

# THÉRANOSTIC :

## Peut-on estimer l'activité cumulée thérapeutique à partir d'une TEP diagnostique ?

**Eric Laffon<sup>1,2</sup>, Mathieu Thumerel<sup>1</sup>, Jacques Jougon<sup>1</sup>, Roger Marthan<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> CHU de Bordeaux, Departments of Nuclear Medicine, Thoracic Surgery, Respiratory Medicine, Bordeaux, France.

<sup>2</sup> Univ. Bordeaux, Centre de Recherche Cardio-Thoracique de Bordeaux, INSERM U-1045, Bordeaux, France.

Email : [elaffon@u-bordeaux.fr](mailto:elaffon@u-bordeaux.fr)

université  
de **BORDEAUX**

Instituts  
thématiques

**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

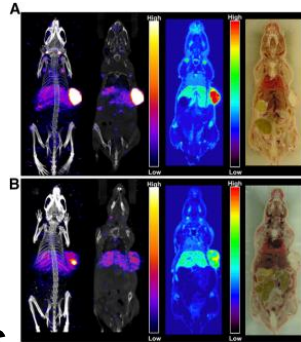
 **CHU**  
Hôpitaux de  
Bordeaux

# OUI !

1 – Exemple (résultats)

2 – Comment ?

# 1 – Exemple



## → Données immuno-PET / radio-immuno-thérapie publiées

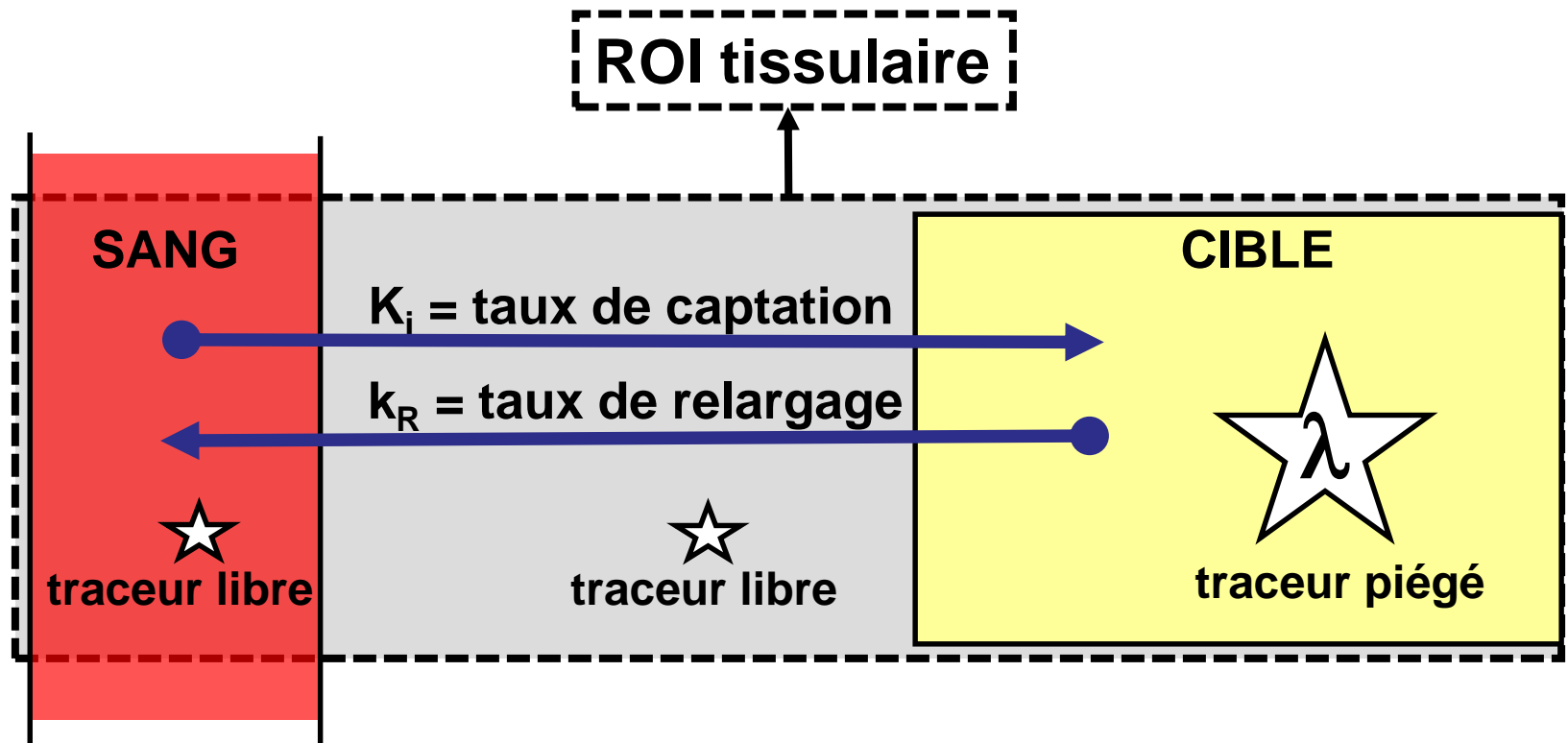
chez la souris pour un anticorps diagnostique / thérapeutique dirigé sur l'EGFR du carcinome épidermoïde de l'œsophage :

- . **Couple diagnostique / thérapeutique  $^{64}\text{Cu}$ -/ $^{177}\text{Lu}$ -cetuximab**  
(microPET / micro-SPECT/CT)
- . **Activité Cumulée ( $A_C$ ) expérimentale disponible (Tumeurs TE-8)**  
(Intégration trapézoïdale et en supposant une simple décroissance radioactive après le dernier point expérimental d'activité tissulaire).

*Song IH, Lee TS, Park YS et al. " Immuno-PET imaging and radioimmunotherapy of  $^{64}\text{Cu}$ -/ $^{177}\text{Lu}$ -labeled anti-EGFR antibody in esophageal squamous cell carcinoma model ".  
J Nucl Med. 2016;57:1105–1111.*

→ Modèle cinétique, donnant  $A_C$  théorique dans un tissu pour un radiopharmaceutique quelconque :

$$A_C = AUC_{IF} * [ K_i / (k_R + \lambda) + F ]$$



Laffon E, Bardies M, Barbet J, Marthan R. "Kinetic model analysis for absorbed dose calculation applied to brain in 18FDG PET imaging". *Cancer Biother Radiopharm.* 2010;25:665–669.

## → Résultats (tumeurs TE-8) :

- **<sup>64</sup>Cu-cetuximab** (pour 3.70 MBq injectés) :

→  $A_C$  expérimentale estimée à  $2.5 * 10^{10}$  désintégrations/g

→  $A_C$  théorique estimée à  $2.3 * 10^{10}$  désintégrations/g

- **<sup>177</sup>Lu-cetuximab** (pour 12.95 MBq injectés) :

→  $A_C$  expérimentale estimée à  $5.3 * 10^{12}$  désintégrations/g

→  $A_C$  théorique estimée à  $4.1 * 10^{12}$  désintégrations/g

$K_i = 0.0566 / 0.0593 \text{ g.h}^{-1}.\text{g}^{-1}$  pour le <sup>64</sup>Cu-/<sup>177</sup>Lu-cetuximab

$k_R = 0.0150 / 0.0030 \text{ h}^{-1}$  pour le <sup>64</sup>Cu-/<sup>177</sup>Lu-cetuximab

*Laffon E, Thumerel M, Jougon J, Marthan R. "Cumulated activity comparison of <sup>64</sup>Cu-/<sup>177</sup>Lu-labeled anti-EGFR antibody in esophageal squamous cell carcinoma model". J Nucl Med. 2017 Jan 12. pii: jnumed.116.180521. doi:10.2967 /jnumed.116.180521.*

→ **Méthode proposée d'estimation de  $A_C$  thérapeutique** :

1° TEP diagnostique pour calculer  **$A_C$  diagnostique** à partir du modèle (concernant ici le  $^{64}\text{Cu}$ -cetuximab)

2° Si on connaît le rapport moyen des activités cumulées entre diagnostique / thérapeutique à partir d'expériences préalables, on peut alors estimer  **$A_C$  thérapeutique** à l'aide d'un simple facteur multiplicatif.

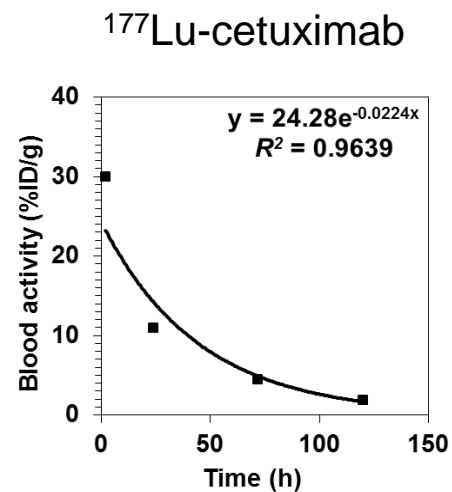
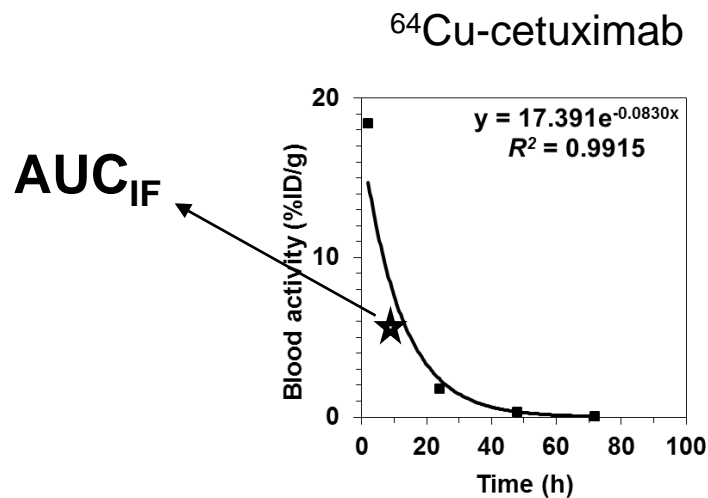
(concernant ici le  $^{177}\text{Lu}$ -cetuximab)

*Laffon E, Thumerel M, Jougon J, Marthan R. "Cumulated activity comparison of  $^{64}\text{Cu}$ -/ $^{177}\text{Lu}$ -labeled anti-EGFR antibody in esophageal squamous cell carcinoma model". J Nucl Med. 2017 Jan 12. pii: jnumed.116.180521. doi:10.2967 /jnumed.116.180521.*

## 2 – Comment ?

→ La méthode fonctionne avec certaines hypothèses :

- F négligeable ( $A_C = AUC_{IF} * [ K_i / (\lambda + k_R) + F ]$ ) .....Oui !
- Décroissance mono-exponentielle ( $\alpha$ ) de l'Input **F**unction .....Oui !



- $k_R$  doit être obtenue au pic d'activité tissulaire ..... **Hum !!!**

→  $k_R$  doit être obtenu au pic d'activité tissulaire " $t_{max}$ ":

-  $t_{max} = \text{Ln} [(\alpha - \lambda)/k_R] / [\alpha - \lambda - k_R]$  (CR Biol. 2005;328:767-772)

→  $\lambda$  et  $\alpha$  (constante de décroissance de l'IF) supposées connues

→ **Mais  $t_{max}$  n'est pas connu a priori puisque  $k_R$  ne l'est pas !**

Comme la méthode suppose un seul point de mesure (1 acquisition)

**=> Quel est le délai injection-acquisition pour la TEP  $\Delta$ stique ?**

- Remarque +++ : **tout devient plus simple si le piégeage est**

**irréversible, cad si  $k_R = 0$  :  $A_C = [K_i / \lambda + F] * AUC_{IF}$**

et on n'a pas besoin de travailler au pic.



→ Ce qu'il faut faire maintenant :

- Acquérir des données supplémentaires sur le couple  $^{64}\text{Cu}$ - / $^{177}\text{Lu}$ -cetuximab, pour déterminer :
  - si  $k_R$  varie beaucoup et donc si  $t_{\text{max}}$  peut être prédit ou non.
  - si le rapport  **$A_C$  thérapeutique /  $A_C$  diagnostique** varie beaucoup

= Déterminer les incertitudes de mesure de la méthode proposée !

Seront-elles acceptables ou pas ?

# Conclusions



- Peut-on estimer  $A_C$  thérapeutique à partir d'une TEP diagnostique ?

$$A_C = AUC_{IF} * [ K_i / (\lambda + k_R) + F ]$$

- $A_{C-177Lu-cetuximab} / A_{C-64Cu-cetuximab}$  ( =  $A_C$  Ttique /  $A_C$  Δstique )  
=  $4.1 * 10^{12} / 2.3 * 10^{10}$  désintégrations par gramme de tumeur (TE-8)  
soit 2 ordres de grandeur (pour une activité injectée de 12.95/3.70 MBq)
- Les constantes de captation des deux traceurs ( $K_i$ ) sont très proches.
- Les incertitudes de mesure de la méthode sont à déterminer.  
(résultats obtenus chez la souris ... à transposer à l'homme)