

Radiothérapie interne vectorisée

N. Varmenot – L. Ferrer PhD

Physiciens médicaux en médecine nucléaire

Un centre d'excellence, un accès pour tous

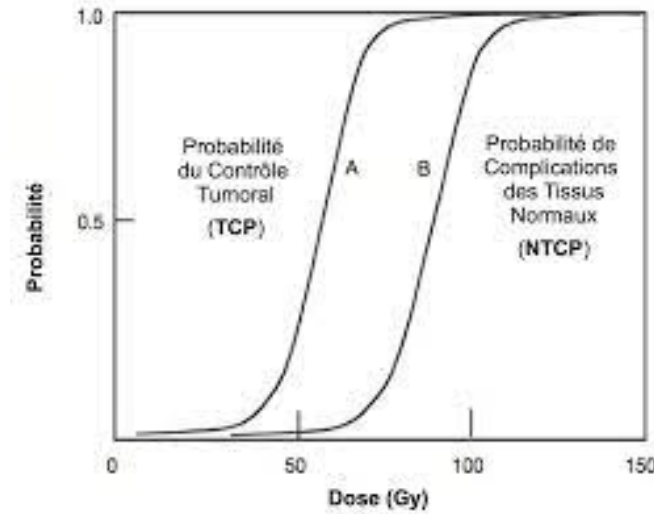
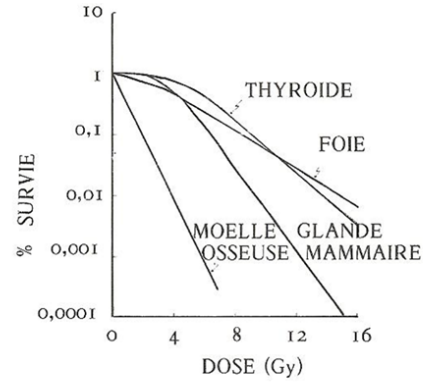
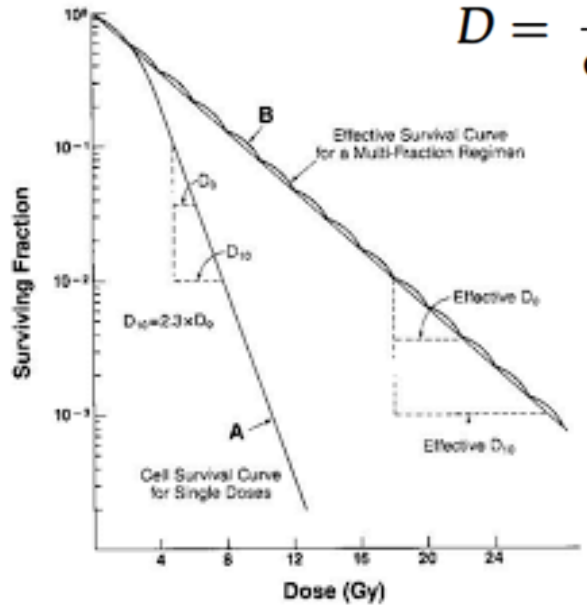


Objectif de la radiothérapie

Tuer les cellules tumorales en épargnant les tissus sains

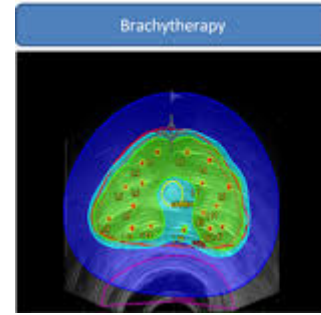
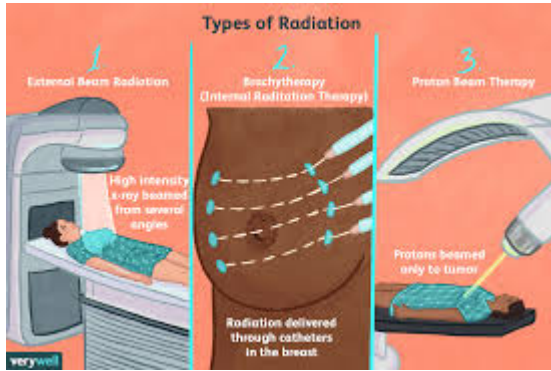
$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}$$

Dose en Gray (J/kg)
 énergie absorbée par unité de masse



Relation dose-effet → Sensibilité cellulaire → Index thérapeutique

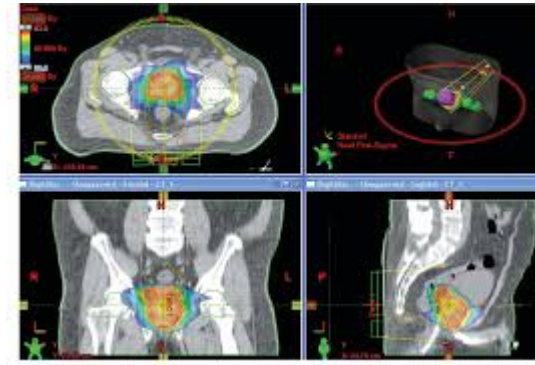
Thérapie externe



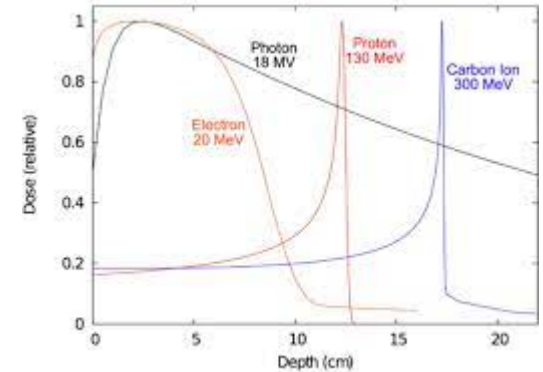
Insert de grains d'iode-125 dans la prostate



Source externe

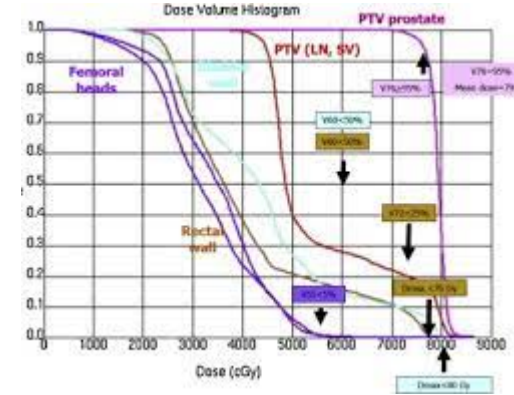
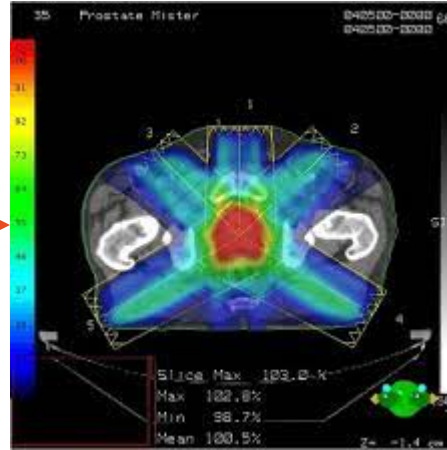
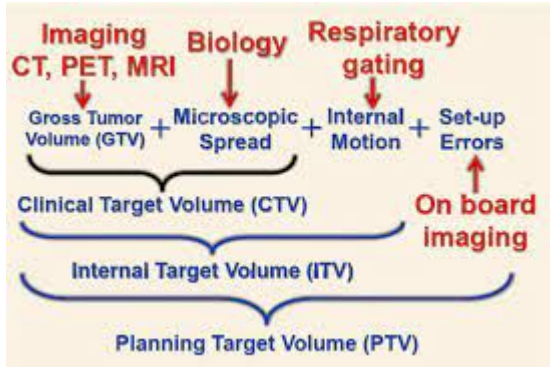


Plan de traitement

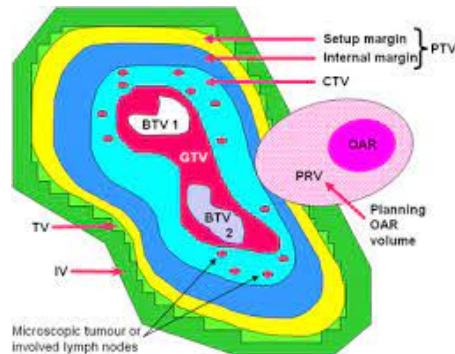


Dépôt de dose (énergie) fonction du type de particule

Thérapie externe



Définition des volumes cibles et OAR



Plan prévisionnel de dose par calcul sur approche balistique

Objectifs dosimétriques

Organ at risk	Whole-organ tissue tolerance	Range of maximums	Partial volume dose limits (% volume at dose in Gy)
Liver	30 Gy	30–45 Gy	51% V11.9–60% V30
Kidneys	23 Gy	23–45 Gy	Left: 25% V12–20% V19.4 Right: 8% V10.5–33% V22.5
Spinal cord	47 Gy	35–50 Gy	60% V15.5–10% V45
Small intestine	40 Gy	42.9–45 Gy	48% V19–33% V55
Heart	40 Gy	45 Gy	50% V30–60% V40
Lungs	17.5 Gy	45–60 Gy	50% V20–33% V30

Data from [7,19–22]

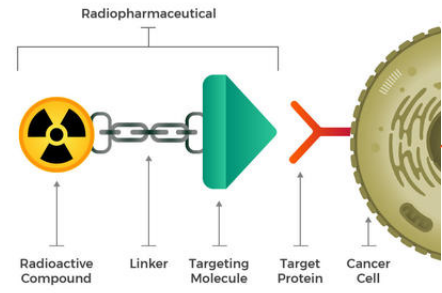
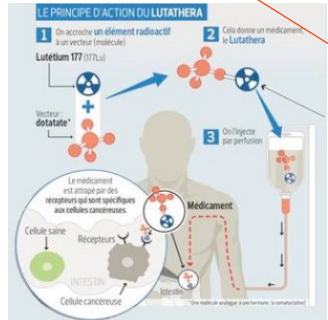
Thérapie interne vectorisée

Complémentaire de la radiothérapie externe car adaptée:

- aux tumeurs disséminées ou de tout petit volume
- cancers des compartiments sanguins
- métastases

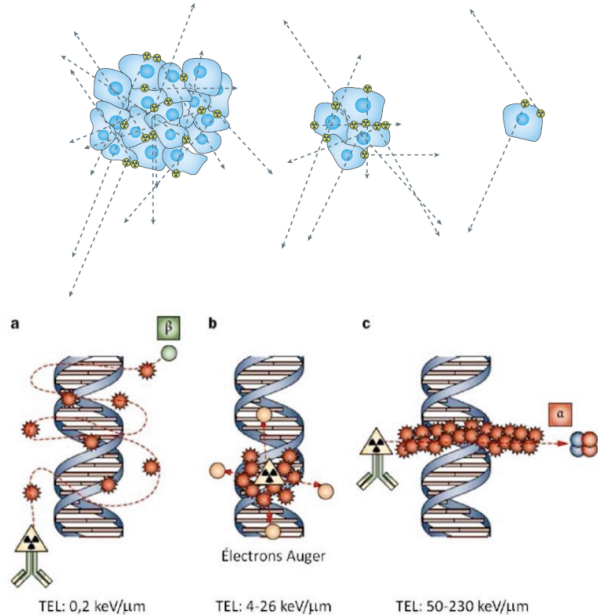


Plus de notion de balistique
 Plus de calcul prévisionnel de la dose

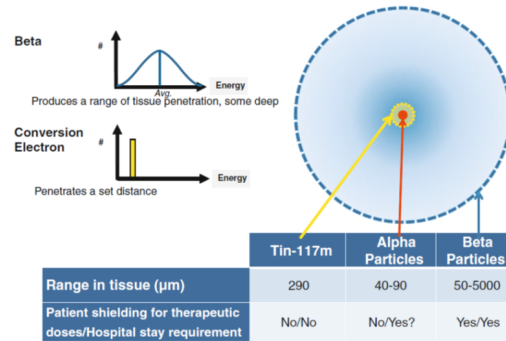


Thérapie interne vectorisée

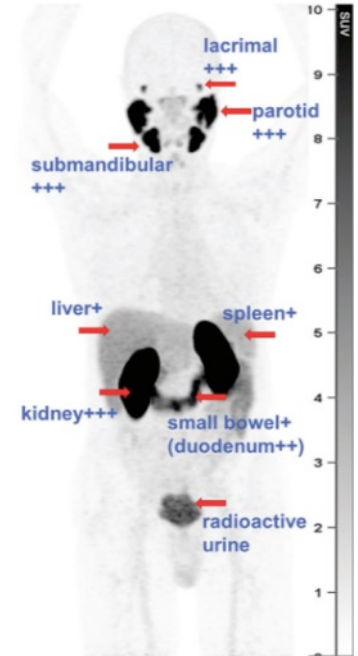
Métabolisme spécifique du radiopharmaceutique: couple radionucléide/vecteur très important!
 Echelle spatiale au niveau cellulaire
 Notion de temporalité importante



 Ionisations/Excitations



(Srivastava 2012)



Organes à risque potentiels en fonction du vecteur

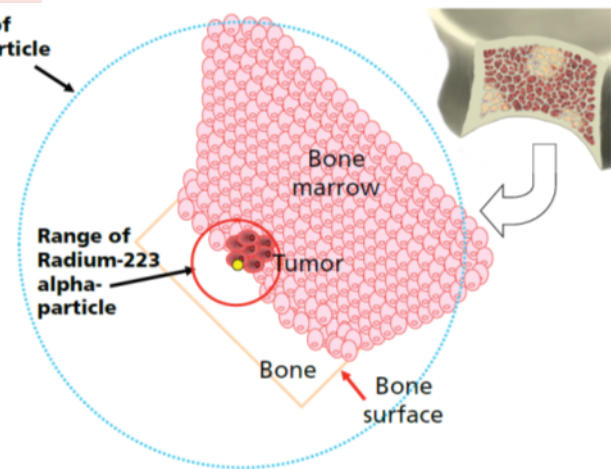
Thérapie interne vectorisée

Radionucléides dédiés à la thérapie

Radionuclide	T _{1/2} (days)	Principal γ energy for imaging, KeV(%)	Therapeutic particle(s) (avg. energy, KeV, % abundance)
Scandium-47	3.35	159 (68)	β^- (162)
Copper-67	2.58	186 (40)	β^- (141)
Gallium-67	3.26	93, 184, 296 (40, 24, 22)	15 Auger, 0.04–9.5 keV, 572 % 10 C.E., 82–291 keV, 30 %
Indium-111	2.80	171, 245 (91, 94)	6 Auger, 0.13–25.6 keV, 407 % 12 C.E., 144–245 keV, 21 %
Tin-117m	14.00	159 (86)	8 C.E. (141 keV avg., 114 %)
Iodine-123	13.3 h	159 (83)	12 Auger, 23–30.4 keV, 1371 % 7 C.E., 0.014–32 keV, 17 %
Iodine-131	8.0	365 (82)	β^- (181)
Samarium-153	1.94	103 (30)	β^- (280)
Astatine-211	7.2 h	79 (21)	α (5867, 42 %)
Bismuth-213	46 min	441 926)	β^- (425); α (98 %, from Tl-209 daughter, 2 % from Bi-213)

Range of beta-particle

Range of Radium-223 alpha-particle



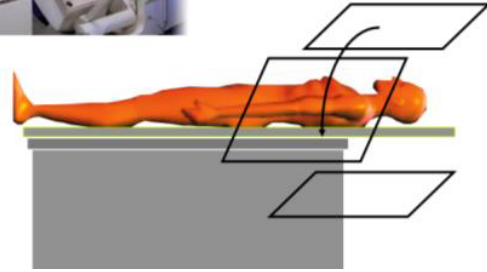
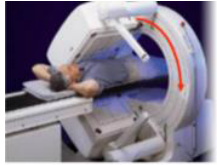
Couplage théranostique

→ Voir où l'on traite

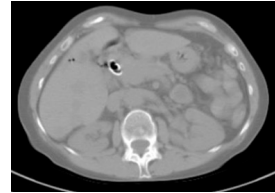
Radionuclide pair imaging/therapeutic	T _{1/2} (days)	Imaging positron, KeV (%)	Therapeutic particle(s) (avg. energy, KeV)
Scandium-44/Scandium-47	3.97/3.35	$\gamma \pm 511$ (99.9%)	β^- (162)
Copper-64/Copper-67	0.53/2.6	$\gamma \pm 511$ (38%)	β^- (141)
Gallium-68/Gallium-67	68 min/3.26	$\gamma \pm 511$ (176%)	15 Auger, 0.04–9.5 keV, 572 % 10 C.E., 82–291 keV, 30 %
Yttrium-86/Yttrium-90	0.61/2.7	$\gamma \pm 511$ (35%)	β^- (935)
Iodine-124/Iodine-131	4.2/8.0	$\gamma \pm 511$ (38%)	β^- (181)

Thérapie interne vectorisée

Suivre le métabolisme du radiopharmaceutique: pharmacocinétique



Acquisition d'images sur plusieurs temps



CT

+



SPECT ou TEP

=

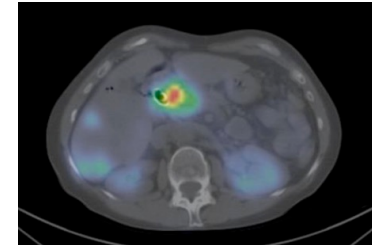
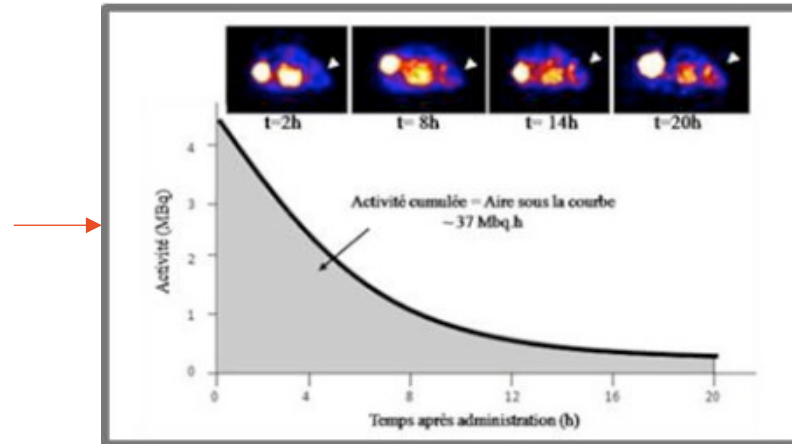


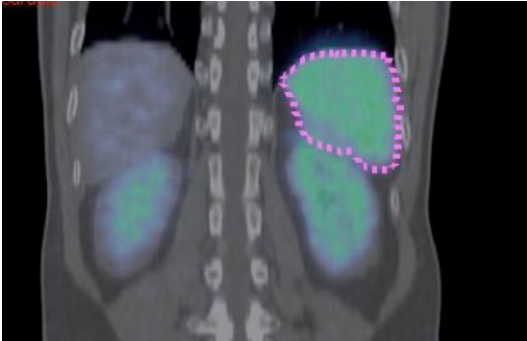
image quantitative (Bq/ml)



Données de cinétique de l'activité dans chaque organe

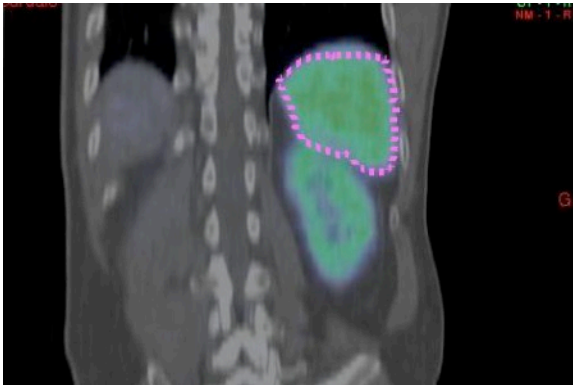
Thérapie interne vectorisée

J0

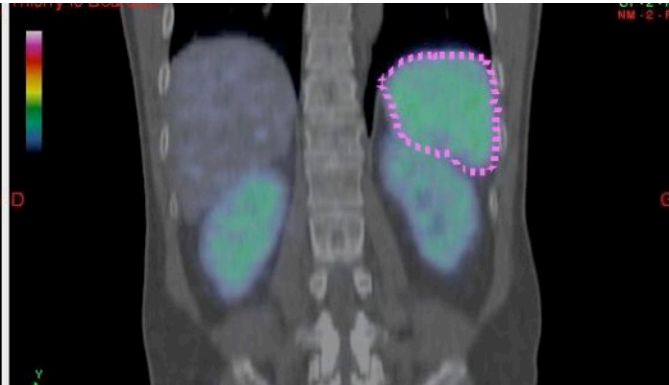


Pharmacocinétique pour chaque organe d'intérêt (OAR) et tumeur si possible

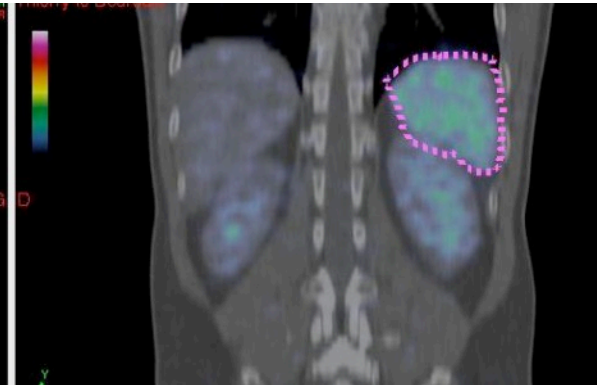
J1



J2



J3



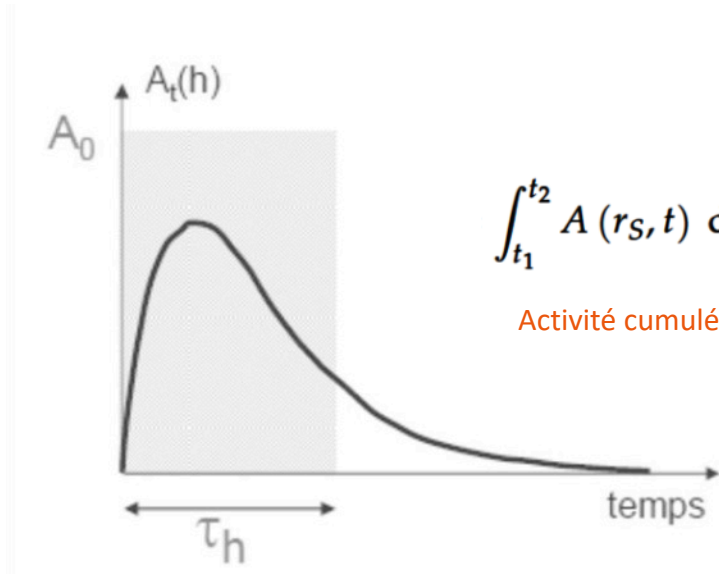
Thérapie interne vectorisée

Calcul de la dose par volume (organe)

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

Dose proportionnelle au nombre totale de désintégration dans le volume

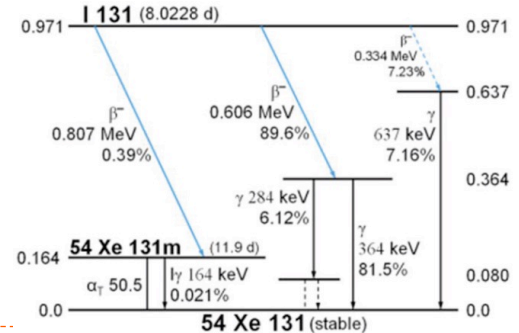
$$\bar{D}_T = \int_{t_1}^{t_2} A(r_S, t) \, dt \cdot \frac{1}{m_T} \sum_i n_i E_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$$



$$\int_{t_1}^{t_2} A(r_S, t) \, dt$$

Activité cumulée

Spectre d'émission $\sum_i n_i E_i \cdot \phi(r_T \leftarrow r_S, E_i)$



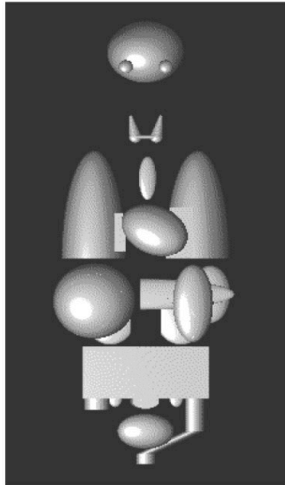
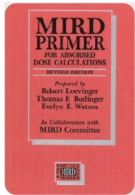
Thérapie interne vectorisée

Dans l'idéal, calcul avec les données patient (CT et activité cumulée) et technique Monte Carlo MAIS ressources info +++

$$\bar{D}_k = \sum_h \tilde{A}_h \times S_{k \leftarrow h} \begin{cases} h : \text{organe source} \\ k : \text{organe cible} \end{cases}$$

Utilisation de modèle pour le calcul de la dose

Formalisme du MIRD



Fantômes anthropomorphiques

Représentation du patient :

- organes décrits par des formes simples
- densité réaliste

Calcul de fractions absorbées:
 Monte-Carlo
 Analytique

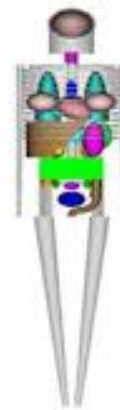
Estimation de la dose délivrée
 pour: ≠ isotopes

⇒ MIRD pamphlets

≠ radiopharmaceutiques
 ≠ biocinétiques

⇒ MIRD
 dose estimate reports

Fantômes mathématiques plus réalistes



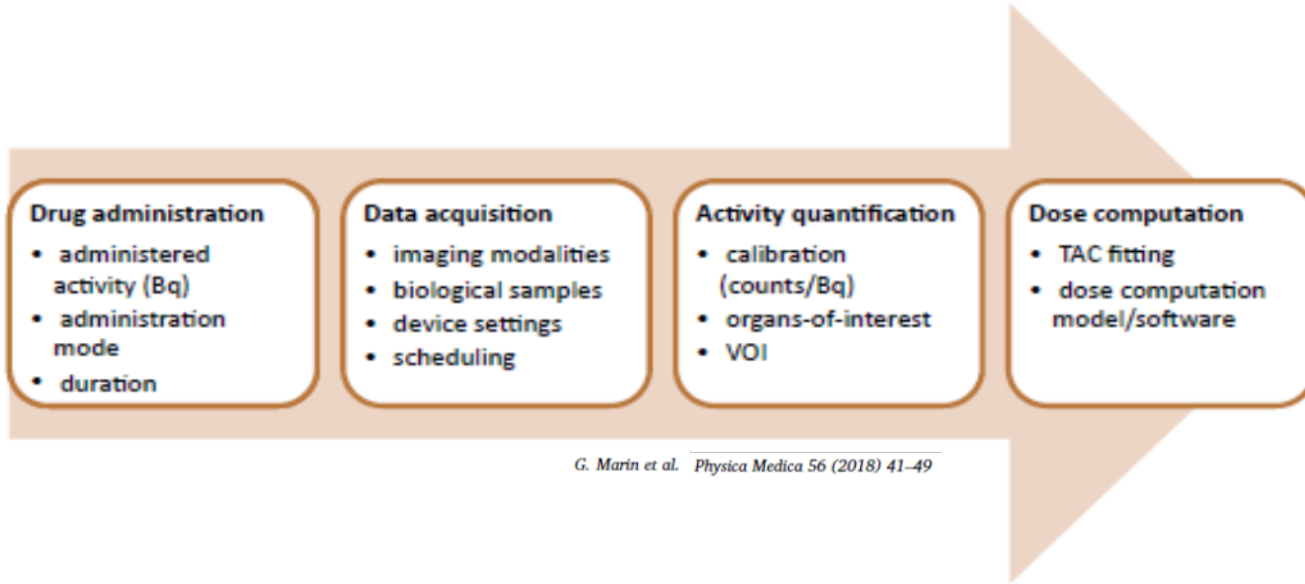
Thérapie interne vectorisée

- Calcul de la dose à l'échelle de l'organe
- Personnalisation du calcul en pondérant les masses avec les organes réels du patient (imagerie CT)
- Développement de la méthodologie et des algorithmes pour un calcul à l'échelle du voxel

Table 1 Radiation dose estimates for ^{99m}Tc -labeled phosphates and phosphonates

Target organ	Estimated absorbed dose	
	mGy/MBq	rad/mCi
Adrenals	2.10E-03	7.77E-03
Bladder	4.80E-02	1.78E-01
Bone surfaces	6.30E-02	2.33E-01
Brain	1.70E-03	6.29E-03
Breasts	7.10E-04	2.63E-03
Gall bladder	1.40E-03	5.18E-03
<i>GI-tract:</i>		
Stomach	1.20E-03	4.44E-03
Small intestine	2.30E-03	8.51E-03
Colon	2.70E-03	9.99E-03
Upper large intestine	1.90E-03	7.03E-03
Lower large intestine	3.80E-03	1.41E-02
Heart	1.20E-03	4.44E-03
Kidneys	7.30E-03	2.70E-02
Liver	1.20E-03	4.44E-03
Lungs	1.30E-03	4.81E-03
Muscles	1.90E-03	7.03E-03
Esophagus	1.00E-03	3.70E-03
Ovaries	3.60E-03	1.33E-02
Pancreas	1.60E-03	5.92E-03
Red marrow	9.20E-03	3.40E-02
Skin	1.00E-03	3.70E-03
Spleen	1.40E-03	5.18E-03
Testes	2.40E-03	8.88E-03
Thymus	1.00E-03	3.70E-03
Thyroid	1.30E-03	4.81E-03
Uterus	6.30E-03	2.33E-02
Remaining organs	1.90E-03	7.03E-03
Effective dose (mSv/MBq)	5.70E-03	2.11E-02

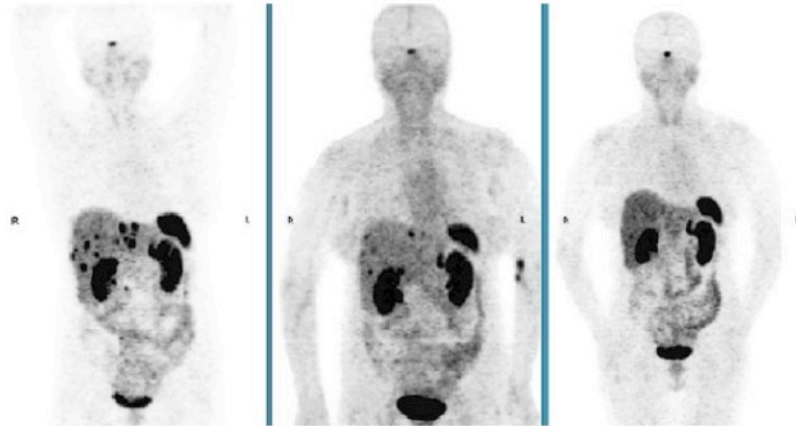
Thérapie interne vectorisée



G. Martin et al. *Physica Medica* 56 (2018) 41–49

Thérapie interne vectorisée

^{68}Ga -DOTA-TOC-PET prior to and after therapy with radionuclides — Complete Remission



^{68}Ga -DOTA-TOC-PET 2005

^{68}Ga -DOTA-TOC-PET 2006

^{68}Ga -DOTA-TOC-PET 2007

57 years old female patient

- St. p. carcinoid tumor of the pancreas with liver metastases, 1993
- 5 times ^{90}Y -DOTA-Tyr³-Octreotide therapy: 19,3 GBq from July 2003 to May 2004
- 4 times ^{177}Lu -DOTA-Tyr³-Octreotate therapy: 29,3 GBq from November 2005 to July 2006
- Regression in tumor size (CT) and decrease of chromogranin A levels.

Merci de votre attention