



Les rayonnements ionisants pour la cancérologie de précision

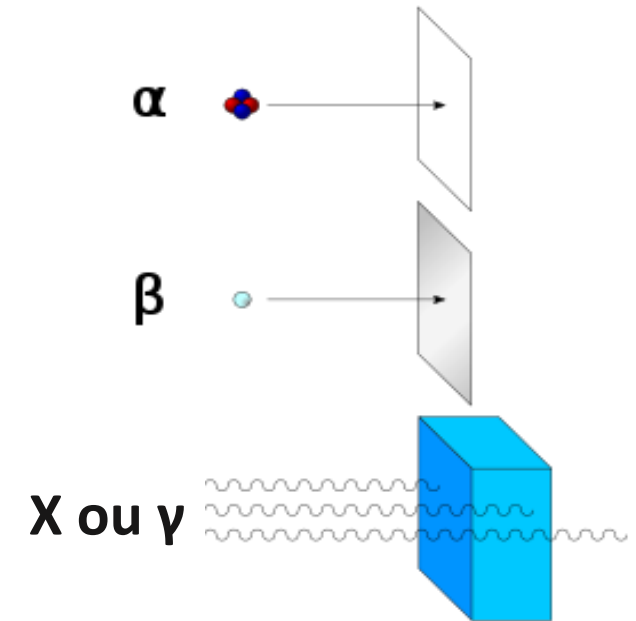
Symposium interrégional du Cancéropôle Est, 4 avril 2023

Vincent Lebon, CEA/Université Paris-Saclay

Qu'est-ce qu'un rayonnement ionisant ?

« rayonnement électromagnétique ou corpusculaire capable de produire directement ou indirectement des ions lors de son passage à travers la matière »

- Peuvent traverser les tissus biologiques
- Peuvent déposer de l'énergie aux tissus biologiques



Rôle majeur des rayonnements ionisants en médecine

- Utilisation par toutes les spécialités médicales
- Particulièrement en cancérologie
- Sur toute la prise en charge : depuis le dépistage jusqu'au traitement palliatif



Dépistage du cancer du sein par mammographie

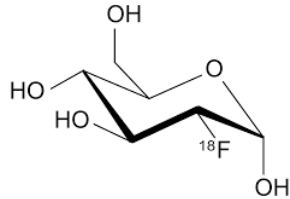




Bilan d'extension du cancer du sein

Examen de référence : la **TEP/scannerX** au ^{18}F -FDG

- Administration d'un **radiopharmaceutique** : le ^{18}F -FDG, analogue du glucose qui s'accumule préférentiellement dans les tumeurs



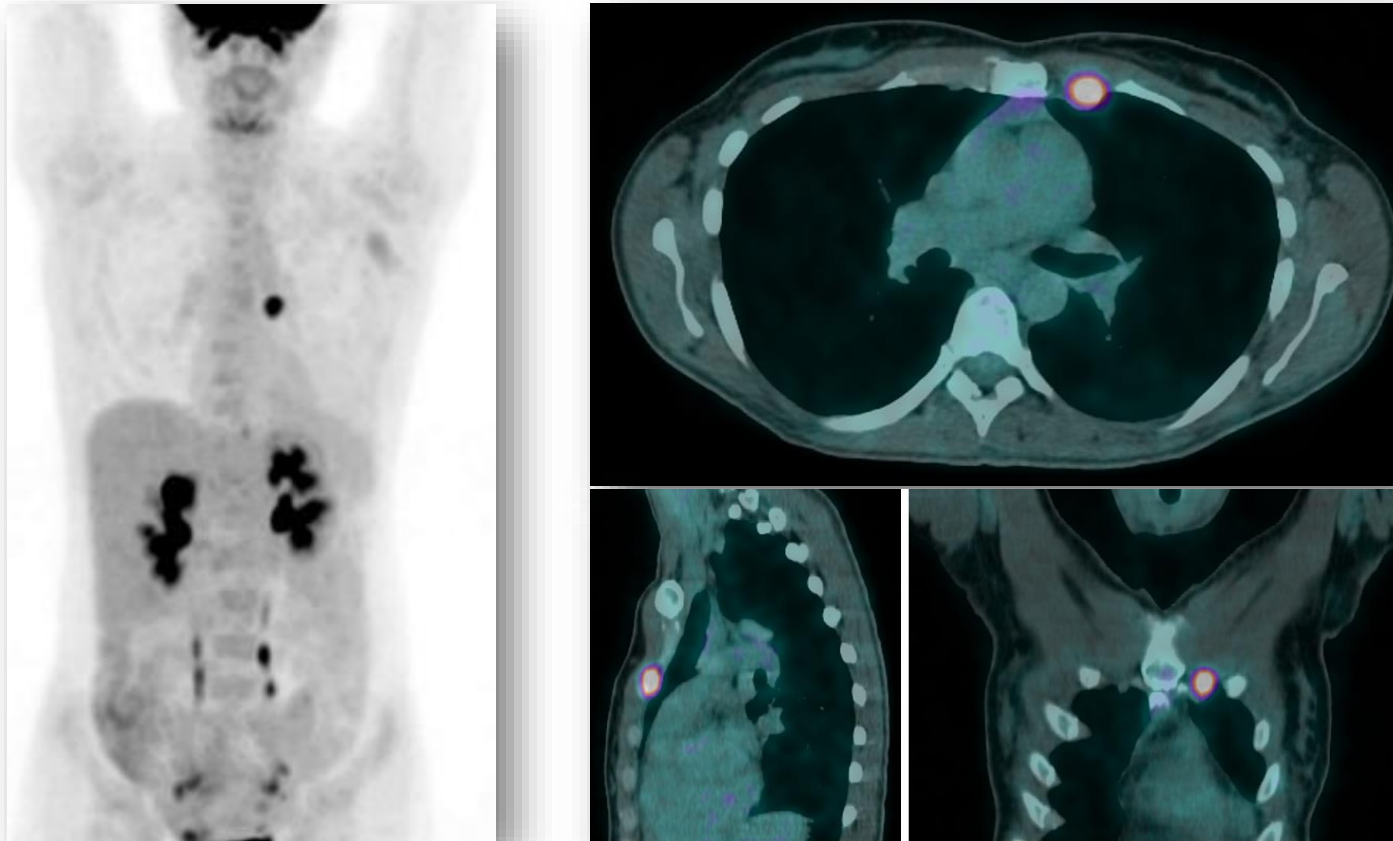
- Détection par une **caméra hybride TEP/scannerX**





Bilan d'extension du cancer du sein

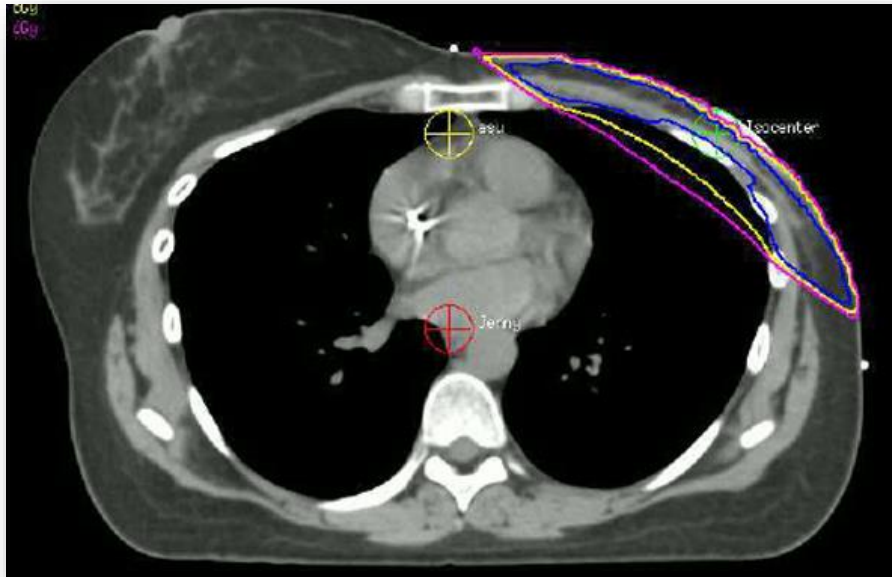
Examen de référence : la TEP/scannerX au ^{18}F -FDG :





Traitement par radiothérapie externe

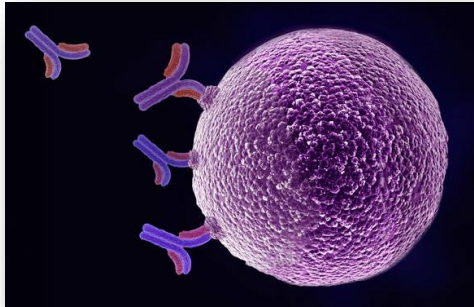
- Radiothérapie guidée par l'imagerie
- plan de traitement : dose et fractionnement



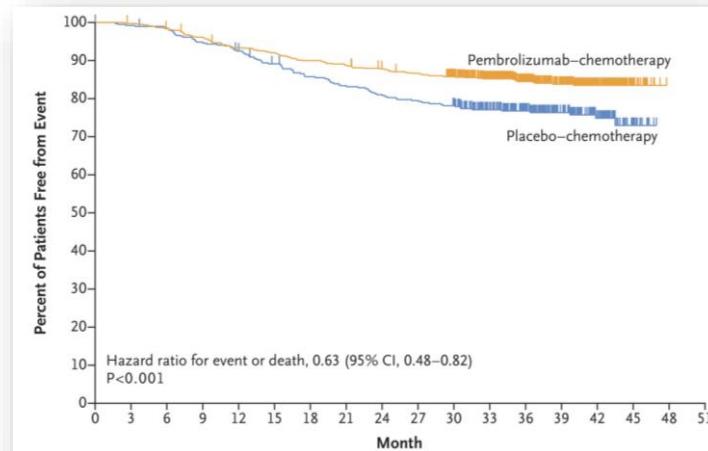


Traitement par immunothérapie

- Stimulation du système immunitaire par des Anticorps



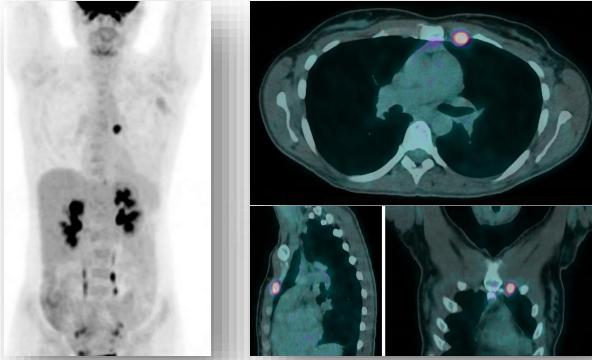
- Augmentation de la survie dans le cancer du sein



Schmid et al. NEJM 2022



Bilan d'extension du cancer du sein



- La TEP/scannerX au ^{18}F -FDG est la technique de référence pour le bilan d'extension.
- Mais : Quel est le pronostic de cette patiente ? A quels traitements va-t-elle répondre ?
Quelles cibles sont exprimées à la surface des cellules cancéreuses ?
Quel est le statut immunitaire des métastases ?

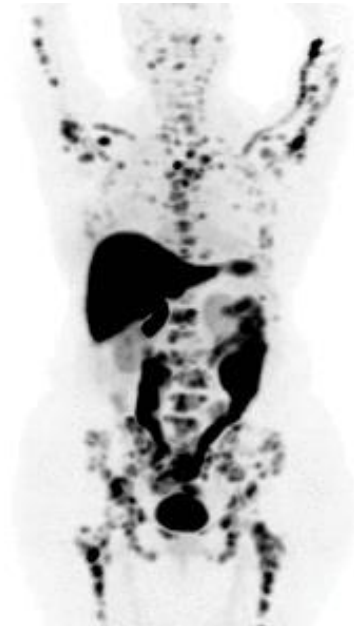
➤ **Au-delà du ^{18}F -FDG : vers des radiopharmaceutiques personnalisés**



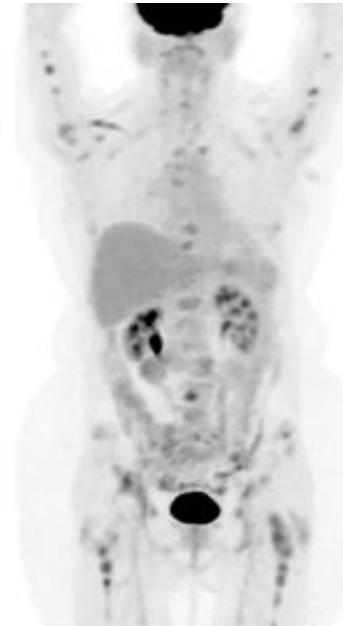
➤ Au-delà du ^{18}F -FDG : vers des radiopharmaceutiques personnalisés

Exemple de radiopharmaceutique ciblant les récepteurs hormonaux : ^{18}F -fluoroestradiol

^{18}F -fluoroestradiol



^{18}F -FDG



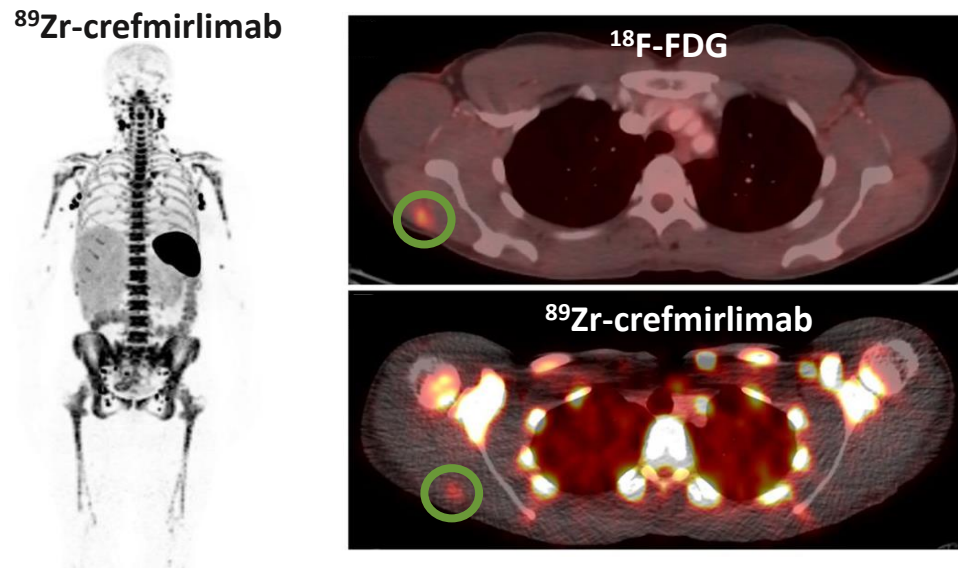
La présence de récepteurs aux œstrogènes est un excellent **prédicteur de réponse à l'hormonothérapie**

DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.247882>



➤ Au-delà du ^{18}F -FDG : vers des radiopharmaceutiques personnalisés

Exemple de radiopharmaceutique ciblant les lymphocytes T CD8 : ^{89}Zr -crefmirlimab



La présence de lymphocytes T CD8 est un excellent **prédicteur de réponse à l'immunothérapie**

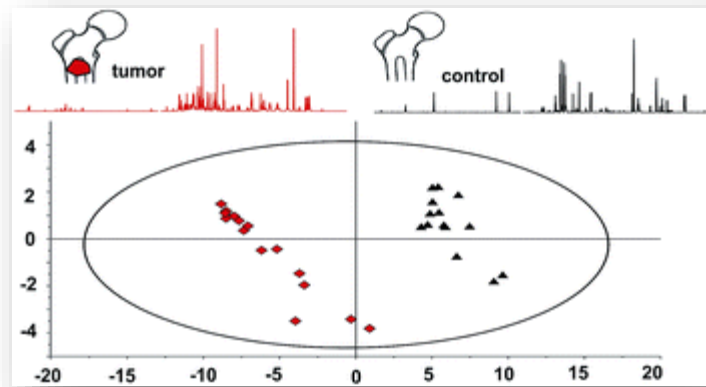


➤ Au-delà du ^{18}F -FDG : vers des radiopharmaceutiques personnalisés

Défis à relever pour les radiopharmaceutiques personnalisés :

1. Développer de nouveaux radiopharmaceutiques

- Identifier de nouvelles cibles moléculaire, notamment par la métabolomique (RMN)
- Développer de nouvelles stratégies de radio-marquage





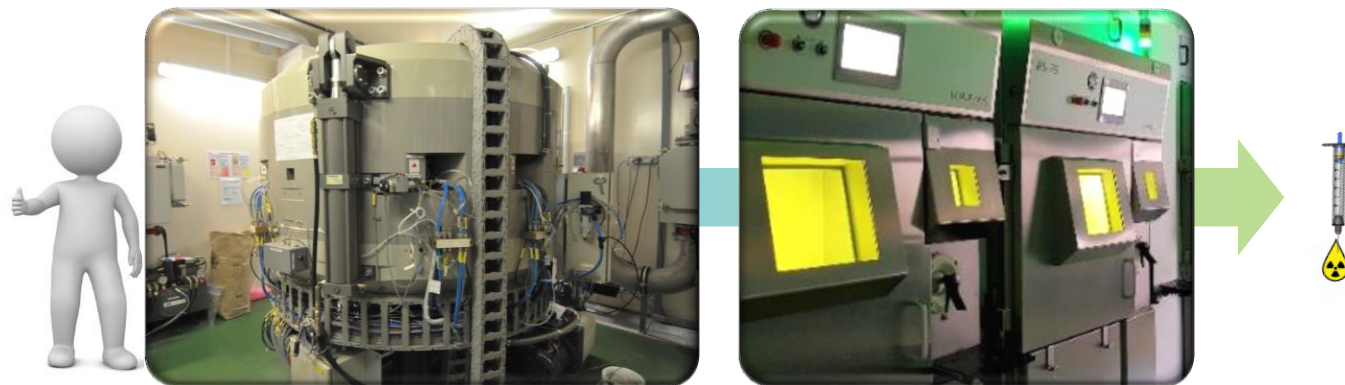
➤ Au-delà du ^{18}F -FDG : vers des radiopharmaceutiques personnalisés

Défis à relever pour les radiopharmaceutiques personnalisés :

2. Rendre ces radiopharmaceutiques disponibles pour la médecine nucléaire

Production actuelle des radiopharmaceutiques pour le diagnostic :

- Cyclotron (20 tonnes) + casemate (épaisseur 1.4m) + enceintes blindées (6 tonnes)
- Nombre limité d'installations en France (~15) assurant principalement la production de lots de ^{18}F -FDG



➤ Besoin de miniaturiser/personnaliser la production de radiopharmaceutiques pour la rapprocher du patient

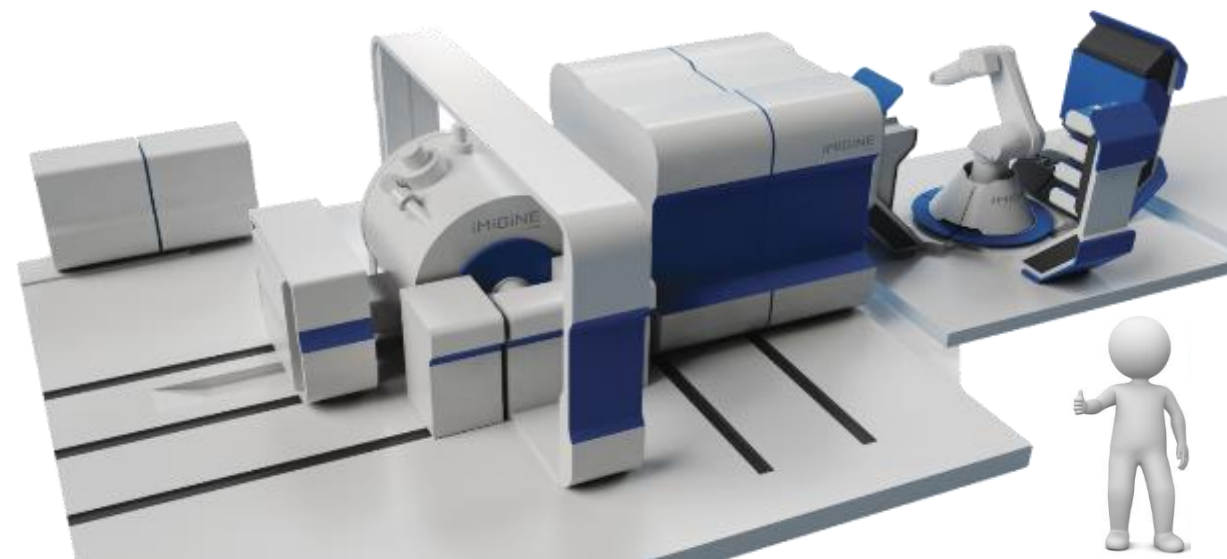


➤ Au-delà du ^{18}F -FDG : vers des radiopharmaceutiques personnalisés

Défis à relever pour les radiopharmaceutiques personnalisés :

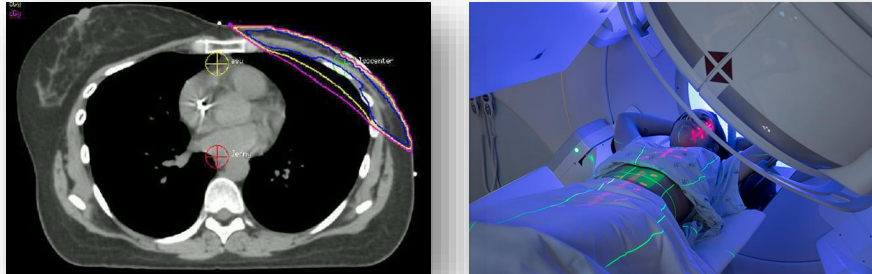
2. Rendre ces radiopharmaceutiques disponibles pour la médecine nucléaire

→ iMiGiNE, plateforme de production miniaturisée de radiopharmaceutiques à la demande :

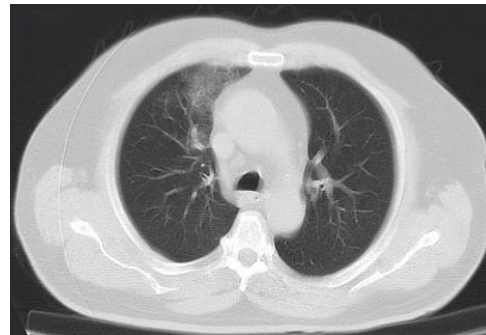




Traitement par radiothérapie externe



- La radiothérapie diminue le risque de récurrence.
- Mais : effets indésirables de la radiothérapie (pneumopathie radio-induite, radiodermite...)



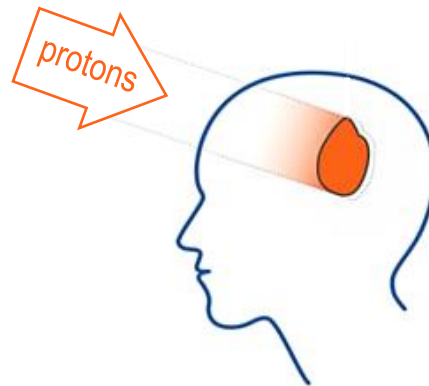
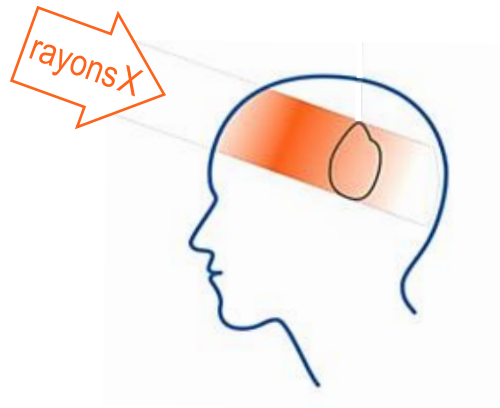
➤ **Besoin de nouvelles approches de radiothérapie épargnant les tissus sains**



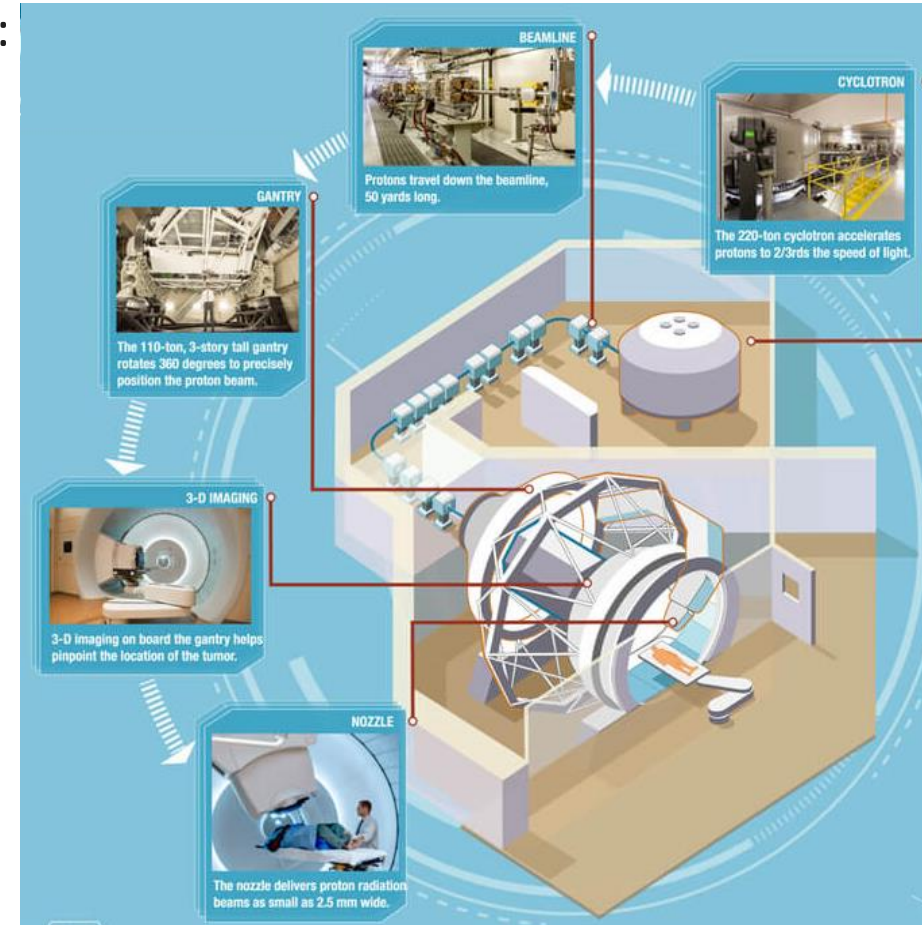
➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : l'hadronthérapie

Radiothérapie utilisant des particules (protons ou ions carbone) :

- Tissus sains épargnés de part et d'autre de la tumeur



- Installation lourde

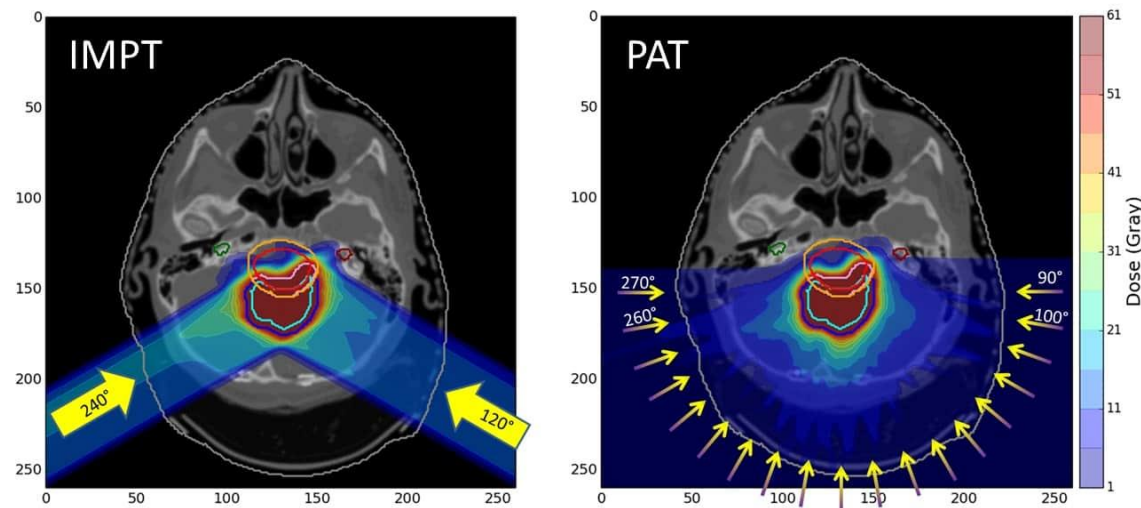




➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : l'hadronthérapie

Défis de l'hadronthérapie :

- Compacité des accélérateurs pour l'hadronthérapie
- Développer les techniques d'arc-thérapie
- Développer la protonthérapie adaptative (étroitesse du pic de Bragg)





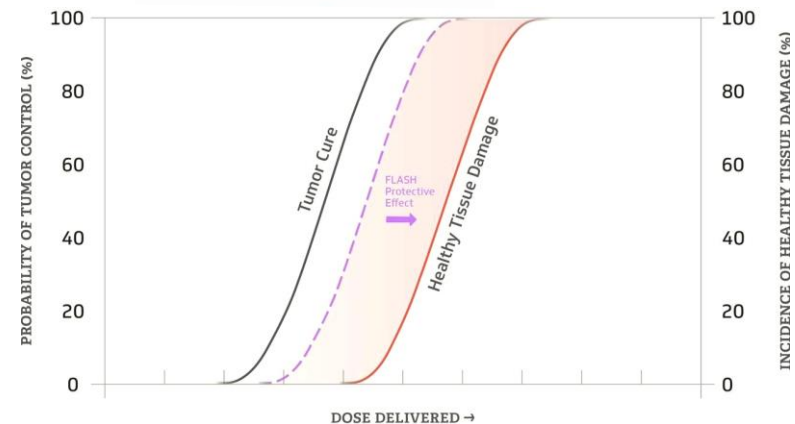
➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : la thérapie FLASH

Débit de dose **100-1000 fois supérieur** à la radiothérapie conventionnelle (>40Gy/s)

- Toxicité aux tissus sains diminuée (moins de radicaux libres produits)



- Elargissement de la fenêtre thérapeutique





➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : la thérapie FLASH

Défis de la thérapie FLASH :

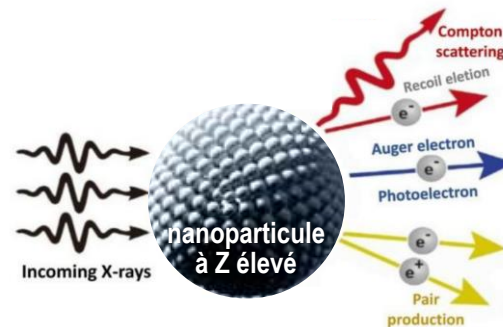
- Comprendre les mécanismes d'action
- Redéfinir les doses à appliquer aux tumeurs et les limites de dose pour les tissus sains
- Redéfinir les protocoles de combinaison radiothérapie/chimiothérapie
- Développer des systèmes FLASH conformationnels et l'hadronthérapie FLASH



➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : la radio-sensibilisation par nanoparticules

Intérêt des nanoparticules en cancérologie :

- 1. Accumulation spontanée dans les tumeurs** par augmentation de perméabilité et de rétention (EPR)
- 2. Interaction avec les rayons X** (nanoparticules à numéro atomique Z élevé) → **radio-amplification** par émission de photons et l'électrons secondaires à l'irradiation



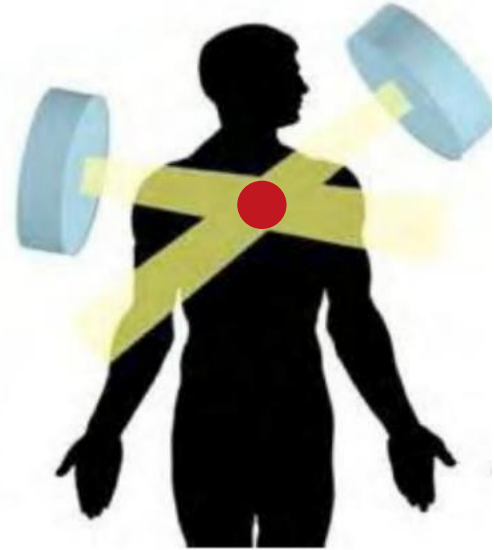
→ **nanoparticules radio-sensibilisantes**

Essais cliniques de phase III en cours (Hf et Gd), autres développements en cours (Pt)

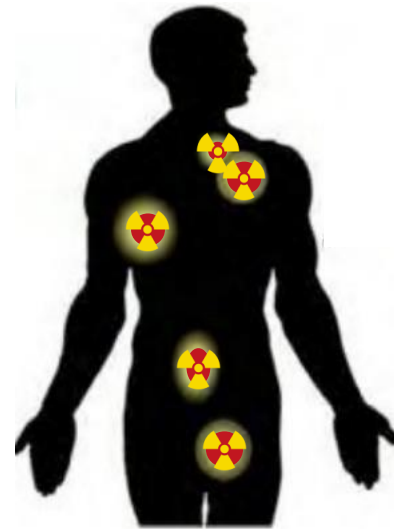
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.04.021>



➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : la radiothérapie interne vectorisée



radiothérapie
externe



radiothérapie
interne vectorisée

Administration d'un radiopharmaceutique ciblant les tumeurs et libérant son énergie localement :

- **Particules α** (10-100 μm) ; ex. ^{223}Ra
- **Electrons** (1-10mm) ; ex. ^{131}I , ^{177}Lu



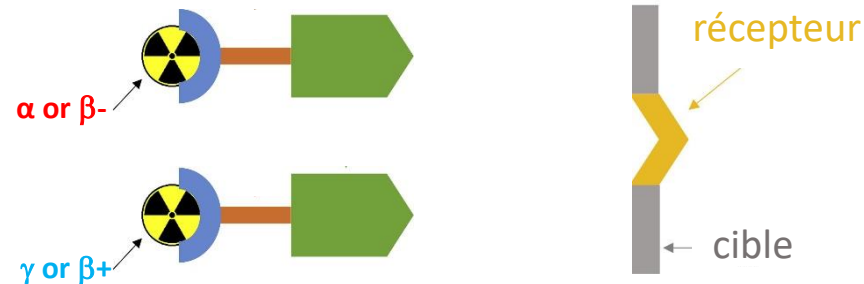
➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : la radiothérapie interne vectorisée

Théranostique, combinaison de “Thérapie” et “Diagnostic” :

- Utilisation de 2 radiopharmaceutiques : pour la radiothérapie interne vectorisée (α or β^-) et pour l'imagerie diagnostique (γ or β^+)
- Les 2 radiopharmaceutiques ont le même vecteur, donc la même affinité pour la cible tumorale

Radiopharmaceutique pour la radiothérapie interne vectorisée :

Radiopharmaceutique pour l'imagerie diagnostique (compagnon diagnostique) :



L'imagerie TEP du **compagnon diagnostique** permet de sélectionner les patients exprimant la cible, qui répondront à la **molécule thérapeutique**

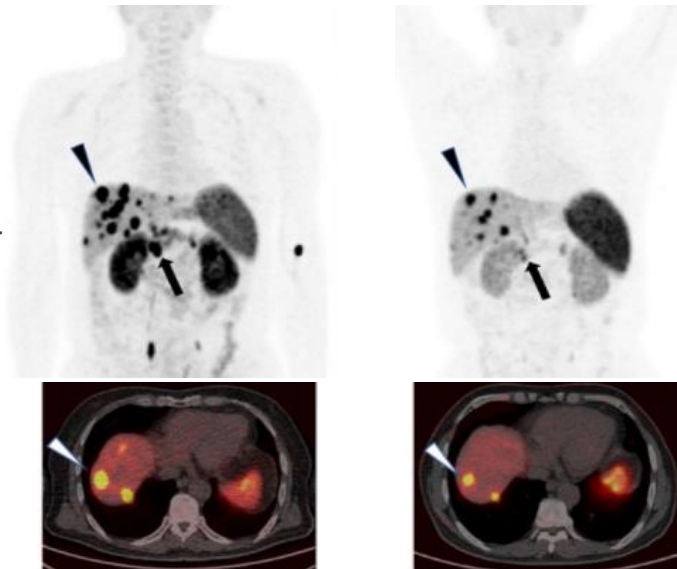


➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : la radiothérapie interne vectorisée

Première approche théranostique approuvée pour les tumeurs neuro-endocrines (2018)

- Cible: tumeurs neuroendocrines (digestives rares)
- Radiopharmaceutique : peptides ciblant les récepteurs de la somatostatine
 - Radiopharmaceutique diagnostique pour la TEP : ^{68}Ga -DOTA-TATE
 - Radiopharmaceutique thérapeutique : ^{177}Lu -DOTA-TATE

Hepatic metastases of a neuroendocrine tumor detected by ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT before and after 1 dose of ^{177}Lu -DOTA-TATE :



doi: 10.7150/thno.25919

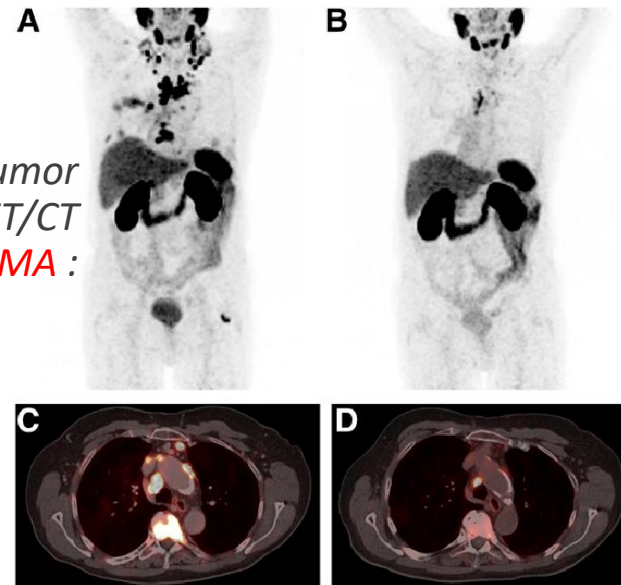


➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : la radiothérapie interne vectorisée

Perspective à court terme : le cancer de la prostate

- Cible : adénocarcinome prostatique
- Radiopharmaceutique : ligands de la protéine membranaire PSMA s
 - Radiopharmaceutique diagnostique pour la TEP : ^{68}Ga -PSMA ou ^{18}F -PSMA
 - Radiopharmaceutique thérapeutique : ^{177}Lu -PSMA

Lymph node and bone metastases of a prostate tumor detected by ^{68}Ga -PSMA PET/CT before and after 2 doses of ^{177}Lu -PSMA :





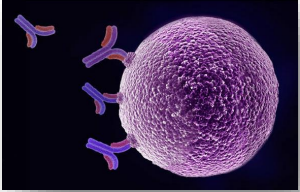
➤ Vers de nouvelles approches de radiothérapie : la radiothérapie interne vectorisée

Défis de la théranostique :

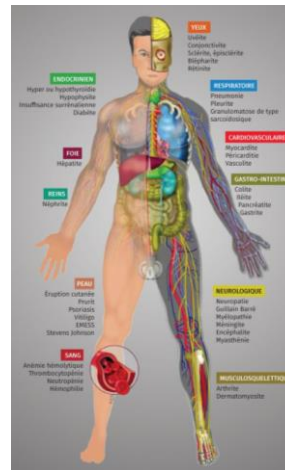
- Identifier de nouvelles cibles thérapeutiques/cancers et développer de nouveaux radiopharmaceutiques compagnons
- Optimiser la dosimétrie et le schéma d'administration
- Combiner à la chimiothérapie
- Traiter les cancers à un stade précoce (M0 ou même N0)



Traitement par immunothérapie



- L'immunothérapie augmente la survie des patientes
- Mais :
 - effets indésirables de parfois sévères (réactions auto-immunes)
 - indications encore limitées, notamment dans le cancers du sein (triple négatif, métastatique)
 - efficacité limitée

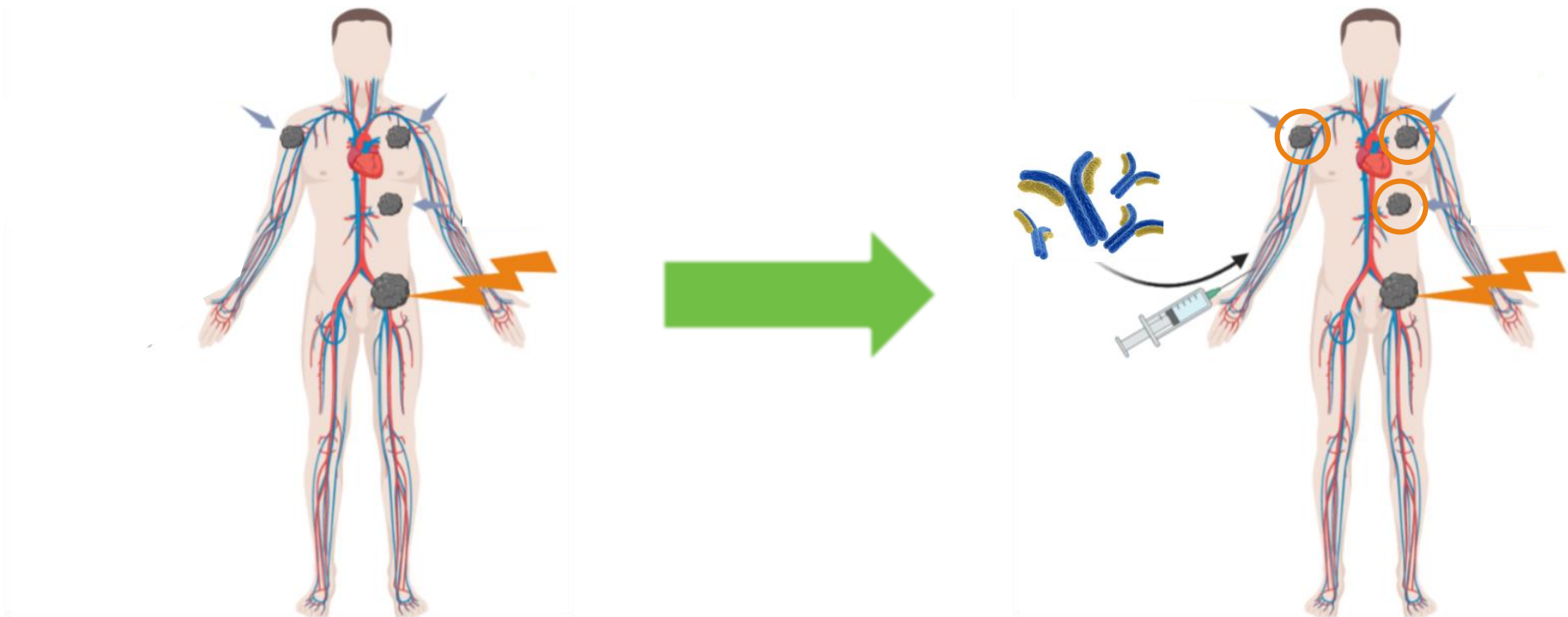


➤ **Besoin de nouvelles stratégies d'immunothérapie plus efficaces et moins toxiques**

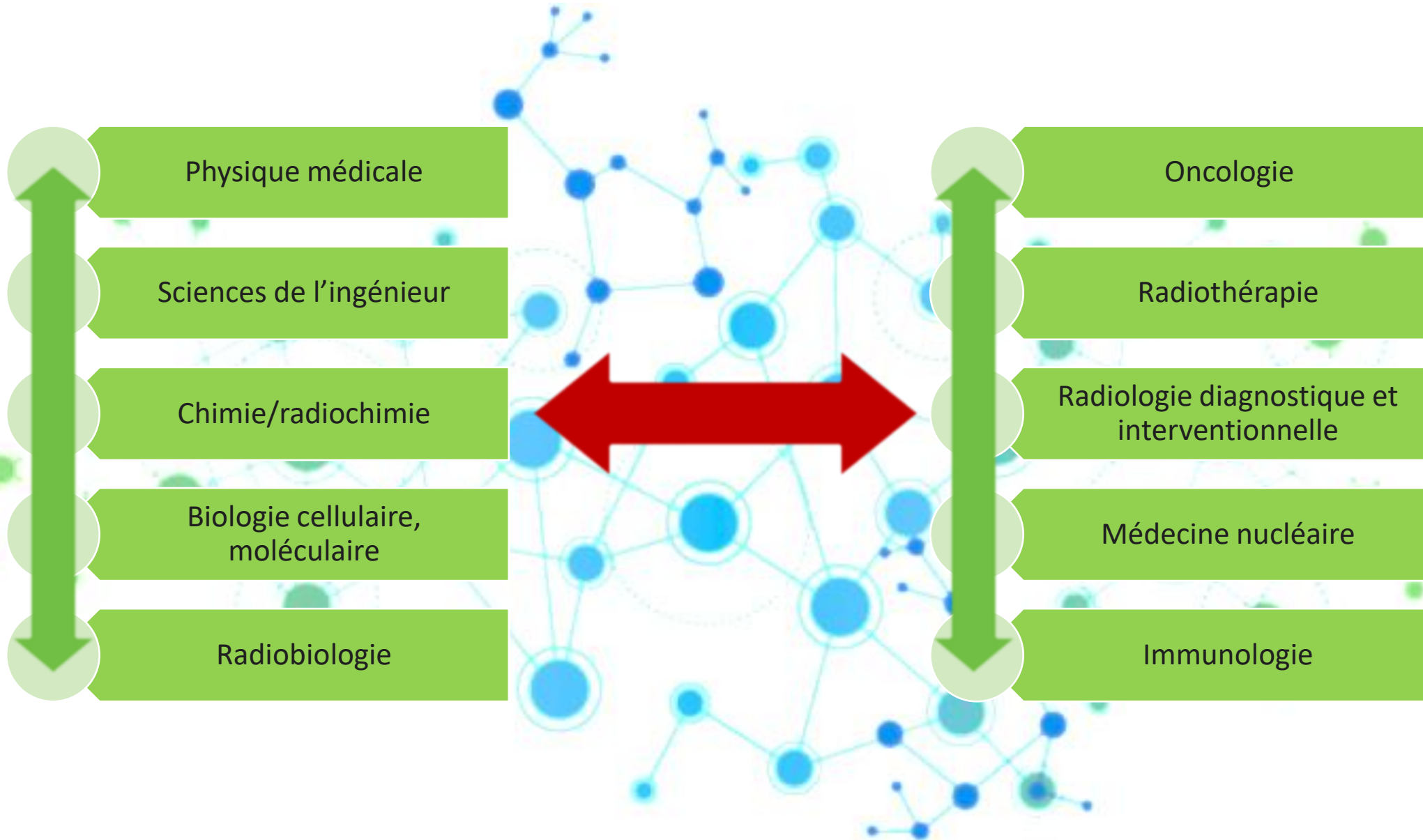


➤ Vers la combinaison immunothérapie/radiothérapie

Effet abscopal de la radiothérapie... amplifié sous immunothérapie



- Enjeu de diminution des doses administrées
- Défi : combinaison immunothérapie/radiothérapie interne vectorisée : radio-immunothérapie





- 1. Les rayonnements ionisants occupent une place centrale dans la prise en charge des cancers**
- 2. Les rayonnements ionisants sont au cœur d'innovations technologiques majeures, porteuses de progrès thérapeutiques spectaculaires (RIV) et de développements industriels**
- 3. Leur combinaison aux thérapies médicamenteuses émergentes ouvre des perspectives considérables**
- 4. Leurs succès à venir dépendront de notre capacité à connecter de larges communautés de recherche et à transférer à l'industrie**

