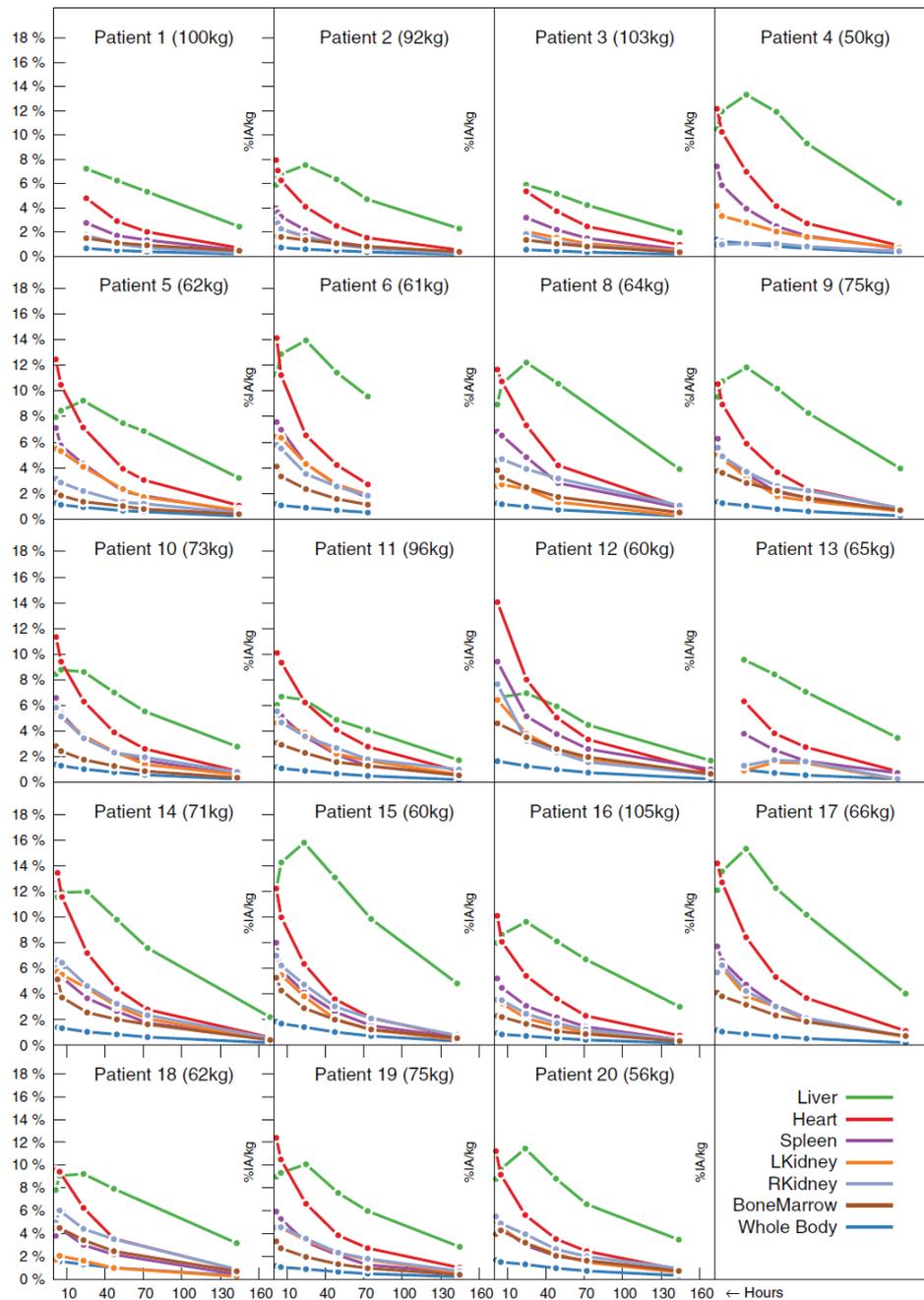
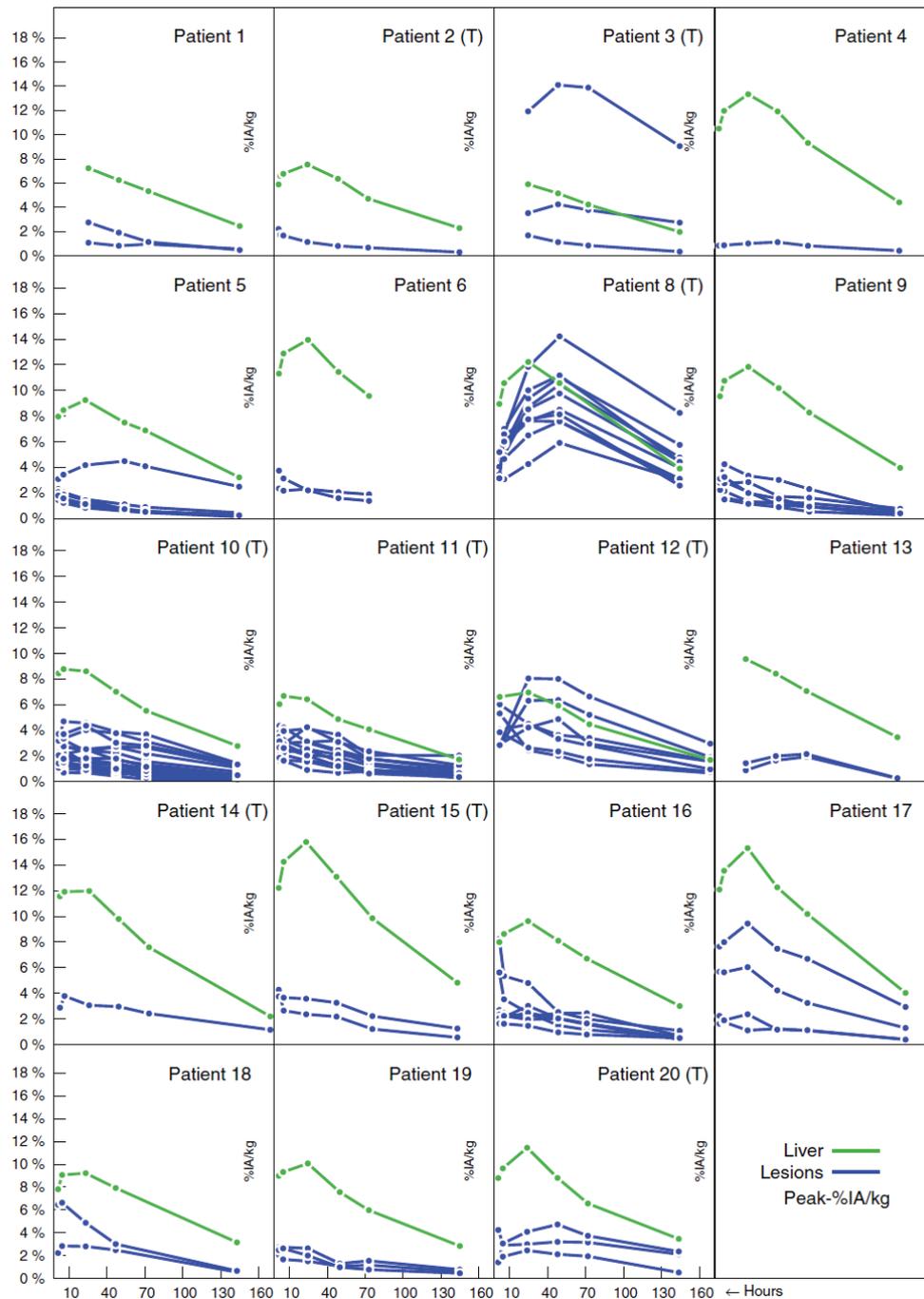


Figure 15: Variation du pourcentage d'activité injecté (%IA/kg) dans le temps dans les organes sains (foie, rate, reins, cœur et moelle osseuse).

Toutes les TAC ont montré une diminution depuis le premier point dans le temps, à l'exception du foie qui présente une phase d'accumulation caractéristique entre 1h et 24h après l'injection, suivie d'une phase de clairance. Seuls quelques patients (p1, p3, p13) ne présentent pas une telle phase d'accumulation. Aucun apport particulier n'a été observé dans les organes autres que le foie. Les activités relatives étaient différentes d'un patient à l'autre ; les valeurs maximales pour le foie allaient d'environ 5,8 % IA/kg (p3) à plus de 15,3 % (p17). Aucune corrélation claire n'a été observée entre le poids du patient et les activités maximales (corrélation $p = 1$). Comme attendu, le foie était l'organe accumulant le plus de radioactivité, suivi par le médiastin avec une clairance rapide, puis de façon assez similaire, chaque rein, la moelle osseuse et la rate.

Lorsqu'on compare le %IA/kg dans les lésions par rapport au foie sur la Figure 16, on observe que toutes les lésions fixent moins que le foie sauf pour les patients 3, 8 et 12. Pour les deux premiers patients, ceci était en corrélation avec une intensité de fixation des lésions jugée comme maximale au regard de la série de patients. Pour le patient 12, cela était en rapport avec une fixation plus faible au niveau hépatique en rapport avec un envahissement tumoral hépatique majeur par des lésions métastatiques. Cette patiente fait partie des deux patients qui sont décédés avant la phase thérapeutique.



**Figure 16 : TAC des lésions cibles (courbes bleues)
et du foie (courbe verte) de chaque patient.**

Les résultats obtenus montrent une captation rapide, puis une élimination résultant de la décroissance physique et de l'élimination biologique du radio-isotope aboutissant à sa période effective. Les périodes effectives dans les organes sains sont présentées dans la Figure 17.

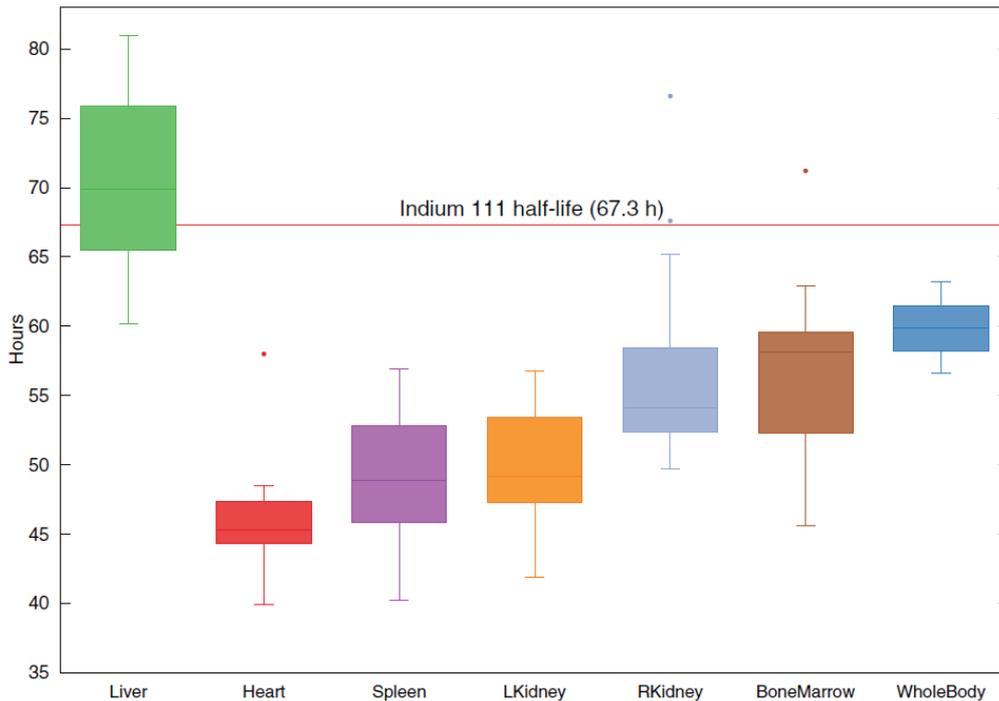


Figure 17: Périodes effectives dans chaque organe sain et le corps entier d'111In-OSTA-101.

On observe que c'est le foie qui a une période effective la plus élevée, quasi égale à la période physique de l'Indium 111. Le temps de résidence est ensuite le plus élevé dans la moelle osseuse suivi par les reins, la rate et le cœur. Ce temps de résidence prolongé dans la moelle osseuse pourrait en partie expliquer l'hématotoxicité observée.

5.3. Résultats de l'étude de dosimétrie 3D

Pour ce qui de la méthodologie technique de dosimétrie 3D avec simulation par Monte-Carlo est assez consommatrice de temps. Cependant, l'utilisation de la TEMP-TDM pour établir la dosimétrie présente plusieurs avantages. Tout d'abord, il est beaucoup plus fiable de contourer les organes cibles et les lésions supra-centimétriques sur le scanner de repérage que sur les acquisitions planaires. La superposition des organes créée par l'acquisition 2D, ne permet pas notamment de contourer les reins, la moelle osseuse. Il en est de même pour certaines lésions comme on le voit sur l'exemple de la patiente 3 dont la

lésion pulmonaire postéro-basale gauche n'était bien visible que sur l'acquisition planaire corps entier en face postérieure. Il est alors beaucoup plus facile de la contourner sur la TEMP-TDM malgré les mouvements liés à la respiration.

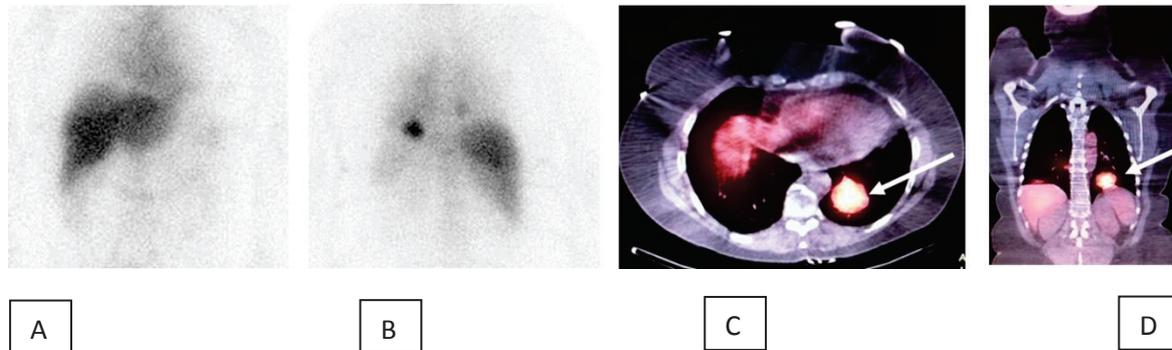


Figure 18: Patiente 3 : A : acquisition planaire face antérieure, B : acquisition planaire face postérieure, C : acquisition TEM-TDM coupe axiale, D : acquisition TEM-TDM coupe coronale.

L'acquisition TEMP-TDM permet de plus d'appliquer des facteurs de corrections rendant plus fiable la quantification :

- Correction de l'atténuation grâce à l'acquisition TDM associée,
- Correction du diffusé de l'effet Compton,
- Atténuation de l'effet de volume partiel par le facteur de récupération,
- Facteur de calibration entre une activité connue injectée dans un fantôme et le nombre de coups comptabilisés dans le VOI.

Par l'application du facteur de corrélation à l'activité intégrée dans le temps, on obtient les doses absorbées estimées (DAE) par MBq d'Yttrium 90 injecté, dans chaque organe cible et lésions, présentées sur la figure suivante.

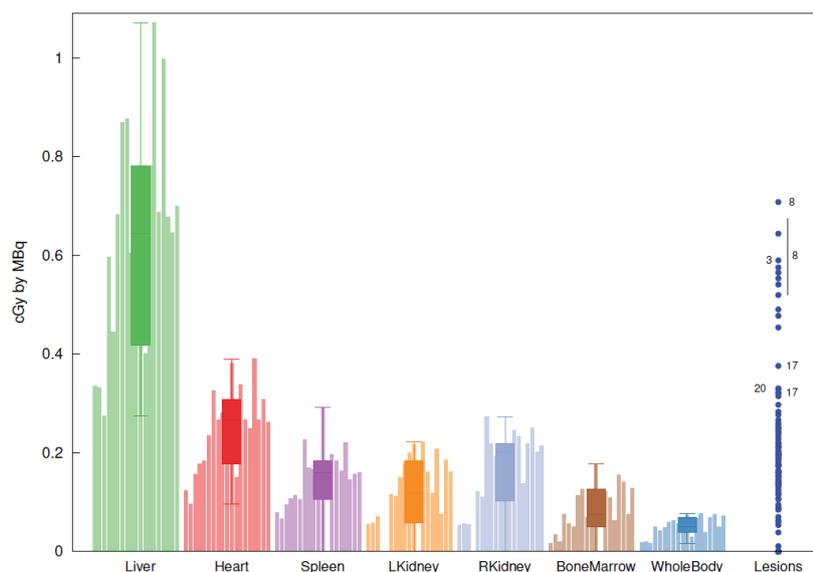


Figure 19: Doses absorbées estimées (DAE) par MBq d'Yttrium 90 (en cGy/MBq) dans les différents organes sains et les lésions, pour tous les patients.

Les DAE dans le foie, avec l'activité thérapeutique prévue d'Yttrium 90 pour chaque patient traité sont présentées dans le Tableau 12.

	DAE foie	DAE MO	DAE cœur	DAE 2 reins
moy	5,46	0,91	2,31	1,53
mediane	4,09	0,94	2,43	1,55
min	1,49	0,17	0,46	0,25
max	11,22	1,81	3,87	2,62

Tableau 12 : Dose Absorbée Estimée par les organes sains.

Le tableau suivant fait la comparaison des résultats de la dosimétrie 3D avec simulation par Monte-Carlo avec la toxicité observée. Les valeurs de DAE sont en Gray.

pt	DAE foie	Toxicité hépatique	DAE MO	DAE cœur	Toxicité hémato	DAE 2 reins	Toxicité rénale
2	1,49	0	0,17	0,46	2	0,25	0
3	3,39	0	0,27	1,91	5	0,76	1
8	8,78	0	1,47	3,87	8	2,27	1
10	2,51	0	0,33	1,18	2	0,76	0
11	4,79	0	1,38	3,43	3	2,12	0
14	2,97	2	0,54	1,28	8	0,98	0
15	11,22	0	1,33	2,95	9	2,48	0
20	8,52	0	1,81	3,38	6	2,62	0
moy	5,46		0,91	2,31		1,53	

Dose absorbée maximale tolérée :

Foie : 20Gy

MO : 2 Gy

Reins : 20 Gy

Tableau 13 : Comparaison des DAE et des toxicités observées.

Par convention, on utilise les doses limites maximales tolérées par les organes en radiothérapie externe (RTE). On applique donc la dose limite de 20 Gy au foie, 2 Gy à la moelle et 20 Gy aux reins (Dose Maximale Tolérée, DMT). Les valeurs obtenues sont très en-dessous de ces limites pour le foie et les reins, en corrélation avec la faible toxicité observée sur ces organes. En revanche, les valeurs obtenues pour la moelle osseuse est beaucoup plus proche de la DMT, pouvant expliquer en partie l'hématotoxicité observée. 5 patients auraient reçu plus de 1,8 Gy, ce qui est proche du MTD de 2 Gy dans la moelle osseuse. A cela on peut ajouter la dose absorbée au sang partiellement représentée par la dose absorbée « au cœur » ce qui correspond au pool sanguin.

Pour ce qui est des DAE dans 95 lésions sélectionnées (taille supérieure à 1 cm), les DAE étaient entre 0.01 et 0.82 cGy par MBq d'Yttrium 90 (mediane : 0.25 cGy/MBq). Ces valeurs faibles peuvent expliquer en partie les bénéfices très modestes obtenus avec quelques stabilisations ne durant pas plus de 21.4 et 11.4 semaines respectivement observées chez les patientes 3 et 8 qui sont les patientes dont les lésions fixaient le plus le radiotraceur. Les DAE

moyennes chez ces deux patientes étaient de 8.5 Gy pour la patiente 3, et 11.5 Gy pour la patiente 8 aux activités administrées (1110 MBq pour chacune). Les lésions des autres patients avaient reçu beaucoup moins que 10 Gy. Cette dose peut même être plus faible que prévu, car il y avait des différences significatives dans les paramètres pharmacocinétiques entre ^{111}In -OTSA101 et ^{90}Y -OTSA101, ce qui peut avoir entraîné une diminution de l'exposition au ^{90}Y -OTSA101 thérapeutique. Ceci peut être lié à la radiolyse ^{90}Y -OTSA101.

Chapitre 3 : Perspectives d'optimisation du protocole

Face aux résultats assez décevants en termes d'efficacité thérapeutique de notre étude de phase I, nous allons étudier les voies d'amélioration que nous pourrions apporter pour l'optimiser et que nous pourrions appliquer lors du développement et la mise en place d'autres études de RIV.

1. Choix du type de tumeurs

La RIV réalisant une irradiation tumorale à bas débit, on observe des réponses tumorales pouvant être parfois objectivés plusieurs mois après traitement. L'exemple le plus connu est l'irathérapie pour les métastases pulmonaires de patients jeunes dont l'efficacité peut être observée sur la diminution des marqueurs notamment sur l'année qui suit et sans aucun nouveau traitement ³⁶. Cette cinétique lente de développement tumoral des métastases de cancers thyroïdiens bien différenciés explique l'espacement des irathérapies (tous les 6 à 12 mois). Les tumeurs présentant cette vitesse de développement sont donc à privilégier pour la RIV plutôt que des grosses tumeurs avec des temps de doublement courts comme les patients inclus dans notre étude.

2. Amélioration du vecteur

Pour le mAb idéal, un ciblage tumoral sélectif est attendu, avec une capture spécifique limitée par l'antigène cible dans les tissus normaux. La biodistribution d'¹¹¹In-OTSA-101 était celle habituellement observées en cas d'utilisation d'anticorps radiomarqué avec notamment une fixation hépatique importante, comme décrit au chapitre I ³.

La diffusion des anticorps injectés se fait via les pores inter-cellulaires, ce d'autant si ces espaces sont plus larges comme c'est le cas dans le foie et la rate. Ces organes sont de plus richement vascularisés. Il en résulte une importante fixation hépatique observée dans les études de radioimmunothérapies. Cette porosité endothéliale est aussi habituellement observée dans les néo-vaisseaux des tumeurs et métastases, mais est absente dans la barrière hémato-encéphalique. La diffusion de l'anticorps radiomarqué des vaisseaux dans les tissus est la première phase précoce de la courbe de captation responsable de la **fixation non spécifique**.

Enfin, la fixation au niveau tumorale se fera par la reconnaissance des antigènes cibles de surface par les sites variables (fragment Fab) des anticorps réalisant la **fixation spécifique**. En revanche, la composante invariable (fragment Fc) a une fixation non spécifique sur l'ensemble des cellules immunitaires (macrophages, granulocytes, lymphocytes T et B, dont NK) pour engendrer la réponse immunitaire. Le fragment Fc des IgG se fixe aux récepteurs de Fc présents sur les hépatocytes expliquant à nouveau la fixation hépatique des anticorps.

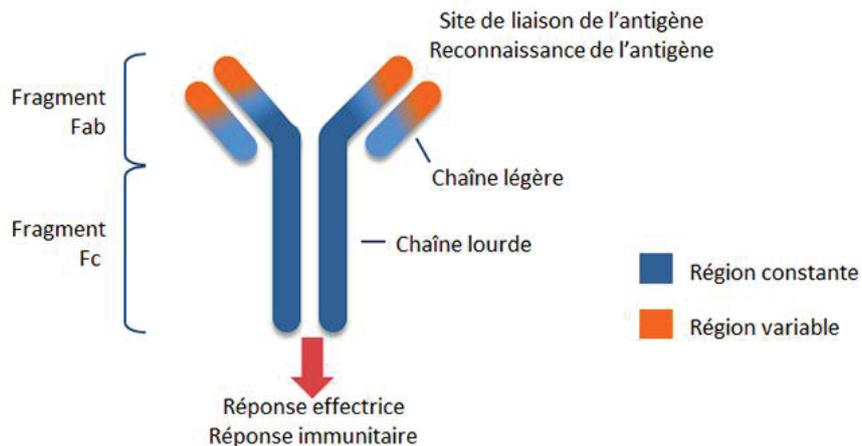


Figure 20 : Schéma d'un anticorps.

La fixation au niveau des cibles est influencée par l'affinité des anticorps pour leur cible, et correspond à la **fixation spécifique**. Les anticorps sont l'objet de beaucoup d'intérêt de par leur spécificité de reconnaissance de protéines exprimées à la surface de cellules tumorales. Cependant, sélectionner un anticorps uniquement sur sa plus grande affinité peut ne pas s'avérer bénéfique. Il existe un phénomène connu depuis la fin des années 80 appelé « la barrière des sites de liaison » («binding site barrier»). Plus l'affinité est importante plus cette barrière l'est, limitant ainsi la diffusion et la captation de l'anticorps et entraînant une répartition hétérogène de l'anticorps au sein des tumeurs¹⁰⁹. Ceci a été démontré par l'équipe de Rudnick en utilisant des anticorps anti-HER2¹¹⁰. L'accumulation intra-tumorale à 24 et 120 heures était inversement proportionnelle à l'affinité de l'anticorps pour le même épitope d'HER2, tout comme la distance moyenne de pénétration du tissu tumoral depuis les vaisseaux par le mAB. En effet, ils ont démontré que cette importante affinité conférait une plus grande fixation, puis internalisation et dégradation par les cellules tumorales situées autour des vaisseaux empêchant la diffusion de l'anticorps dans les tumeurs et

créant l'hétérogénéité. Pour surpasser ce phénomène, on peut soit saturer les récepteurs en administrant beaucoup d'anticorps, soit en préférant un anticorps de moins grande affinité.

Cette fixation tumorale vs fixation physiologique peut ainsi être modifiée avec le nombre d'anticorps froids injectés comme l'illustre le travail de Jauw¹¹¹. Cette équipe a injecté 37 MBq d'un anti-CD44 (1 mg) radiomarké au Zirconium 89 2 heures après l'administration de 0 à 675 mg d'anti-CD44 froid. Les acquisitions TEP étaient répétées à 1, 24 et 96 h. le critère de positivité en TEP était au moins une lésion présentant une fixation plus importante que le bruit de fond à 96h. Des VOI étaient tracées sur les organes sains et les lésions. Plus la masse d'anticorps administrée augmentait plus la fixation du bruit de fond et donc des organes sains diminuait par saturation des CD44 physiologiquement exprimés notamment au niveau hépatique et splénique. Le signal sur bruit au niveau tumoral en était alors augmenté. Cela peut avoir un intérêt diagnostique mais aussi en théranostique. Il est ainsi possible d'administrer des anticorps froids dans un premier temps pour saturer les sites de fixation non spécifique puis les anticorps radiomarkés. C'est ce protocole qui était réalisé pour le Zevalin®.

En utilisant des anticorps bispécifiques (bsAb) capables de reconnaître une cible différente par bras du F(ab), il a été réalisé une RIT en deux temps (pre-targeting RIT) développée par l'équipe du Pr. Chatal à Nantes¹¹² :

Dans la première étape, le bsAb est injecté. Une fois que le bsAb s'est accumulé dans la tumeur en raison de la liaison spécifique à l'antigène associé à la tumeur et éliminé du sang, le peptide radiomarké portant l'haptène est administré. Cette petite molécule sera piégée dans la tumeur en se liant au bsAb ou éliminée rapidement du corps par les reins.

Les F(ab) ont une taille de 50 kDa et les F(ab)₂ de 110 kDa. Ces protéines ont une taille d'environ 15 nm. Ils ont été utilisés dans le protocole de pré-ciblage anti-ACE. Des résultats intéressants ont été obtenus notamment lors d'un essai conduit par l'équipe de Nantes en utilisant un anticorps bi-spécifique anti-ACE pouvant être radiomarké à l'Indium 111 avec une augmentation du rapport signal/bruit puis en thérapie en le radiomarkant avec de l'Iode 131 pour le traitement des carcinomes médullaires de la thyroïde métastatiques^{113,114}. Cette méthode reste cependant complexe notamment pour déterminer le délai idéal entre les deux injections.

Afin de diminuer la taille des vecteurs, ont été préférés ces dernières années des peptides ciblant des récepteurs présents à la surface des cellules tumorales, comme pour la PRRT et la RLT décrites dans le premier chapitre.

3. Amélioration de la chélation

La chélation entre l'isotope et le vecteur se fait par un chélateur. Il en existe différentes sortes (DTPA, DOTAGA, ...) choisis notamment en fonction de la biochimie et de la configuration du vecteur et de l'isotope. Le choix se fait aussi sur l'efficacité et la stabilité de la chélation. Le chélateur peut influencer l'affinité du vecteur avec le récepteur tumoral comme on le verra pour les analogues de la somatostatine radiomarqués¹¹⁵.

En revanche la stabilité de la chélation est fondamentale dans le temps et après administration *in vivo*. Il peut se produire une radiolyse induite par le radioisotope présent en grande quantité. Après radiomarquage à l'Yttrium 90 de l'anticorps OTSA-101, la liaison était évaluée comme stable 60 minutes *in vitro*, imposant une administration rapide après synthèse et contrôle qualité. Il n'est pas exclu qu'une radiolyse puisse s'être produite *in vivo* pouvant expliquer en partie la faible efficacité tumorale et l'hématotoxicité, l'Yttrium 90 ayant une affinité naturelle pour la moelle osseuse.

4. Choix du radioisotope

Ces dernières années, les protocoles de RIV ont privilégié les radiomarquages au Lutetium 177. Celui-ci a certes un trajet moyen plus modeste dans les tissus que l'Yttrium 90 (0.7 mm vs 3.9 mm), limitant l'effet de *crossed-fire* dans les tissus notamment dans les volumineuses lésions. En revanche, il s'est avéré être moins toxique notamment en PRRT comme nous le verrons plus loin. S'ajoute à cela le bénéfice de l'émission Gamma permettant un contrôle de biodistribution, de fixation tumorale et d'études dosimétriques en cours de traitement. Dans une étape ultérieure du développement de notre radiopharmaceutique, nous aurions privilégié son utilisation espérant ainsi limiter l'hématotoxicité.

Une simulation Monte-Carlo réalisée sur un patient pour évaluer la dose absorbée par les lésions en fonction du radioisotope a été réalisée. Ainsi à la même dose absorbée de 1 Gy au foie. Comme le montre le graphe ci-dessous, la dose aux lésions serait assez similaire que ce soit avec l'Yttrium 90 ou le Lutetium 177.

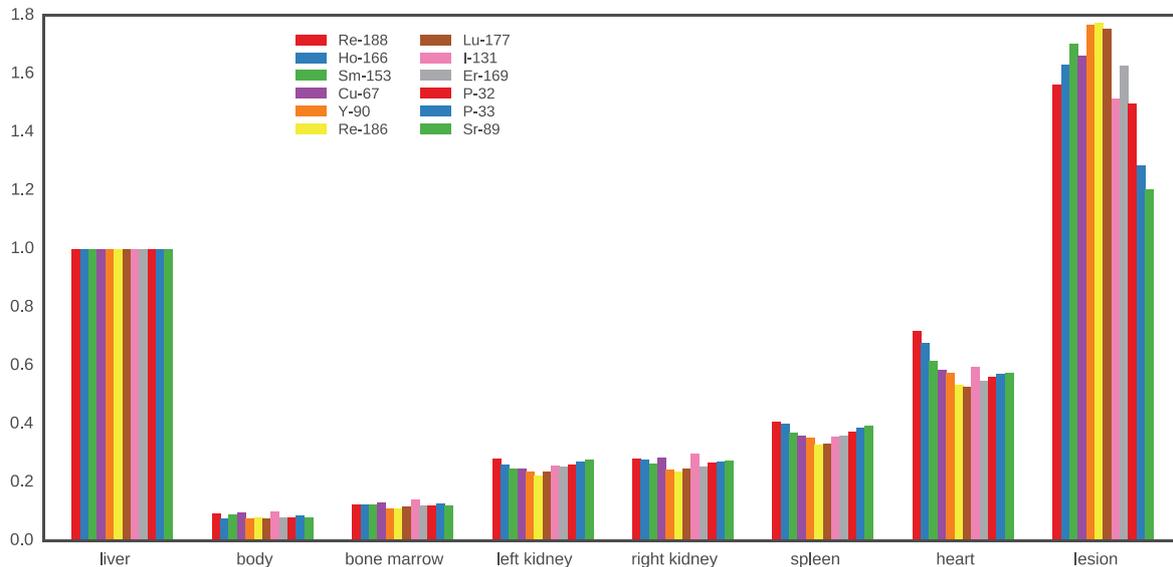


Figure 21: Simulation Monte-Carlo des différentes doses aux lésions pour un patient avec les différents isotopes thérapeutiques, à isodose 1 Gy absorbée au foie.

5. Choix de la méthodologie

Dans notre étude, nous avons choisi d'avoir une évaluation de l'expression cible à l'aide de l'imagerie FZD10 en utilisant ^{111}In -OTSA-101. Sur le schéma de la théranostique, on peut utiliser des couples de radionucléides assurant l'imagerie et la thérapie. L'idéal est d'utiliser des isotopes à période physique proche pour les études de dosimétrie. C'est ce que nous avons fait dans notre étude en choisissant un RPD radiomarqué à l'Indium 111 de période physique (T_{phys}) 2.8 jours, et un RPT radiomarqué à l'Yttrium 90 de T_{phys} 2.7 jours. Notre étude visait à évaluer la biodistribution in vivo ^{111}In -OTSA-101 et la liaison des tumeurs plutôt que d'évaluer la dose maximale tolérée. Comme il s'agissait de notre objectif principal, nous n'avons pas organisé notre étude comme une véritable étude de 3+3 doses croissantes. Une fois que la biodistribution et l'absorption des tumeurs auraient été considérées comme compatibles avec le traitement, les patients seraient randomisés pour recevoir différentes doses de ^{90}Y -OTSA-101, afin de leur donner plus de chance de recevoir une dose efficace.

Dans les études d'augmentation de la dose standard, comme la plupart des réponses se situent entre 80 % et 120 % de la dose maximale tolérée (DMT), les premières cohortes de patients sont souvent traitées avec une faible dose sous-thérapeutique et seuls quelques patients reçoivent effectivement des doses à la dose thérapeutique recommandée ou près de celle-ci. Les patients préféreraient bénéficier d'une étude randomisée, donnant plus de chance aux patients de recevoir la dose efficace.

Dans le contexte d'amélioration et d'optimisation de notre protocole, il faudrait appliquer une méthodologie basée sur la dosimétrie 3D avec simulation Monte-Carlo pour définir l'activité à administrer plutôt que de faire une étude en dose escalade classique.

Conclusion

La mise en place d'une étude de phase I de RIV appliquée aux synovialosarcomes a été réalisable. Elle aura monopolisé les connaissances de professionnels aux compétences complémentaires. Elle a permis de mettre en place une unité de RIV au Centre Léon Bérard réunissant les médecins médicaux, les PCR, les médecins nucléaires, les infirmiers, les manipulateurs en radiologie, les coordonnateurs d'études, l'équipe de phase I, une équipe de recherche travaillant sur la dosimétrie. Elle a de plus été l'occasion d'une collaboration entre le centre et l'équipe Japonaise d'OTS.

Les résultats de notre étude ont montré cependant des bénéfices cliniques modestes pour les patients. Des améliorations sont possibles en s'appuyant sur notre expérience acquise et sur les études rapportant des bénéfices réels et objectifs qui expliquent l'essor actuel de la RIV. La démarche théranostique que nous avons appliquée était basée sur celle de ces études et sera celle de protocoles de RIV à venir. Elle a pour but d'optimiser au mieux la RIV en augmentant le bénéfice clinique tout en limitant la toxicité (augmenter l'index thérapeutique) pour chaque patient. Cette personnalisation des traitements est rendue nécessaire par l'expression hétérogène observée intra- et inter-patient des cibles de la RIV par les cellules tumorales induite par la plasticité cellulaire.

Le développement de cette radiothérapie systémique, complexifié par les législations pharmaceutiques et de radioprotection, doit suivre de simples règles pour :

1. Choisir des cancers dont les lésions ont un temps de doublement long pour laisser le temps d'agir à cette radiothérapie dont les effets peuvent se voir plusieurs mois après ;
2. Choisir un isotope permettant des traitements ambulatoires avec de simples mesures de radioprotection ;
3. Choisir un vecteur :
 - a. Spécifique de la cible cellulaire concernée,
 - b. de taille modérée assurant une bonne pénétrabilité tumorale et une élimination des tissus sains ;

4. D'assurer une grande stabilité dans le temps de la lésion entre le vecteur et l'isotope après injection ;
5. De développer un traceur compagnon le plus similaire possible au radiopharmaceutique thérapeutique (RPT) pour permettre les études de dosimétrie et de biodistribution ;
6. De privilégier les études dosimétriques 3D avec des outils conformes et validés par des groupes de travail indépendant des industriels ;
7. De se baser sur ces études pour optimiser le RPT ;
8. De confronter les données de la dosimétrie à la toxicité et à la réponse tumorale pour encore optimiser les RPT.

Nous n'avons pas évoqué le rôle que prendra certainement la radiobiologie pour mieux comprendre les mécanismes d'action et de résistances des cellules tumorales à la RIV. Les travaux à venir viendront certainement encore enrichir ce domaine et permettre de toujours optimiser les traitements. Des perspectives d'association de RIT et d'immunothérapie seront probablement une voie d'avenir intéressante ^{116,117}.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rizzieri D. Zevalin[®] (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:5-17.
2. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-135.
3. Glassman PM, Abuqayyas L, Balthasar JP. Assessments of antibody biodistribution. *J Clin Pharmacol*. 2015;55 Suppl 3:S29-38.
4. Strigari L, Konijnenberg M, Chiesa C, et al. The evidence base for the use of internal dosimetry in the clinical practice of molecular radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(10):1976-1988.
5. Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. *Theranostics*. 2012;2(5):437-447.
6. Giammarile F, Muylle K, Delgado Bolton R, Kunikowska J, Haberkorn U, Oyen W. Correction to: Dosimetry in clinical radionuclide therapy: the devil is in the detail. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(4):676.
7. Chiesa C, Sjogreen Gleisner K, Flux G, et al. The conflict between treatment optimization and registration of radiopharmaceuticals with fixed activity posology in oncological nuclear medicine therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(11):1783-1786.
8. Flux GD, Verburg FA, Chiesa C, et al. Comparison of Empiric Versus Dosimetry-Guided Radioiodine Therapy: The Devil Is in the Details. *J Nucl Med*. 2017;58(5):862.
9. Flux GD, Sjogreen Gleisner K, Chiesa C, et al. From fixed activities to personalized treatments in radionuclide therapy: lost in translation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):152-154.
10. Taïeb D, Foletti JM, Bardiès M, Rocchi P, Hicks RJ, Haberkorn U. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy and Salivary Gland Toxicity: Why Does It Matter? *J Nucl Med*. 2018;59(5):747-748.
11. Sjögreen Gleisner K, Spezi E, Solny P, et al. Variations in the practice of molecular radiotherapy and implementation of dosimetry: results from a European survey. *EJNMMI Phys*. 2017;4(1):28.
12. Zerdoud S, Giraudet AL, Leboulleux S, et al. Radioactive iodine therapy, molecular imaging and serum biomarkers for differentiated thyroid cancer: 2017 guidelines of the French Societies of Nuclear Medicine, Endocrinology, Pathology, Biology, Endocrine Surgery and Head and Neck Surgery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(3):162-175.
13. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
14. Cooper D, Doherty G, Haugen B, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214.
15. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, et al. The effect of posttherapy ¹³¹I SPECT/CT on risk classification and management of patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1361-1367.
16. Schlumberger MJ, Pacini F. The low utility of pretherapy scans in thyroid cancer patients. *Thyroid*. 2009;19(8):815-816.
17. Aide N, Heutte N, Rame JP, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation (¹³¹I) scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2075-2084.
18. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, et al. Postablation (¹³¹I) scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):961-969.

19. Avram AM, Fig LM, Frey KA, Gross MD, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1163-1171.
20. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I scans with SPECT/CT contribute to thyroid cancer risk stratification and 131-I therapy planning. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1895-1902.
21. Chen MK, Yasrebi M, Samii J, Staib LH, Doddamane I, Cheng DW. The utility of I-123 pretherapy scan in I-131 radioiodine therapy for thyroid cancer. *Thyroid.* 2012;22(3):304-309.
22. Oh JR, Ahn BC. False-positive uptake on radioiodine whole-body scintigraphy: physiologic and pathologic variants unrelated to thyroid cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;2(3):362-385.
23. Glazer DI, Brown RK, Wong KK, Savas H, Gross MD, Avram AM. SPECT/CT evaluation of unusual physiologic radioiodine biodistributions: pearls and pitfalls in image interpretation. *Radiographics.* 2013;33(2):397-418.
24. Lassmann M, Luster M, Hänscheid H, Reiners C. Impact of 131I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med.* 2004;45(4):619-625.
25. Leger FA, Izembart M, Dagousset F, et al. Decreased uptake of therapeutic doses of iodine-131 after 185-MBq iodine-131 diagnostic imaging for thyroid remnants in differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med.* 1998;25(3):242-246.
26. McDougall IR, Iagaru A. Thyroid stunning: fact or fiction? *Semin Nucl Med.* 2011;41(2):105-112.
27. Rani D, Kaisar S, Awasare S, Kamaldeep, Abhyankar A, Basu S. Examining recombinant human TSH primed ¹³¹I therapy protocol in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: comparison with the traditional thyroid hormone withdrawal protocol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(9):1767-1780.
28. Luster M, Clarke S, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1941-1959.
29. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med.* 1983;309(16):937-941.
30. Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med.* 1992;33(6):1132-1136.
31. Maxon HR. Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med.* 1999;43(4):313-323.
32. Chiesa C, Castellani MR, Vellani C, et al. Individualized dosimetry in the management of metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53(5):546-561.
33. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184-199.
34. BENUA RS, CICALI NR, SONENBERG M, RAWSON RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1962;87:171-182.
35. Lassmann M, Hänscheid H, Chiesa C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(7):1405-1412.
36. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892-2899.
37. Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 1998;39(9):1531-1536.
38. Molenaar RJ, Sidana S, Radivoyevitch T, et al. Risk of Hematologic Malignancies After Radioiodine Treatment of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;JCO2017750232.

39. Hindié E, Récher C, Zerdoud S, Leenhardt L, Avram AM. Risk of Hematologic Malignancies After Radioactive Iodine Treatment of Thyroid Cancer: An Unjustified Warning. *J Clin Oncol*. 2018;JCO2018781096.
40. Kulkarni K, Van Nostrand D, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006;16(10):1019-1023.
41. Remy H, Borget I, Leboulleux S, et al. ¹³¹I effective half-life and dosimetry in thyroid cancer patients. *J Nucl Med*. 2008;49(9):1445-1450.
42. Deandreis D, Rubino C, Tala H, et al. Comparison of Empiric Versus Whole-Body/-Blood Clearance Dosimetry-Based Approach to Radioactive Iodine Treatment in Patients with Metastases from Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(5):717-722.
43. Willegaignon J, Pelissoni RA, Lima BC, Sapienza MT, Coura-Filho GB, Buchpiguel CA. Prediction of iodine-131 biokinetics and radiation doses from therapy on the basis of tracer studies: an important question for therapy planning in nuclear medicine. *Nucl Med Commun*. 2016;37(5):473-479.
44. Freudenberg LS, Jentzen W, Stahl A, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme SJ. Clinical applications of ¹²⁴I-PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38 Suppl 1:S48-56.
45. Ruhlmann M, Jentzen W, Ruhlmann V, et al. High Level of Agreement Between Pretherapeutic ¹²⁴I PET and Intratherapeutic ¹³¹I Imaging in Detecting Iodine-Positive Thyroid Cancer Metastases. *J Nucl Med*. 2016;57(9):1339-1342.
46. de Pont C, Halders S, Bucerius J, Mottaghy F, Brans B. ¹²⁴I PET/CT in the pretherapeutic staging of differentiated thyroid carcinoma: comparison with posttherapy ¹³¹I SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):693-700.
47. Capocchetti F, Criscuoli B, Rossi G, Ferretti F, Manni C, Brianzoni E. The effectiveness of ¹²⁴I PET/CT in patients with differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;53(5):536-545.
48. Freudenberg LS, Jentzen W, Müller SP, Bockisch A. Disseminated iodine-avid lung metastases in differentiated thyroid cancer: a challenge to ¹²⁴I PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(3):502-508.
49. Phan HT, Jager PL, Paans AM, et al. The diagnostic value of ¹²⁴I-PET in patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(5):958-965.
50. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(7):623-632.
51. Wierts R, Brans B, Havekes B, et al. Dose-Response Relationship in Differentiated Thyroid Cancer Patients Undergoing Radioiodine Treatment Assessed by Means of ¹²⁴I PET/CT. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1027-1032.
52. Jentzen W, Verschure F, van Zon A, et al. ¹²⁴I PET Assessment of Response of Bone Metastases to Initial Radioiodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(10):1499-1504.
53. Jentzen W, Hoppenbrouwers J, van Leeuwen P, et al. Assessment of lesion response in the initial radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer using ¹²⁴I PET imaging. *J Nucl Med*. 2014;55(11):1759-1765.
54. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2416-2423.
55. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-2130.
56. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52(12):1864-1870.

57. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2013;54(3):364-372.
58. Öksüz M, Winter L, Pfannenbergl C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90)Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(3):289-300.
59. Ilan E, Sandström M, Wassberg C, et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *J Nucl Med.* 2015;56(2):177-182.
60. Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, et al. Prospective observational study of. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(6):970-988.
61. Woliner-van der Weg W, Schoffelen R, Hobbs RF, et al. Tumor and red bone marrow dosimetry: comparison of methods for prospective treatment planning in pretargeted radioimmunotherapy. *EJNMMI Phys.* 2015;2(1):5.
62. Del Prete M, Buteau FA, Beauregard JM. Personalized. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1490-1500.
63. Wright GL, Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* 1995;1(1):18-28.
64. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun.* 2016;37(11):1169-1179.
65. Tagawa ST, Beltran H, Vallabhajosula S, et al. Anti-prostate-specific membrane antigen-based radioimmunotherapy for prostate cancer. *Cancer.* 2010;116(4 Suppl):1075-1083.
66. Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(18):5182-5191.
67. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget.* 2016;7(11):12477-12488.
68. Rahbar K, Schmidt M, Heinzl A, et al. Response and Tolerability of a Single Dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *J Nucl Med.* 2016;57(9):1334-1338.
69. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *J Nucl Med.* 2016;57(Suppl 3):97S-104S.
70. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [*Lancet Oncol.* 2018;19(6):825-833.
71. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016;57(8):1170-1176.
72. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58(1):85-90.
73. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(3):496-508.
74. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions. *Mol Imaging.* 2018;17:1536012118776068.
75. Fendler WP, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, et al. [¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy, dosimetry and follow-up in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer]. *Nuklearmedizin.* 2016;55(3):123-128.
76. Ahmadzadehfar H, Essler M. Predictive Factors of Response and Overall Survival in Patients with Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer Undergoing. *J Nucl Med.* 2018;59(7):1033-1034.

77. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44(9):1448-1454.
78. Deep G, Panigrahi GK. Hypoxia-Induced Signaling Promotes Prostate Cancer Progression: Exosomes Role as Messenger of Hypoxic Response in Tumor Microenvironment. *Crit Rev Oncog*. 2015;20(5-6):419-434.
79. Ahmadzadehfar H, Gaertner F, Lossin PS, Schwarz B, Essler M. BRCA2 Mutation as a Possible Cause of Poor Response to 177Lu-PSMA Therapy. *Clin Nucl Med*. 2018;43(8):609-610.
80. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with. *J Nucl Med*. 2018;59(5):795-802.
81. Wang Z, Tian R, Niu G, et al. Single Low-Dose Injection of Evans Blue Modified PSMA-617 Radioligand Therapy Eliminates Prostate-Specific Membrane Antigen Positive Tumors. *Bioconjug Chem*. 2018.
82. Zang J, Fan X, Wang H, et al. First-in-human study of. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018.
83. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, et al. Predictors of Response to Radioligand Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-PSMA-617. *J Nucl Med*. 2017;58(2):312-319.
84. Wright GL, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 1996;48(2):326-334.
85. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91(3):528-539.
86. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med*. 2017;58(1):81-84.
87. Watt F, Martorana A, Brookes DE, et al. A tissue-specific enhancer of the prostate-specific membrane antigen gene, FOLH1. *Genomics*. 2001;73(3):243-254.
88. Bakht MK, Oh SW, Youn H, Cheon GJ, Kwak C, Kang KW. Influence of Androgen Deprivation Therapy on the Uptake of PSMA-Targeted Agents: Emerging Opportunities and Challenges. *Nucl Med Mol Imaging*. 2017;51(3):202-211.
89. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M. Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *Radiographics*. 2018;38(1):200-217.
90. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1006-1013.
91. Lenze U, Pohlig F, Mühlhofer H, et al. Do human tumor-associated viruses play a role in the development of synovial sarcoma? *Clin Sarcoma Res*. 2015;5:11.
92. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma: a retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer*. 2004;101(3):627-634.
93. Rhomberg W. The radiation response of sarcomas by histologic subtypes: a review with special emphasis given to results achieved with razoxane. *Sarcoma*. 2006;2006(1):87367.
94. Do K, Doroshow JH, Kummer S. Antiangiogenic approaches for the treatment of advanced synovial sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2012;24(4):425-430.
95. Cranmer LD, Loggers ET, Pollack SM. Pazopanib in the management of advanced soft tissue sarcomas. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:941-955.
96. Mir O, Brodowicz T, Italiano A, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016.
97. Nagayama S, Katagiri T, Tsunoda T, et al. Genome-wide analysis of gene expression in synovial sarcomas using a cDNA microarray. *Cancer Res*. 2002;62(20):5859-5866.
98. Koury J, Zhong L, Hao J. Targeting Signaling Pathways in Cancer Stem Cells for Cancer Treatment. *Stem Cells Int*. 2017;2017:2925869.

99. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17(1):9-26.
100. Nagayama S, Fukukawa C, Katagiri T, et al. Therapeutic potential of antibodies against FZD 10, a cell-surface protein, for synovial sarcomas. *Oncogene*. 2005;24(41):6201-6212.
101. Fukukawa C, Hanaoka H, Nagayama S, et al. Radioimmunotherapy of human synovial sarcoma using a monoclonal antibody against FZD10. *Cancer Sci*. 2008;99(2):432-440.
102. Hanaoka H, Katagiri T, Fukukawa C, et al. Radioimmunotherapy of solid tumors targeting a cell-surface protein, FZD10: therapeutic efficacy largely depends on radiosensitivity. *Ann Nucl Med*. 2009;23(5):479-485.
103. Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2754-2762.
104. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(5):800-816.
105. Bodet-Milin C, Ferrer L, Pallardy A, et al. Radioimmunotherapy of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Front Oncol*. 2013;3:177.
106. Sarrut D. Deformable registration for image-guided radiation therapy. *Z Med Phys*. 2006;16(4):285-297.
107. Sarrut D, Bardiès M, Bousson N, et al. A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications. *Med Phys*. 2014;41(6):064301.
108. Sarrut D, Badel JN, Halty A, et al. 3D absorbed dose distribution estimated by Monte Carlo simulation in radionuclide therapy with a monoclonal antibody targeting synovial sarcoma. *EJNMMI Phys*. 2017;4(1):6.
109. Juweid M, Neumann R, Paik C, et al. Micropharmacology of monoclonal antibodies in solid tumors: direct experimental evidence for a binding site barrier. *Cancer Res*. 1992;52(19):5144-5153.
110. Rudnick SI, Lou J, Shaller CC, et al. Influence of affinity and antigen internalization on the uptake and penetration of Anti-HER2 antibodies in solid tumors. *Cancer Res*. 2011;71(6):2250-2259.
111. Jauw YWS, Huisman MC, Nayak TK, et al. Assessment of target-mediated uptake with immuno-PET: analysis of a phase I clinical trial with an anti-CD44 antibody. *EJNMMI Res*. 2018;8(1):6.
112. van de Watering FC, Rijpkema M, Robillard M, Oyen WJ, Boerman OC. Pretargeted imaging and radioimmunotherapy of cancer using antibodies and bioorthogonal chemistry. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:44.
113. Kraeber-Bodéré F, Bardet S, Hoefnagel CA, et al. Radioimmunotherapy in medullary thyroid cancer using bispecific antibody and iodine 131-labeled bivalent hapten: preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10 Suppl):3190s-3198s.
114. Salaun PY, Champion L, Bournaud C, et al. Phase II trial of anticarcinoembryonic antigen pretargeted radioimmunotherapy in progressive metastatic medullary thyroid carcinoma: biomarker response and survival improvement. *J Nucl Med*. 2012;53(8):1185-1192.
115. Reubi JC, Schär JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(3):273-282.
116. Derer A, Deloch L, Rubner Y, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. Radio-Immunotherapy-Induced Immunogenic Cancer Cells as Basis for Induction of Systemic Anti-Tumor Immune Responses - Pre-Clinical Evidence and Ongoing Clinical Applications. *Front Immunol*. 2015;6:505.
117. Derer A, Frey B, Fietkau R, Gaipl US. Immune-modulating properties of ionizing radiation: rationale for the treatment of cancer by combination radiotherapy and immune checkpoint inhibitors. *Cancer Immunol Immunother*. 2016;65(7):779-786.

ANNEXES

1. Article I : résultats cliniques :

Giraudet AL, Cassier PA, Iwao-Fukukawa C, Garin G, Badel JN, Kryza D, Chabaud S, Gilles-Afchain L, Clapisson G, Desuzinges C, Sarrut D, Halty A, Italiano A, Mori M, Tsunoda T, Katagiri T, Nakamura Y, Alberti L, Cropet C, Baconnier S, Berge-Montamat S, Pérol D, Blay JY. A first-in-human study investigating biodistribution, safety and recommended dose of a new radiolabeled MAb targeting FZD10 in metastatic synovial sarcoma patients. *BMC Cancer*. 2018 Jun 8;18(1):646.

doi: 10.1186/s12885-018-4544-x. PubMed PMID: 29884132; PubMed Central PMCID: PMC5994021.

2. Article II : résultats de l'étude dosimétrique 3D.

Sarrut D, Badel JN, Halty A, Garin G, Perol D, Cassier P, Blay JY, Kryza D, Giraudet AL.

3D absorbed dose distribution estimated by Monte Carlo simulation in radionuclide therapy with a monoclonal antibody targeting synovial sarcoma.

EJNMMI Phys. 2017 Dec;4(1):6. doi: 10.1186/s40658-016-0172-1. Epub 2017 Jan 18.

PubMed PMID: 28101733; PubMed Central PMCID: PMC5241566.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



A first-in-human study investigating biodistribution, safety and recommended dose of a new radiolabeled MAb targeting *FZD10* in metastatic synovial sarcoma patients

Anne-Laure Giraudet^{1*}, Philippe Alexandre Cassier^{2†}, Chicaco Iwao-Fukukawa³, Gwenaëlle Garin⁴, Jean-Noël Badel¹, David Kryza⁵, Sylvie Chabaud⁴, Laurence Gilles-Afchain⁶, Gilles Clapissou⁷, Claude Desuzinges¹, David Sarrut⁸, Adrien Halty⁸, Antoine Italiano⁹, Masaharu Mori¹⁰, Takuya Tsunoda¹¹, Toyomasa Katagiri¹¹, Yusuke Nakamura^{11,12}, Laurent Alberti¹³, Claire Cropet⁴, Simon Baconnier², Sandrine Berge-Montamat², David Pérol⁴ and Jean-Yves Blay²

Abstract

Background: Synovial Sarcomas (SS) are rare tumors occurring predominantly in adolescent and young adults with a dismal prognosis in advanced phases. We report a first-in-human phase I of monoclonal antibody (OTSA-101) targeting *FZD10*, overexpressed in most SS but not present in normal tissues, labelled with radioisotopes and used as a molecular vehicle to specifically deliver radiation to *FZD10* expressing SS lesions.

Methods: Patients with progressive advanced SS were included. In the first step of this trial, OTSA-101 in vivo bio-distribution and lesions uptake were evaluated by repeated whole body planar and SPECT-CT scintigraphies from H1 till H144 after IV injection of 187 MBq of ¹¹¹In-OTSA-101. A 2D dosimetry study also evaluated the liver absorbed dose when using ⁹⁰Y-OTSA-101. In the second step, those patients with significant tumor uptake were randomized between 370 MBq (Arm A) and 1110 MBq (Arm B) of ⁹⁰Y-OTSA-101 for radionuclide therapy.

Results: From January 2012 to June 2015, 20 pts. (median age 43 years [21–67]) with advanced SS were enrolled. Even though ¹¹¹In-OTSA-101 liver uptake appeared to be intense, estimated absorbed liver dose was less than 20 Gy for each patient. Tracer intensity was greater than mediastinum in 10 patients consistent with sufficient tumor uptake to proceed to treatment with ⁹⁰Y-OTSA-101: 8 were randomized (Arm A: 3 patients and Arm B: 5 patients) and 2 were not randomized due to worsening PS. The most common Grade ≥ 3 AEs were reversible hematological disorders, which were more frequent in Arm B. No objective response was observed. Best response was stable disease in 3/8 patients lasting up to 21 weeks for 1 patient.

(Continued on next page)

* Correspondence: anne-laure.giraudet@lyon.univcancer.fr

† Anne-Laure Giraudet and Philippe Alexandre Cassier contributed equally to this work.

¹Department of Nuclear Medicine, LUMEN, Centre Léon Bérard, 28 Rue Laennec, 69008 Lyon, France

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

ORIGINAL RESEARCH

Open Access

3D absorbed dose distribution estimated by Monte Carlo simulation in radionuclide therapy with a monoclonal antibody targeting synovial sarcoma



David Sarrut^{1,2*}, Jean-Noël Badel^{2†}, Adrien Haly^{1,2}, Gwenaëlle Garin², David Perol², Philippe Cassier², Jean-Yves Blay², David Kryza^{3,4†} and Anne-Laure Giraudet^{2†}

*Correspondence:

David.Sarrut@creatis.insa-lyon.fr

†Equal contributors

¹Univ Lyon, INSA-Lyon, Université Lyon 1, CNRS, Inserm, CREATES UMR 5220, U1206, F-69008 Lyon, France

²Univ Lyon, Centre Léon Bérard, 69008 Lyon, France

³Univ Lyon, France

Full list of author information is available at the end of the article

Abstract

Background: Radiolabeled OTSA101, a monoclonal antibody targeting synovial sarcoma (SS) developed by OncoTherapy Science, was used to treat relapsing SS metastases following a theranostic procedure: in case of significant ¹¹¹In-OTSA101 tumor uptake and favorable biodistribution, patient was randomly treated with 370/1110 MBq ⁹⁰Y-OTSA101. Monte Carlo-based 3D dosimetry integrating time-activity curves in VOI was performed on ¹¹¹In-OTSA101 repeated SPECT/CT. Estimated absorbed doses (AD) in normal tissues were compared to biological side effects and to the admitted maximal tolerated absorbed dose (MTD) in normal organs. Results in the tumors were also compared to disease evolution.

Results: Biodistribution and tracer quantification were analyzed on repeated SPECT/CT acquisitions performed after injection of ¹¹¹In-OTSA101 in 19/20 included patients. SPECT images were warped to a common coordinates system with deformable registration. Volumes of interest (VOI) for various lesions and normal tissues were drawn on the first CT acquisition and reported to all the SPECT images. Tracer quantification and residence time of ¹¹¹In-OTSA101 in VOI were used to evaluate the estimated absorbed doses per MBq of ⁹⁰Y-OTSA101 by means of Monte Carlo simulations (GATE). A visual scale analysis was applied to assess tumor uptake (grades 0 to 4) and results were compared to the automated quantification. Results were then compared to biological side effects reported in the selected patients treated with ⁹⁰Y-OTSA101 but also to disease response to treatment.

After screening, 8/20 patients were treated with 370 or 1110 MBq ⁹⁰Y-OTSA101. All demonstrated medullary toxicity, only one presented with transient grade 3 liver toxicity due to disease progression, and two patients presented with transient grade 1 renal toxicity. Median absorbed doses were the highest in the liver (median, 0.64 cGy/MBq; [0.27–1.07]) being far lower than the 20 Gy liver MTD, and the lowest in bone marrow (median, 0.09 cGy/MBq; [0.02–0.18]) being closer to the 2 Gy bone marrow MTD. Most of the patients demonstrated progressive disease on RECIST criteria during patient follow-up. ¹¹¹In-OTSA101 tumors tracer uptake visually appeared highly heterogeneous in inter- and intra-patient analyses, independently of tumor

(Continued on next page)



© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.