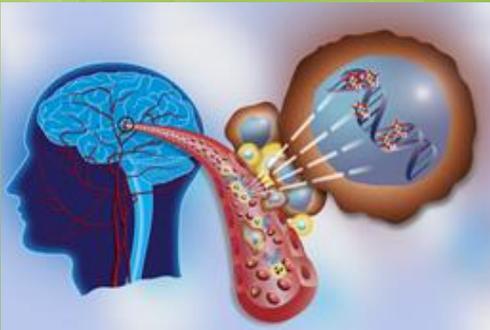
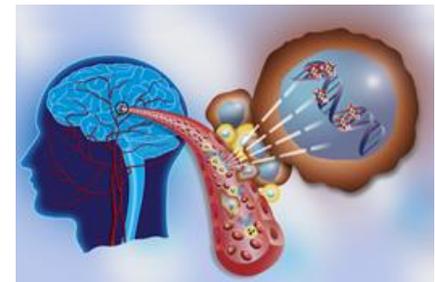
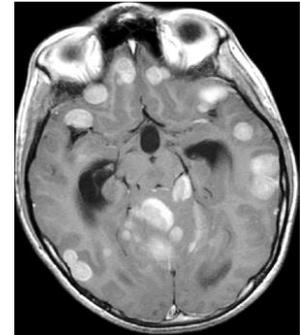


*Prise en charge
thérapeutique des
patients :
cas pratique des
métastases
cérébrales*

**Aurélien
Corroyer-Dulmont**



- I. Expliquer le parcours d'un patient atteint d'une tumeur cérébrale avec les différentes étapes (diagnostic, de traitement (radiothérapie) et de suivi)
- II. Utiliser le cas des métastases cérébrales
- III. Présenter une approche de développement d'un nouveau traitement pour cette pathologie



I. Introduction / Métastases cérébrales

II. Prise en charge thérapeutique

A. Traitement conventionnels

B. Place de l'imagerie et de la radiothérapie externe

III. Recherche

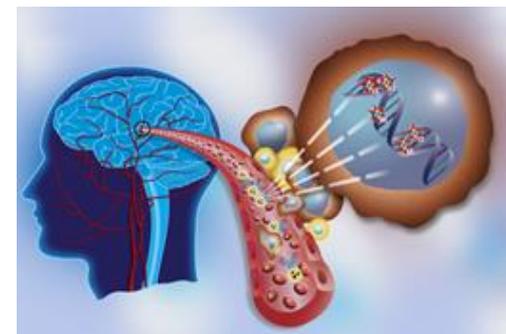
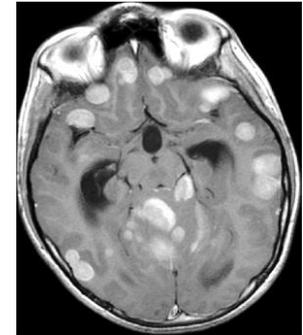
A. Autres traitements de recherche ?

B. Radiothérapie interne vectorisée

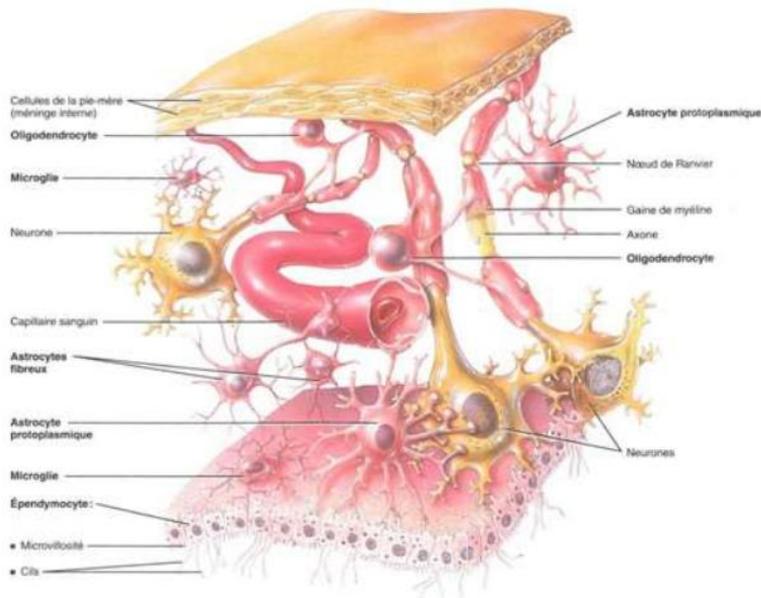
C. Phase précoce : le rôle de l'inflammation ?

D. ^{212}Pb -VCAM-1

IV. Discussion



ANATOMIE / HISTOLOGIE CÉRÉBRALE



☐ Les méninges: => Méningiomes

- ☐ Dure mère
- ☐ Arachnoïde
- ☐ Pie mère

☐ La glie: => Gliomes

☐ Oligodendrocytes => Oligodendrocytomes
à l'origine des gaines de myéline entourant les axones des fibres nerveuses

☐ Les cellules épendymaires forment une paroi qui délimite les différentes cavités du système nerveux central

☐ Astrocytes qui assurent globalement l'homeostasie du milieu
=> Astrocytomes

☐ Microglie assurant la phagocytose.

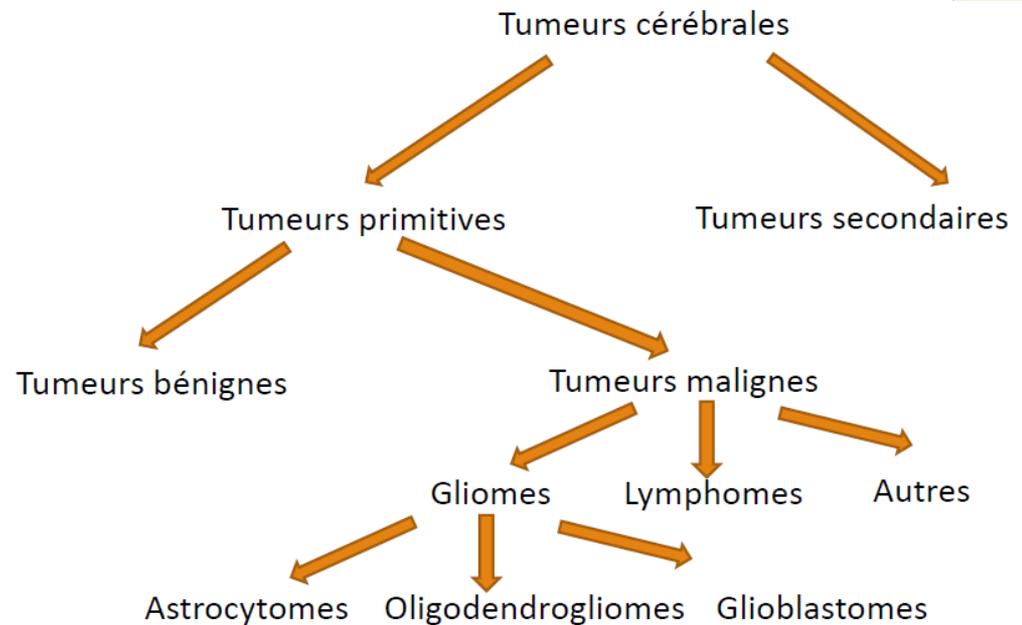
☐ Les neurones

☐ Autres tissus: Hypophyse, vaisseaux.

=> Adénomes hypophysaires

ANATOMIE / HISTOLOGIE CÉRÉBRALE

- ❑ Importance de classer et stadifier une tumeur.
- ❑ Impact thérapeutique.
- ❑ Impact pronostique.
- ❑ Impact épidémiologique.
- ❑ Tumeurs sont dénommées en tenant compte de la cellule « d'origine »



EPIDÉMIOLOGIE

Quelques chiffres...

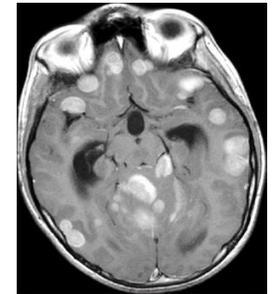
LES TUMEURS PRIMITIVES

- ❑ Incidence des tumeurs intracrâniennes primitives de l'adulte:
 - ❑ 10-20/100 000 habitants par an
 - ❑ 6 000 nouveaux cas/an en France
- ❑ Les tumeurs primitives les plus fréquentes:
 - ❑ méningiomes (40 %)
 - ❑ gliomes tous grades confondus (30 %)
 - ❑ adénomes hypophysaires (10 %)
 - ❑ Autres tumeurs (20%)

LES TUMEURS SECONDAIRES

- ❑ = Metastases
- ❑ plus fréquentes que les tumeurs primitives intracrâniennes
- ❑ Environ 10x plus fréquentes que les tumeurs primitives
- ❑ 60 à 70% surviennent entre 40 et 60 ans
- ❑ 25% des cancers se compliquent de métastases cérébrales.

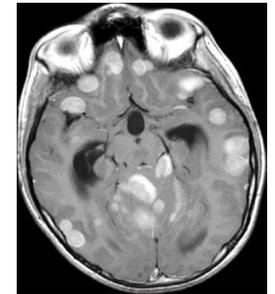
MÉTASTASES CÉRÉBRALES



Brain metastases MRI
Vide et al., 2011

- Cellules tumorales ayant quitter la localisation du cancer primaire pour aller dans le compartiment sanguin et enfin réussir à passer la BHE
- Tumeurs cérébrales les plus fréquentes (Takei *et al.*, 2016)
- Dix fois plus fréquentes que les tumeurs cérébrales primitives (Rudà & Soffietti, 2016)
- Augmentation de l'incidence et de la prévalence des métastases cérébrales au cours des dernières décennies
- Cancer primaire du poumon (40%) et cancer du sein (20%) (Schuette *et al.*, 2004)

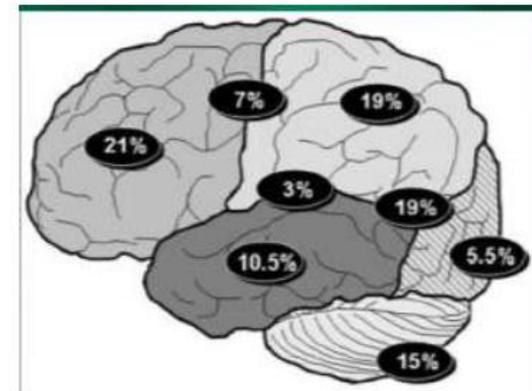
MÉTASTASES CÉRÉBRALES



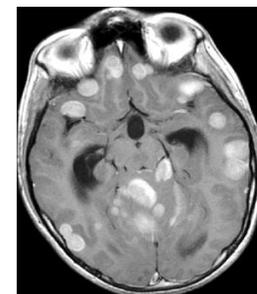
Brain metastases MRI
Vide et al., 2011

TABLE 1.1. Influence of primary tumor type on the number of clinically detected brain metastases, disease progression, and survival time^a

Primary tumor type	Total (%)	Single metastasis (%)	Multiple metastases (%)	Diagnosis to metastases (mo)	Metastasis to death (mo)
Lung	40	48	52	3–6	4
Breast	17	49	51	40	4
Melanoma	11	49	51	31	5
Renal cell	6	56	44	28	6
Gastrointestinal	6	67	33	14	3



MÉTASTASES CÉRÉBRALES



Brain metastases MRI
Vide et al., 2011

- Le traitement est très dépendant de la situation clinique du patient
- Il faut toujours évaluer :
 - La situation extra cérébrale: maladie contrôlée ou non contrôlée.
 - Histologie de la tumeur primitive
 - Etat général du patient
 - Ressources thérapeutiques encore disponibles
 - Le nombre de metastastases : Unique / Oligo (entre 2 et 6-7) / Multi
 - La topographie des métastases cérébrales
 - Statut mutationnel de la tumeur.

I. Métastases cérébrales

II. Prise en charge thérapeutique

A. Traitement conventionnels

B. Place de l'imagerie et de la radiothérapie externe

III. Recherche

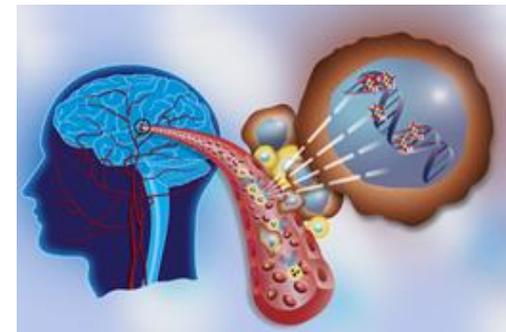
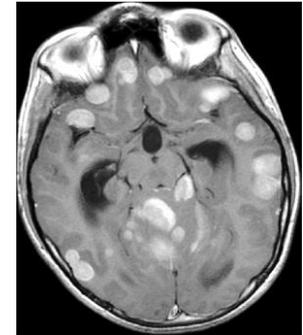
A. Autres traitements de recherche ?

B. Radiothérapie interne vectorisée

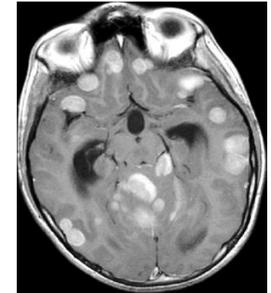
C. Phase précoce : le rôle de l'inflammation ?

D. ^{212}Pb -VCAM-1

IV. Discussion



➤ Traitements conventionnels :

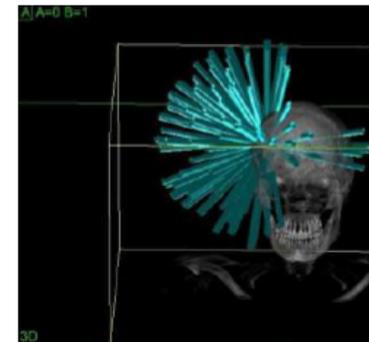
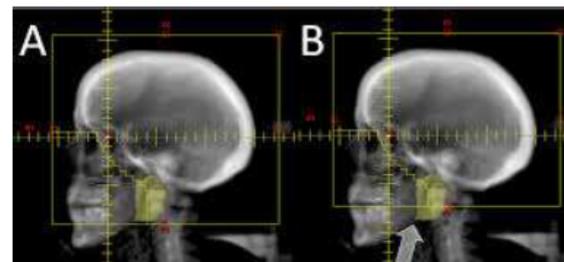


Brain metastases MRI
Vide et al., 2011

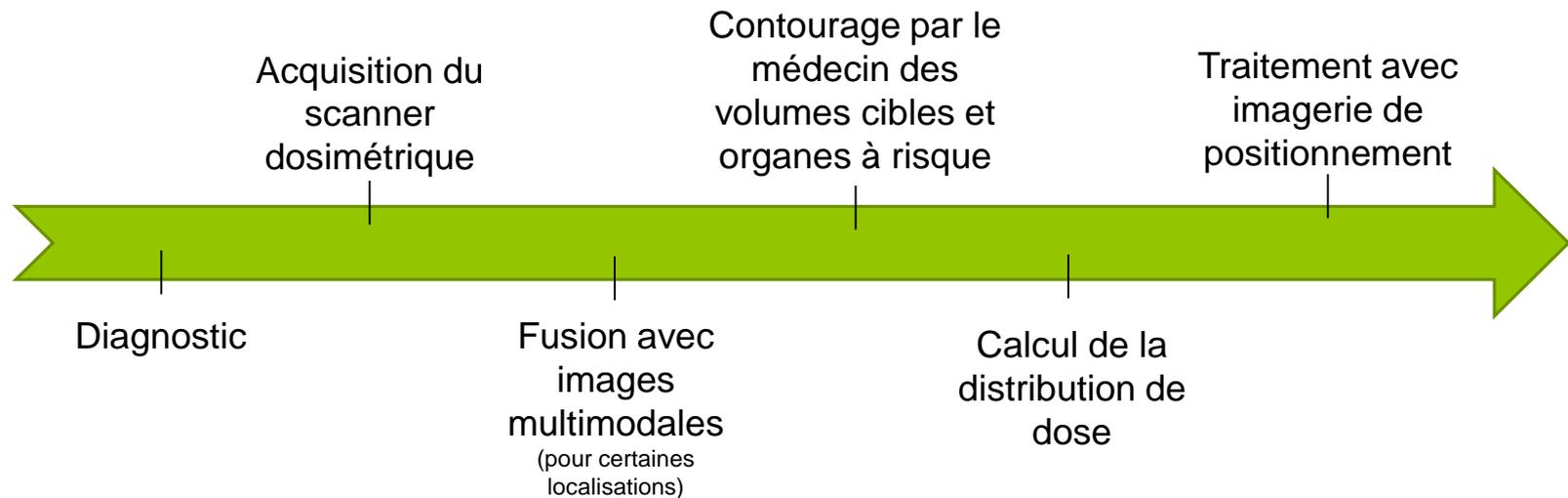
- En cas de métastase unique ou si lésion menaçante
 - Chirurgie suivie d'une radiothérapie stéréotaxique du lit opératoire.

- En cas de métastases multiples moins inférieures à 10 (et maladie contrôlée par ailleurs)
 - Radiothérapie stéréotaxique multifocale.

- En cas de métastases multiples
 - Irradiation encéphalique in toto



➤ Prise en charge des patients en radiothérapie



➤ Prise en charge des patients en radiothérapie



Diagnostic

Personnes impliquées :

- Manipulateurs en électroradiologie (**service de radiologie**)
- Radiologues
- Ingénieur en imagerie / physicien médical

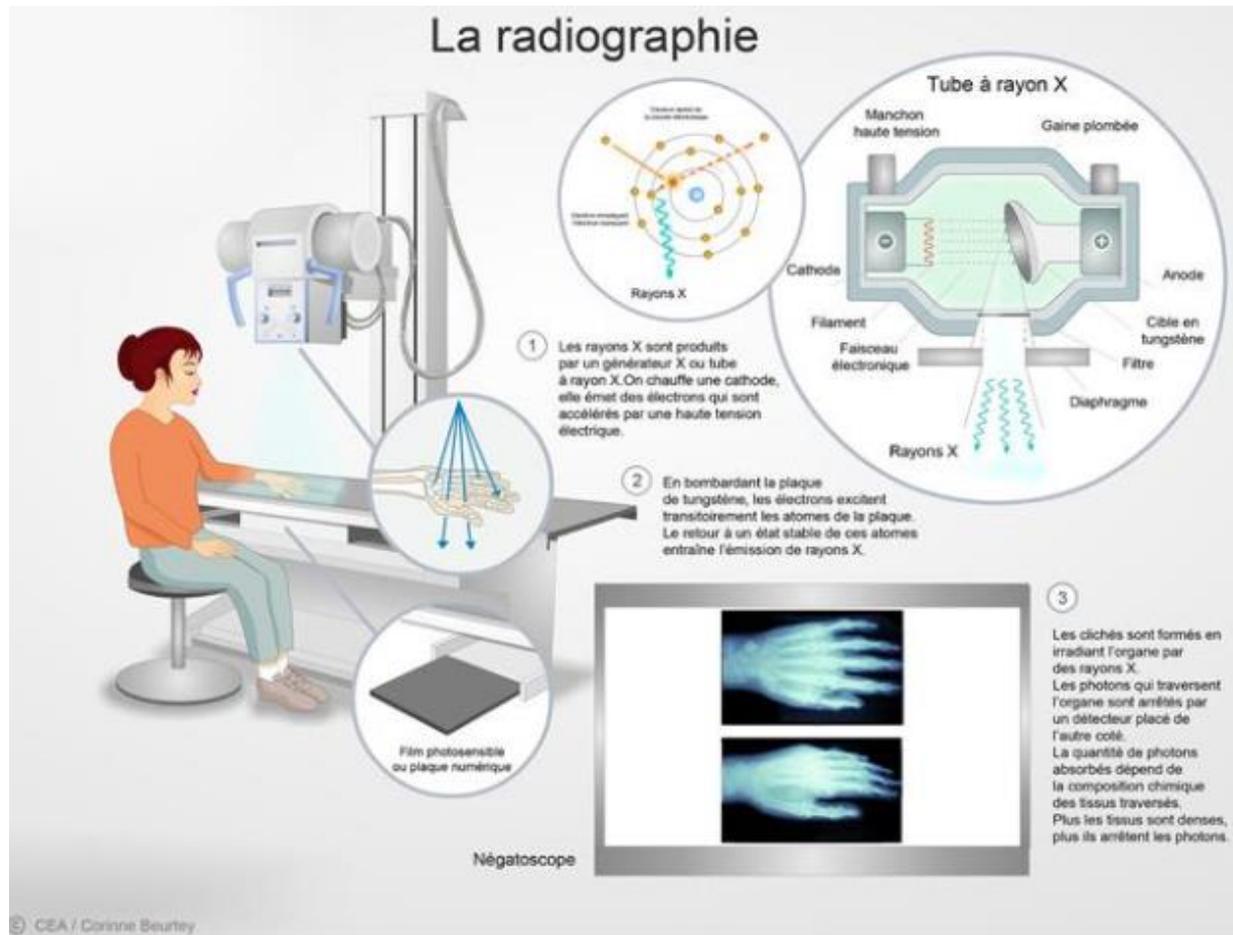
➤ Place de l'imagerie

➤ *IRM, TEP, CT, scanner, radio ??*



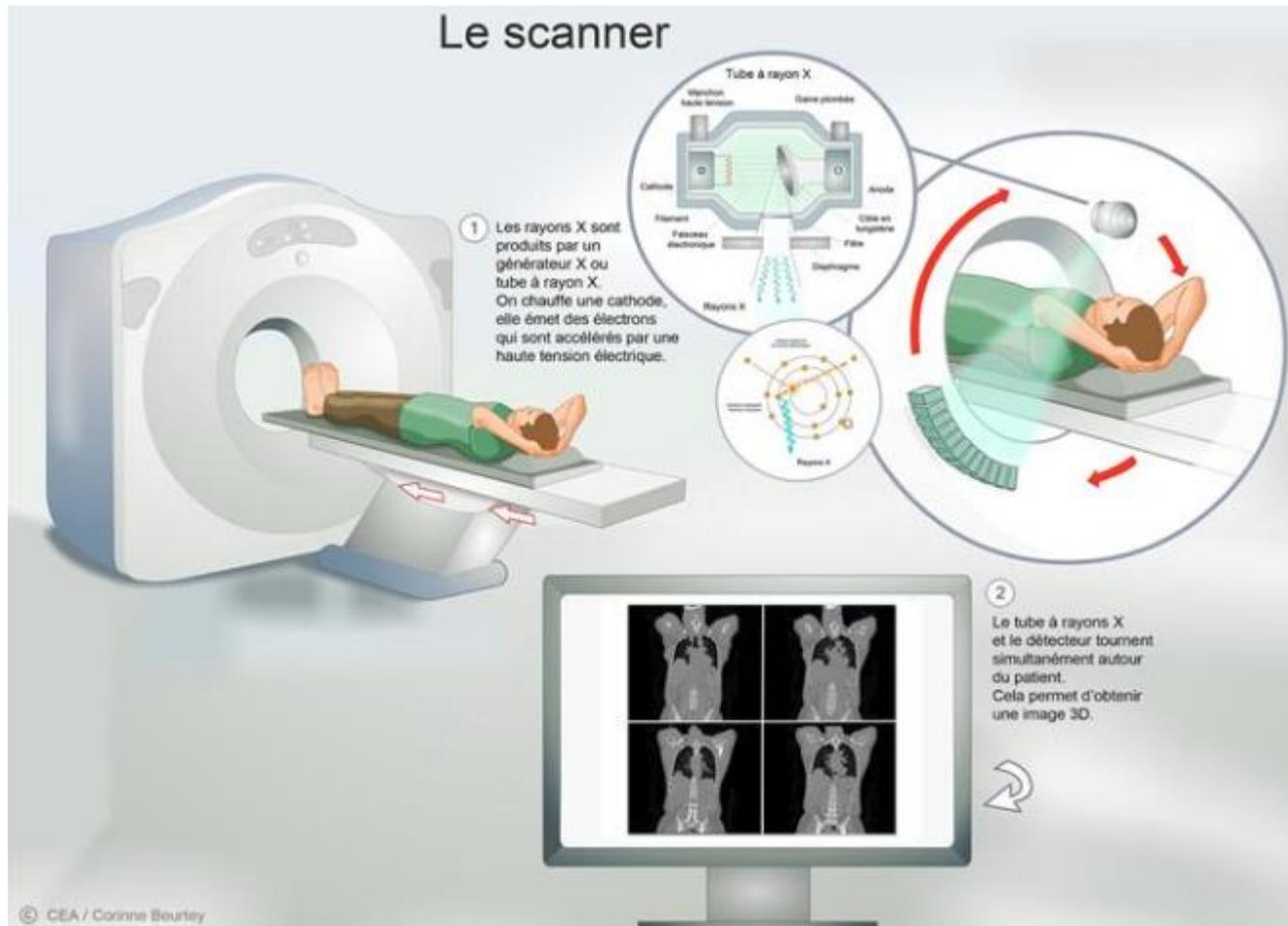
➤ Place de l'imagerie

➤ IRM, TEP, CT, radio ??



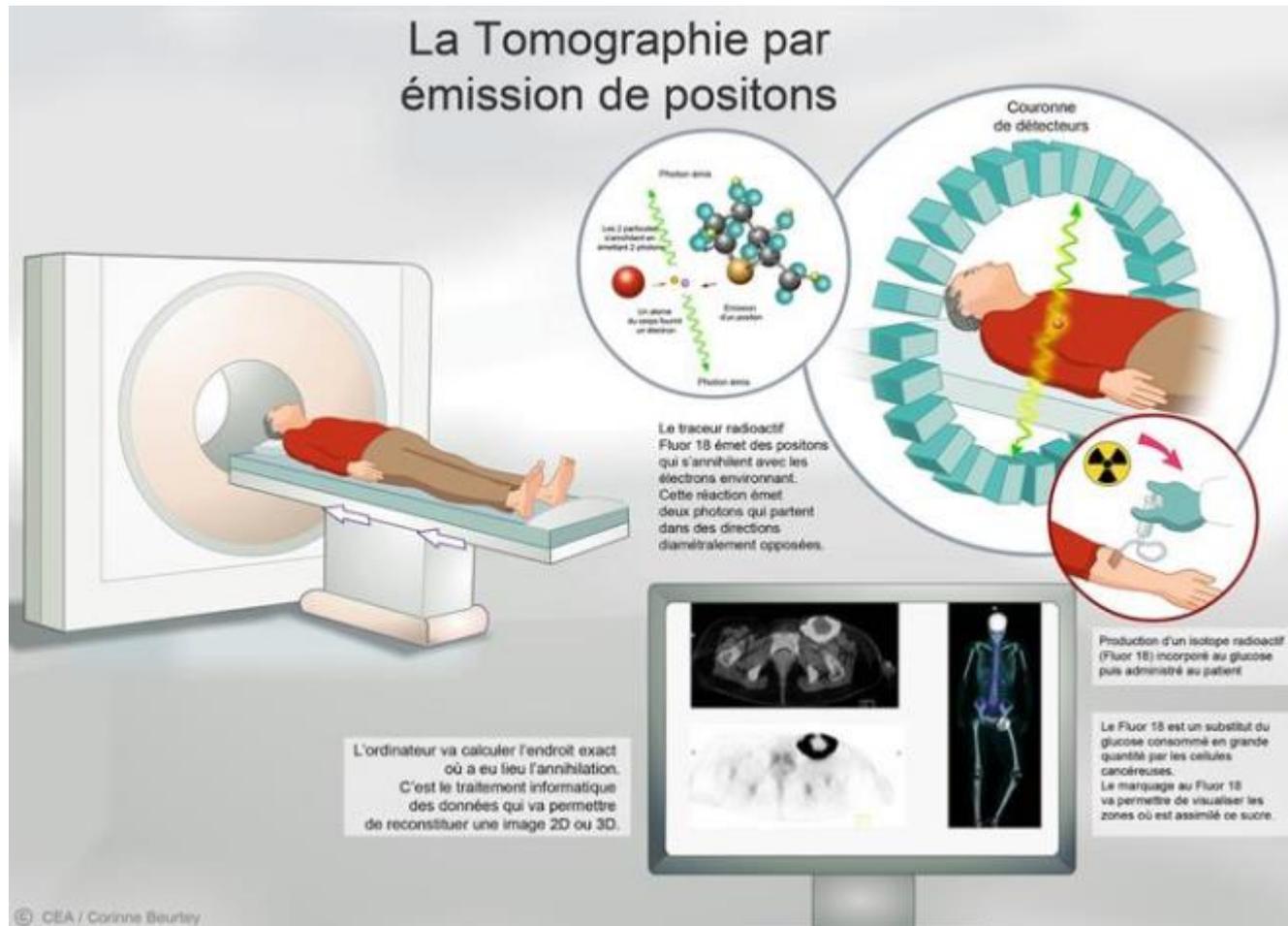
➤ Place de l'imagerie

➤ IRM, TEP, CT, radio ??



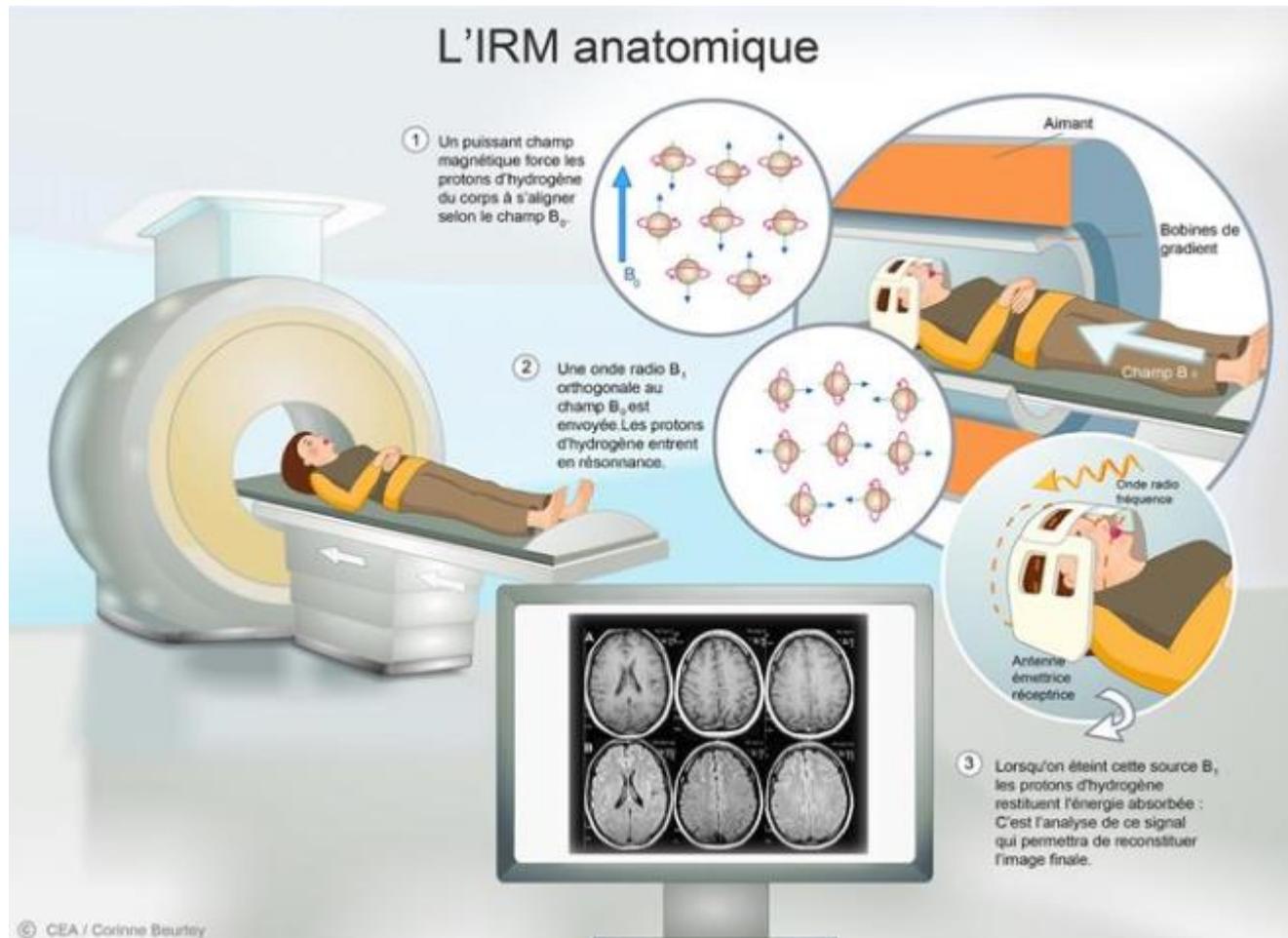
➤ Place de l'imagerie

➤ IRM, TEP, CT, radio ??



➤ Place de l'imagerie

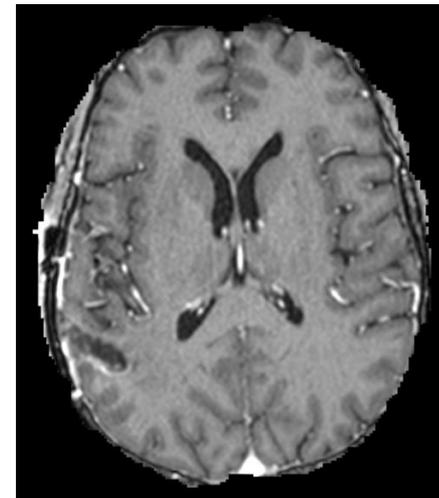
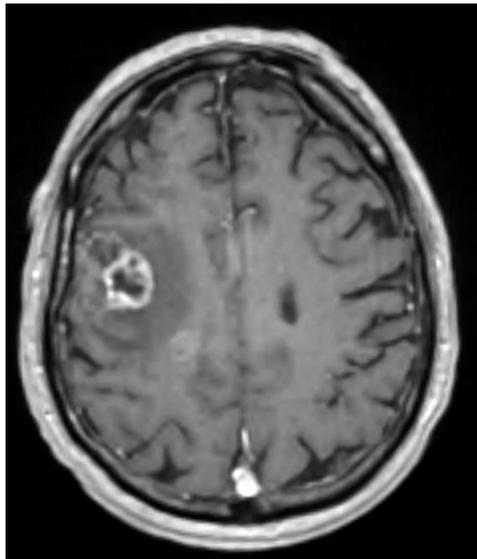
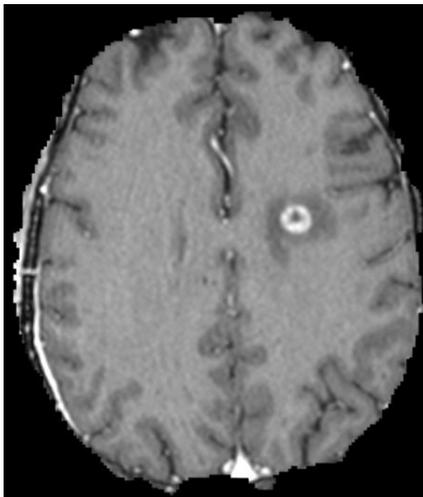
➤ IRM, TEP, CT, radio ??



➤ Place de l'imagerie

➤ Prescription d'examen IRM suite à :

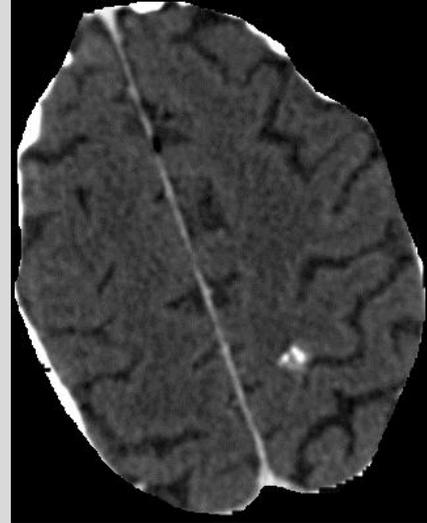
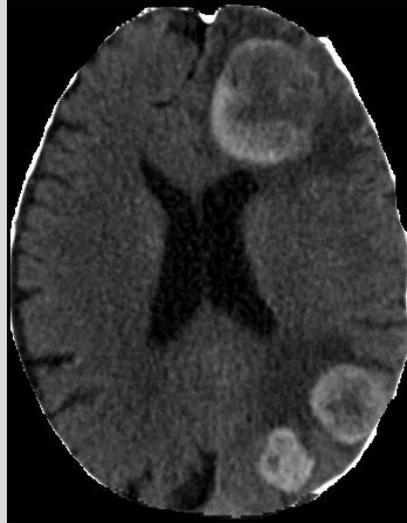
- ❑ Symptômes (céphalées, troubles cognitives....)
 - 19% des patients avec cancer primaire non connu ! *Füreder et al., (2018)*
- ❑ Cancer primaire avec incidence forte de développement métastatique cérébral (cancer du sein HER2+, cancer du poumon, mélanome...)



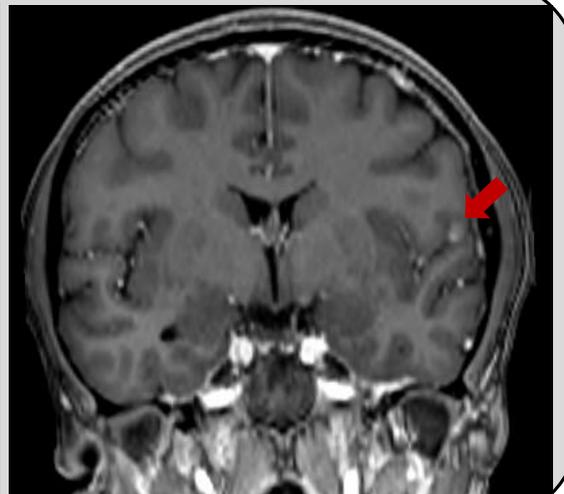
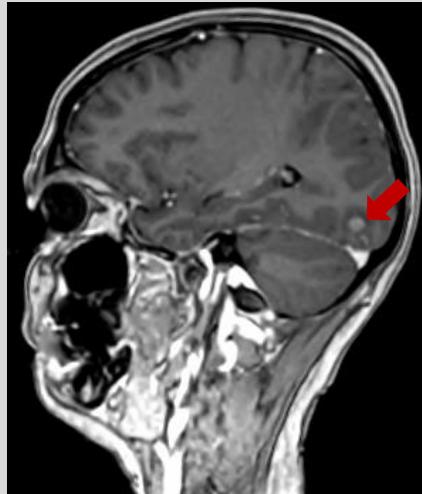
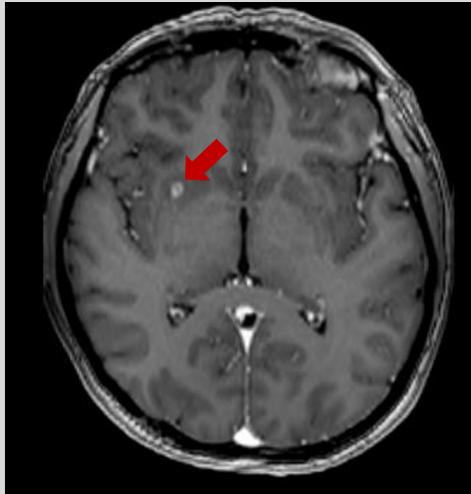
II. Prise en charge thérapeutique

➤ Place de l'imagerie

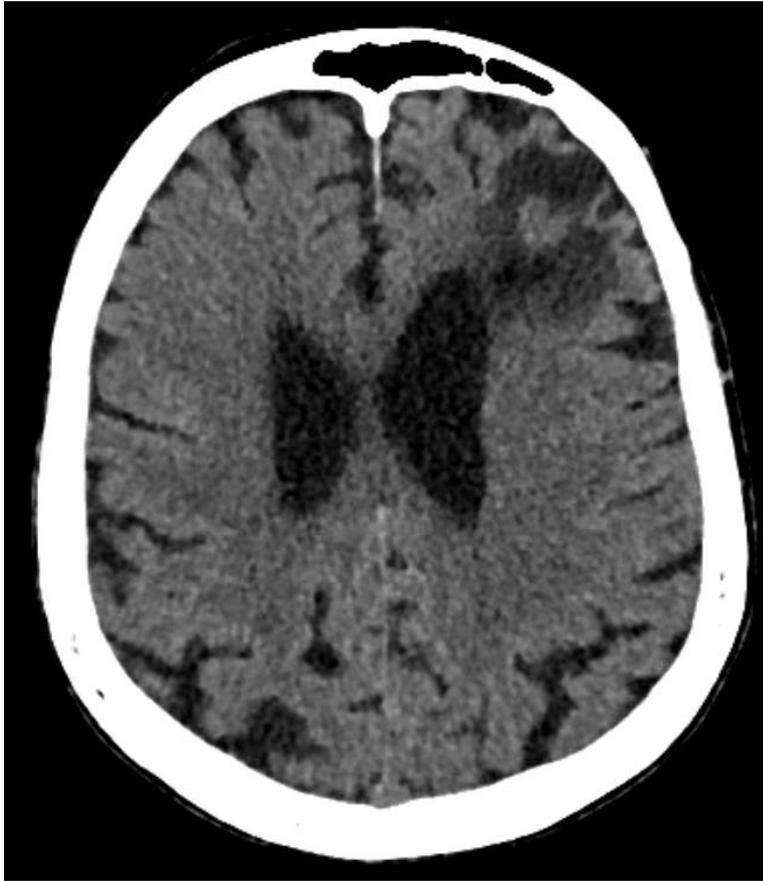
SCANNER



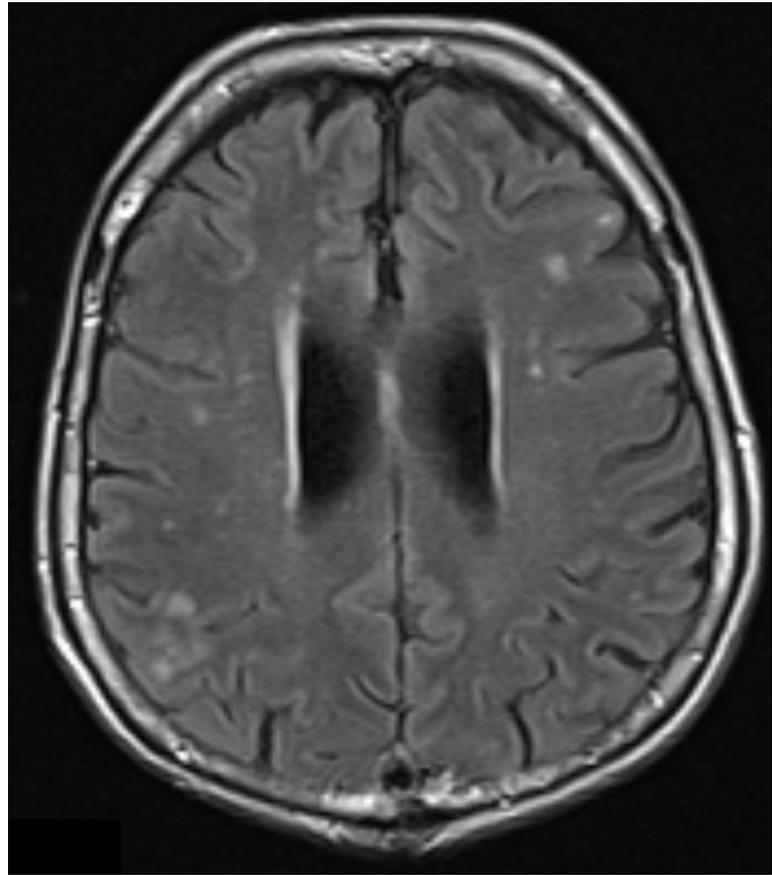
IRM



- Place de l'imagerie et de la radiothérapie externe



SCANNER



IRM

➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

Acquisition du
scanner
dosimétrique

Diagnostic



Personnes impliquées :

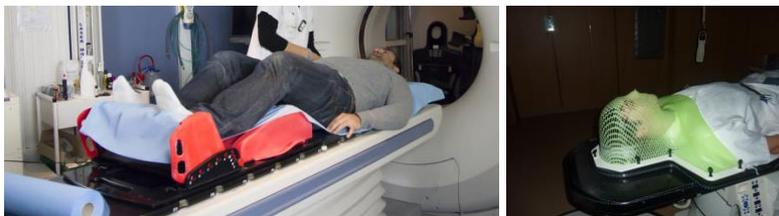
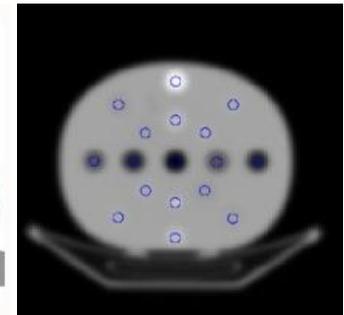
- Manipulateur en électroradiologie (**service de radiothérapie**)
- Ingénieur en imagerie / physicien médical

II. Prise en charge thérapeutique

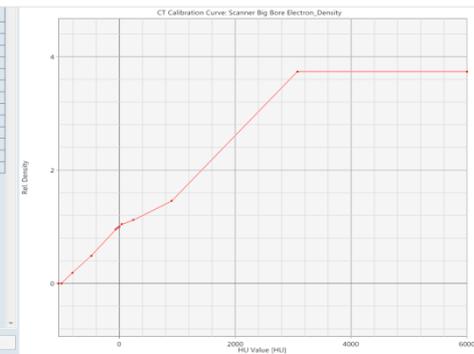
➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

○ Acquisition du scanner dosimétrique en condition de traitement

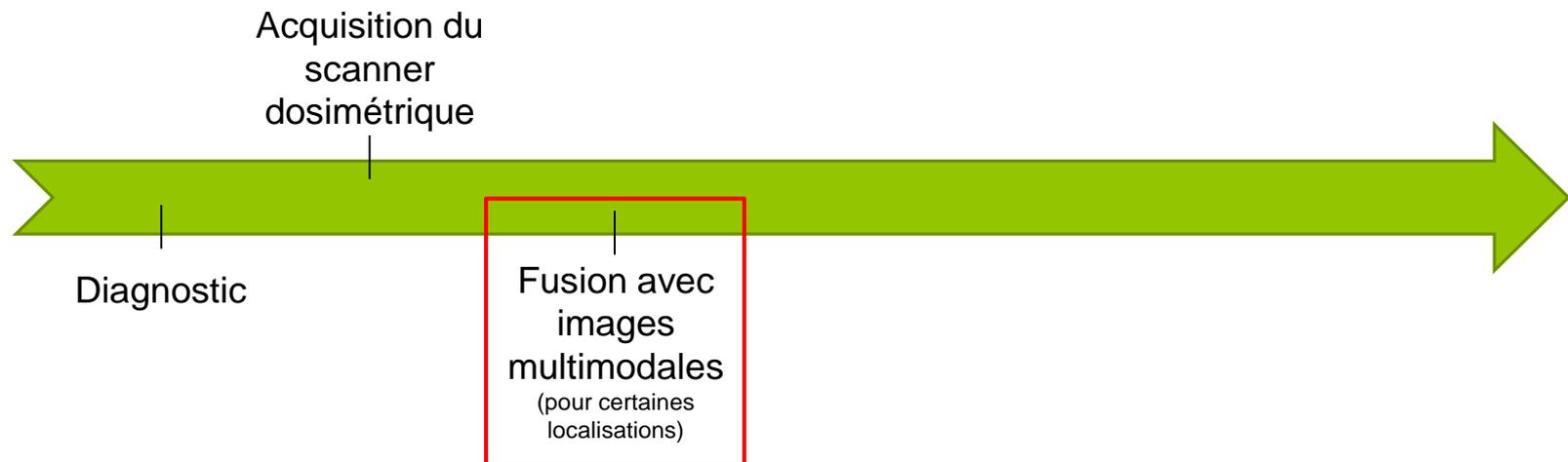
- Grand FOV (pour les contentions)
- Lasers mobiles
- Table plate avec indexations
- Calibré pour le calcul dosimétrique: nombre UH \rightarrow densité (g/cm^3) : courbe dans le TPS



HU	D
-1050.000	0.000
-1000.000	0.001
-811.000	0.190
-485.000	0.489
-65.000	0.949
-30.000	0.976
-2.000	1.000
43.000	1.043
51.000	1.052
243.000	1.137
903.000	1.456
2069.000	1.725
6000.000	3.735



➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

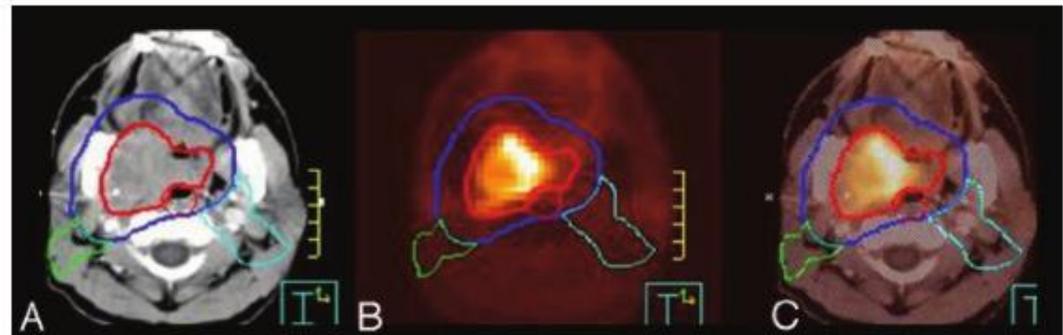
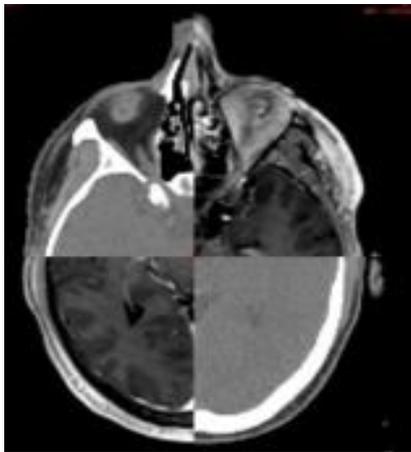


Personnes impliquées :

- Manipulateur en électroradiologie (**service de radiologie**)
- Manipulateur en électroradiologie (**service de médecine nucléaire**)
- Manipulateur en électroradiologie (**service de radiothérapie**)
- Ingénieur en imagerie / physicien médical

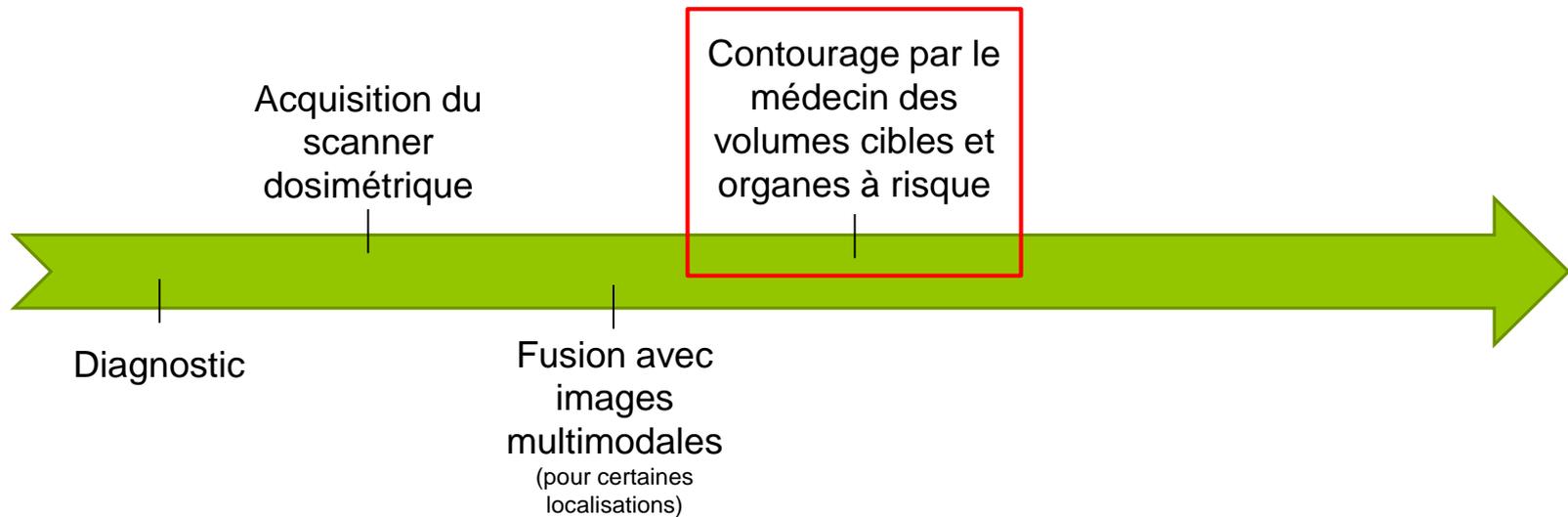
➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

- Fusion rigide des images IRM et TEP sur le scanner dosimétrique pour certaines localisations
 - IRM
 - crane, pelvis
 - TEP [^{18}F]-FDG
 - poumon, col de l'utérus, ORL (captation « tout ou rien » des ganglions)



Subramaniam et al., 2009

➤ Prise en charge des patients en radiothérapie



Personnes impliquées :

- Radiothérapeute
- Manipulateur en électroradiologie (**service de radiothérapie**)

➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

- **Contourage volumes cibles**

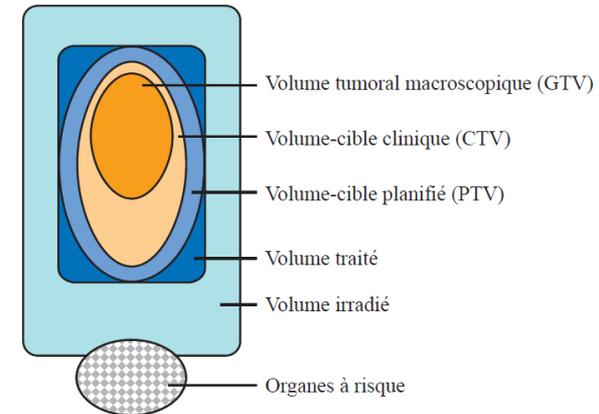
- **Contourage GTV et CTV (médical)**

- GTV: visible sur l'imagerie
- CTV: GTV + extensions infracliniques, non visibles sur l'imagerie, mais connues à partir de l'histoire naturelle de la maladie

- **Création du PTV (physique) à partir du CTV en fonction**

- Localisation
- Contention
- Système de repositionnement (2DMV, 2kV, CBCT)
- Technique (3D, IMRT)

- ORL: 5 mm
- Crane; 3 mm
- Col de l'utérus: 10 mm
- Sein: 5 mm



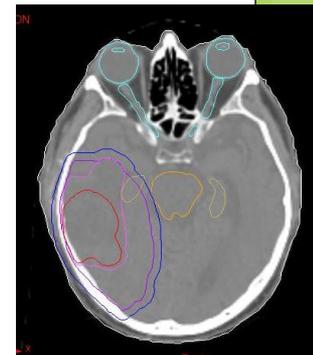
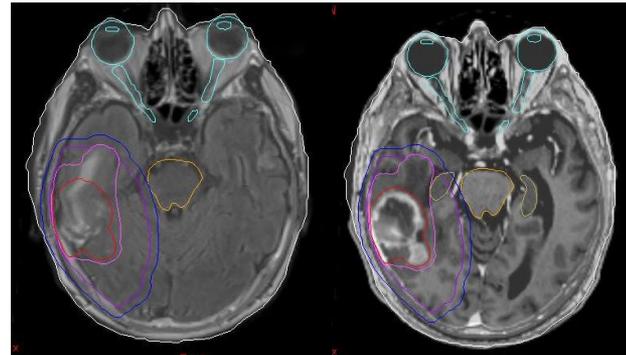
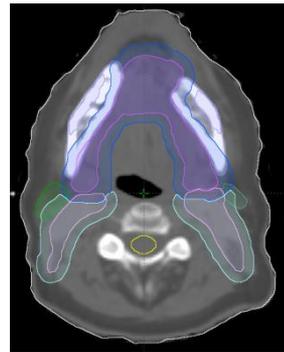
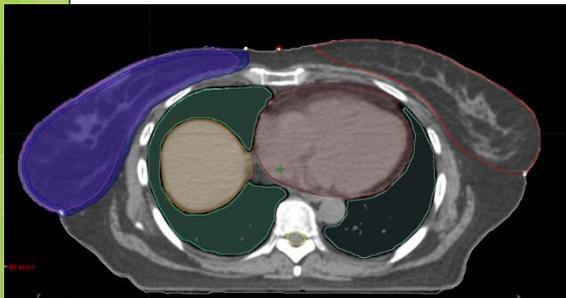
Exemple pour le crane *Mazumoto et al., 2009, Kantor et al., 2005; MD Anderson*
(Marge pour la prise en compte des cellules malignes isolées au sein de l'œdème)

➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

• Contourage volumes cibles

• En fonction de la localisation: **± imagerie Multimodale**

- **Sein:** GTV et CTV sur le scanner
- **ORL:** GTV et CTV sur scanner avec PET [¹⁸F]-FDG pour ganglions (« tout ou rien »)
- **Crane:** GTV contouré sur T1w-Gd et CTV contourés sur le FLAIR
- ...



• Contourage organes à risque

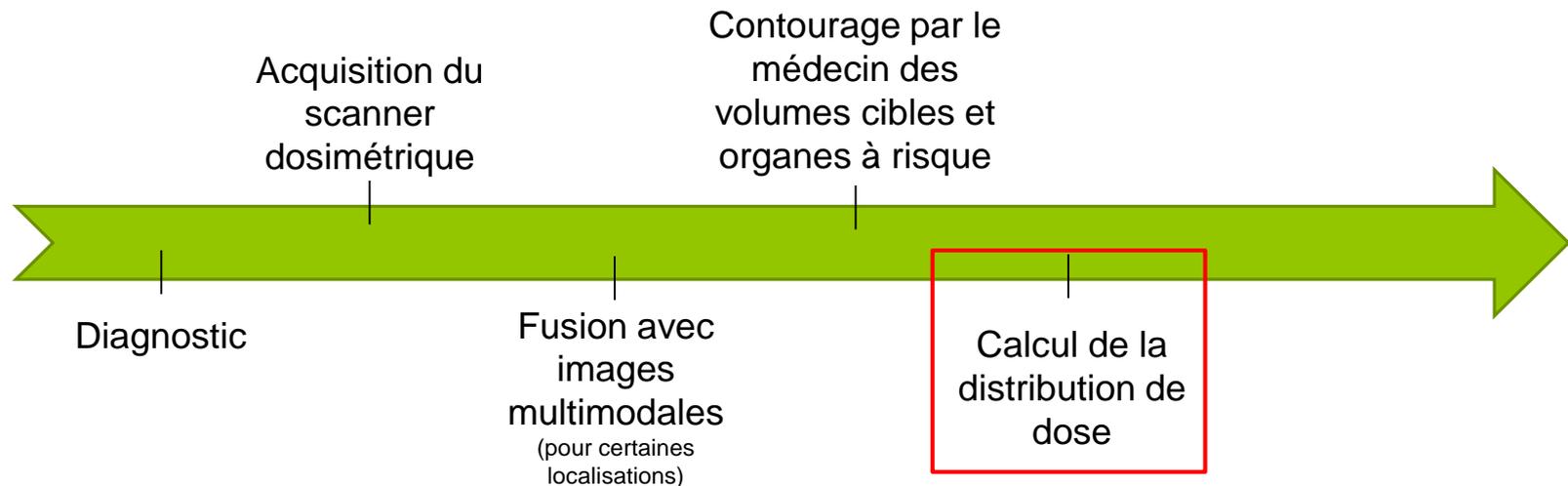
• En fonction de la localisation: **± imagerie Multimodale**

- **Sein:** moelle, poumon, foie, cœur...sur le scanner
- **ORL:** parotides, mandibules, moelle,... sur le scanner
- **Crane :** nerf optique, chiasma...sur l'IRM
- ...



Transfert des structures sur le scanner dosimétrique

➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

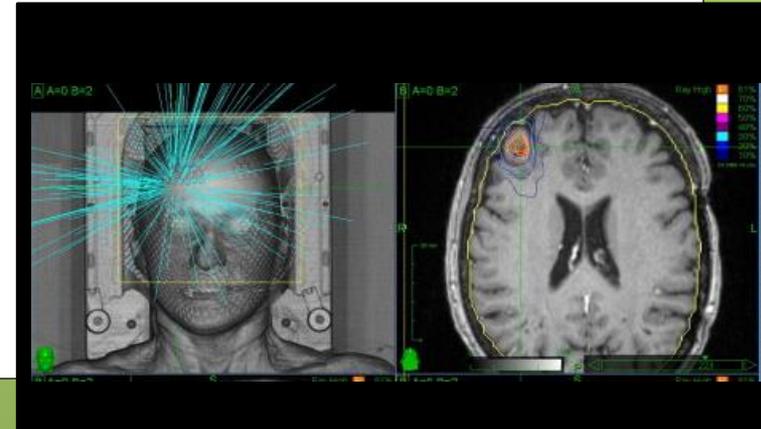
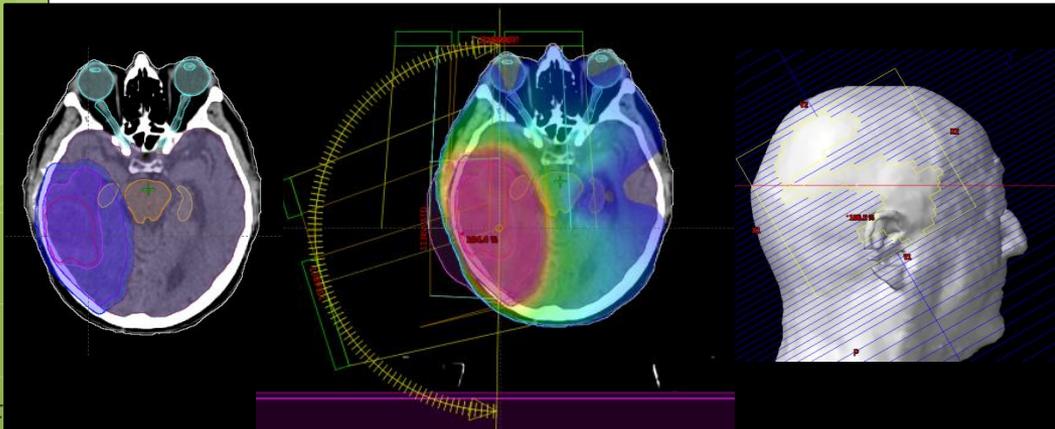
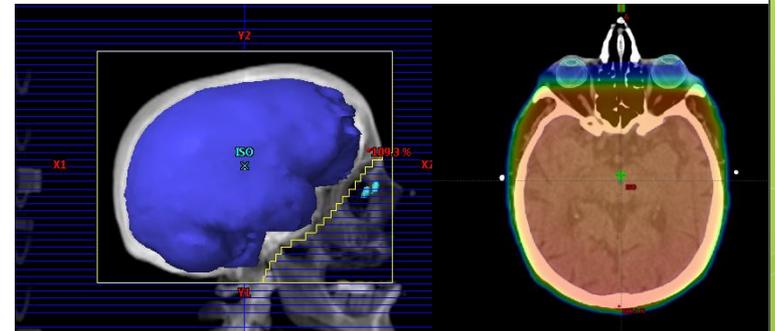
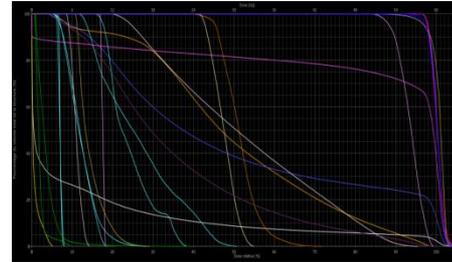


Personnes impliquées :

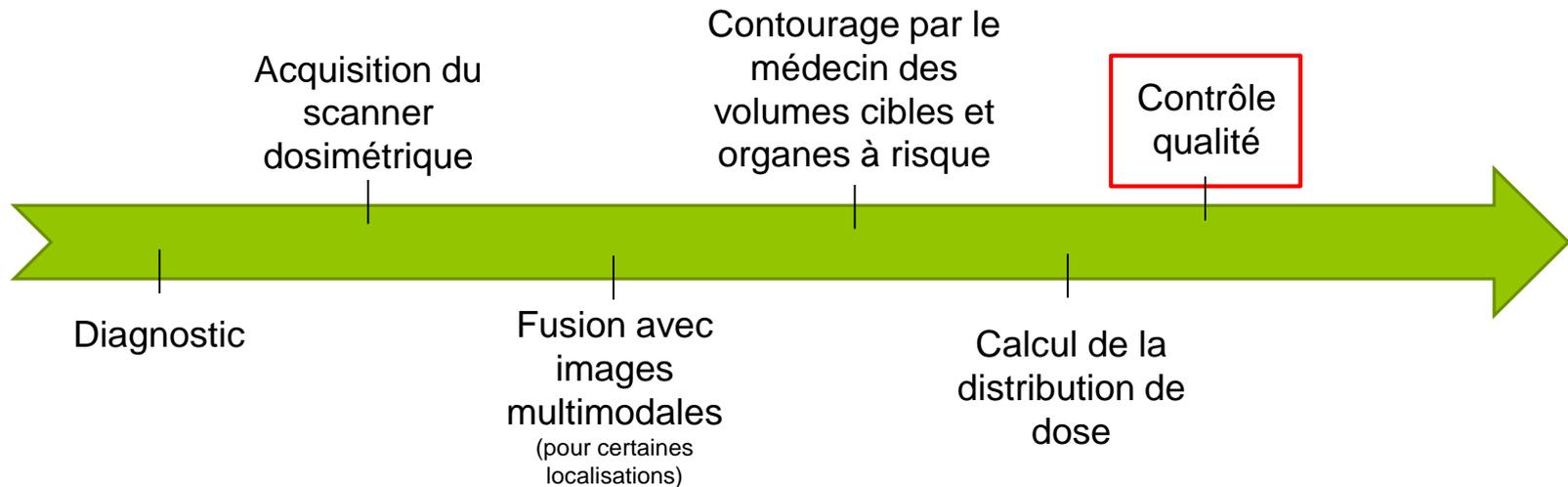
- Dosimétriste
- Physicien médical en RT

➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

- Calcul de la distribution de dose
 - Avec TPS (*Treatment Planing System*)
 - Sur le CT dosimétrique
 - Respect des contraintes dosimétriques
- Différentes techniques
 - RC3D: Radiothérapie Conformationnelle 3D
 - IMRT: *Intensity Modulated RadioTherapy*
 - IMRT *Step and Shut*
 - IMRT *Sliding Window*
 - VMAT (ArcThérapie)
 - Cyberknife (mini-fx)
 - Protonthérapie

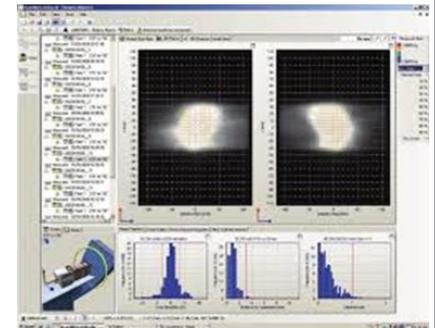


➤ Prise en charge des patients en radiothérapie



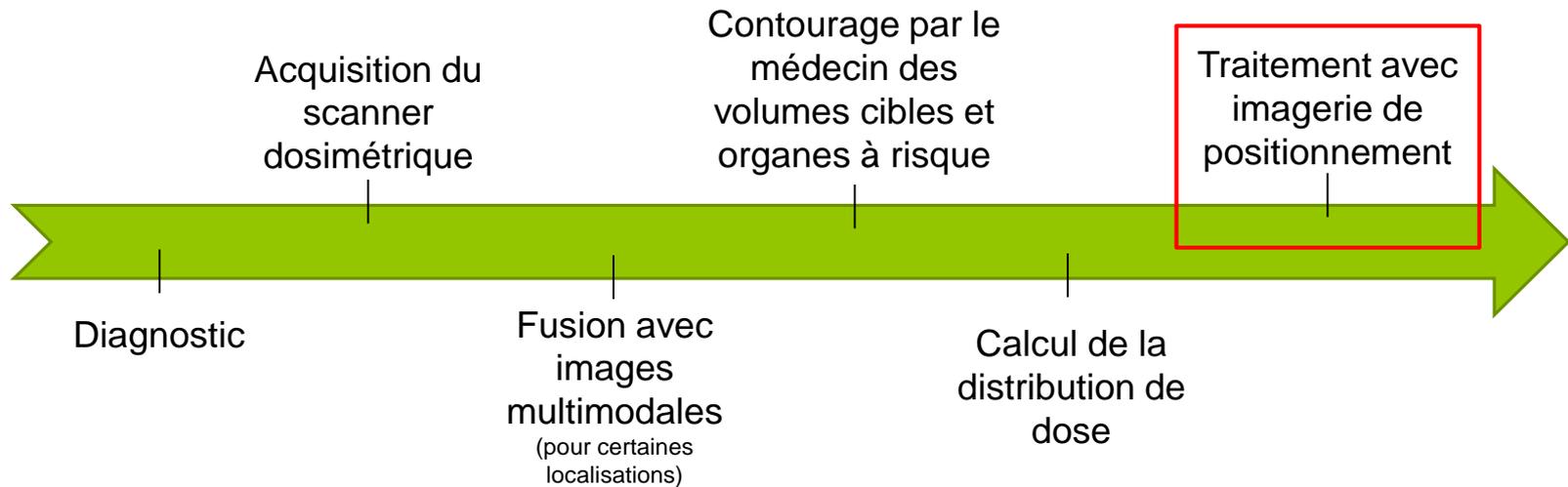
Personnes impliquées :

- Technicien en physique médical
- Physicien médical en RT



Phantom Delta4 and Scandidos logiciel

➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

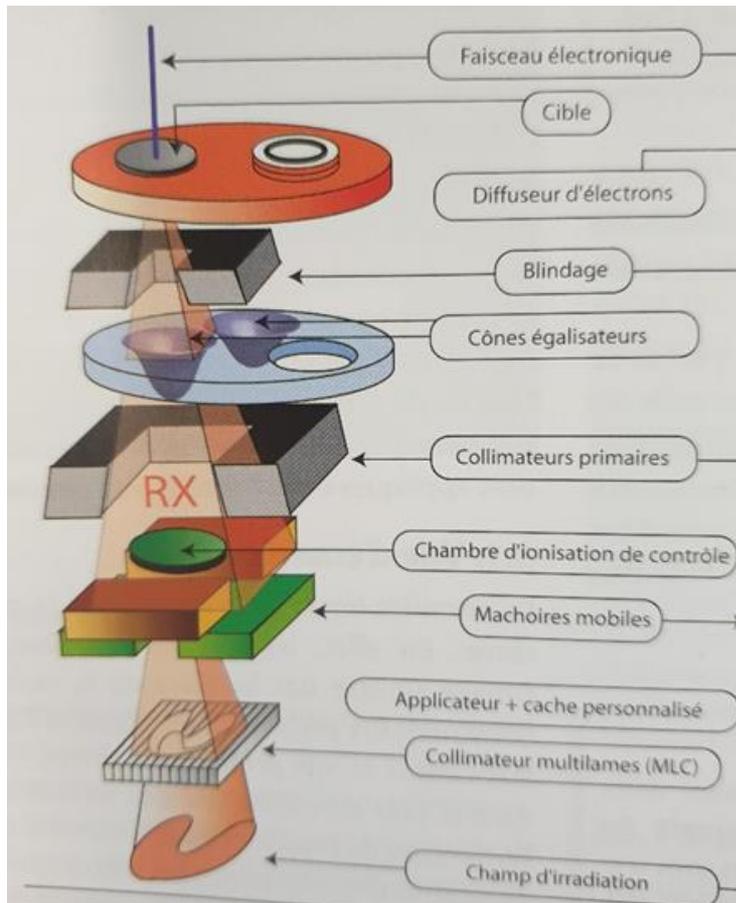


Personnes impliquées :

- Manipulateur en électroradiologie (**service de radiothérapie**)
- Physicien médical en RT

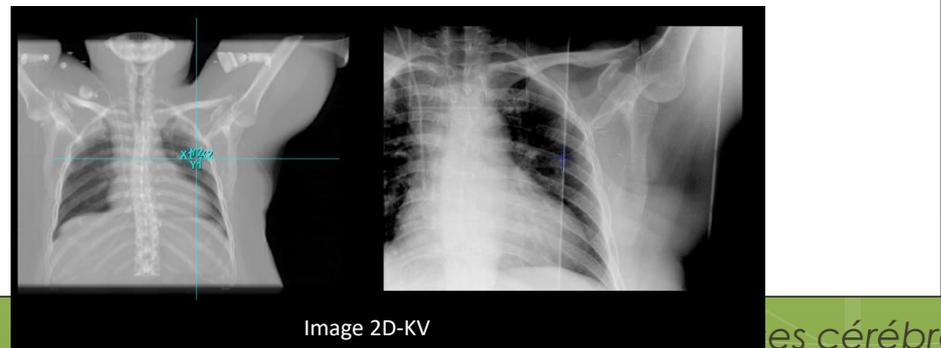
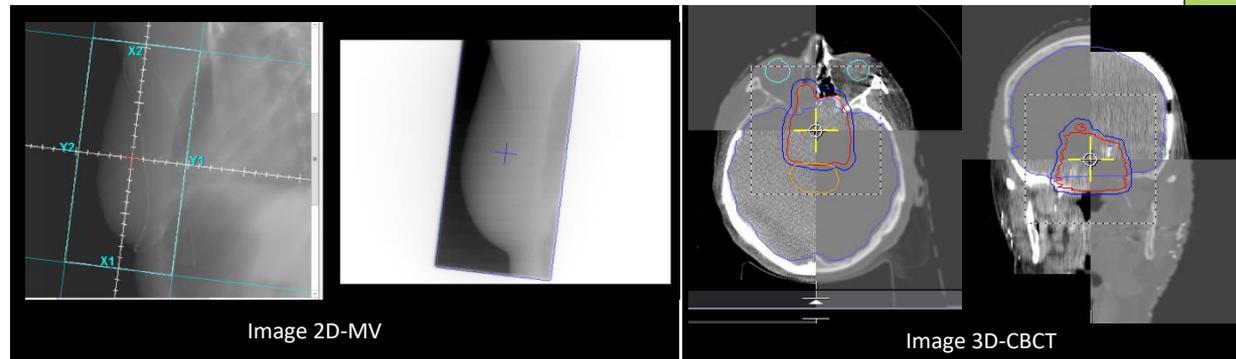
II. Prise en charge thérapeutique

➤ Traitement de radiothérapie externe



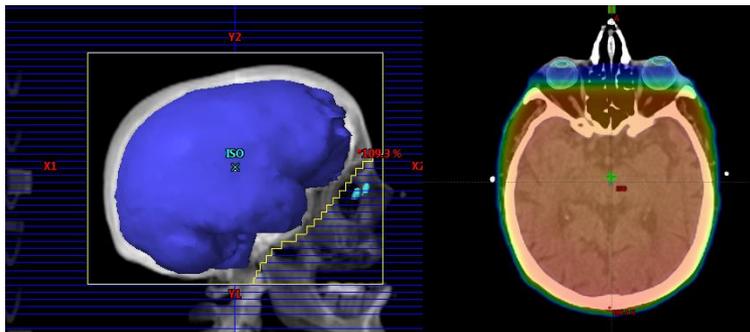
➤ Prise en charge des patients en radiothérapie

- Traitement avec imagerie de positionnement (IGRT: *Imaging Guided RadioTherapy*)
 - Différentes modalités en fonction de la localisation
 - Image 2DMV : imageur portal (recalage sur les tissus mous)
 - Image 2DkV et CBCT: tube kV (recalage sur de l'os)
 - Comparaison avec le scanner dosimétrique

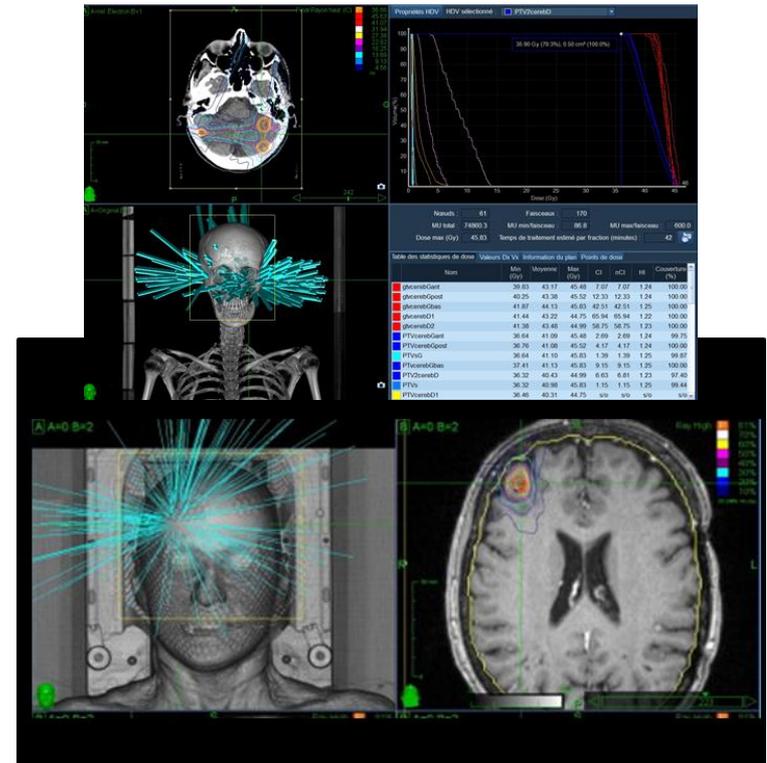


es cérébrales

➤ Prise en charge des patients en radiothérapie – cas des MC



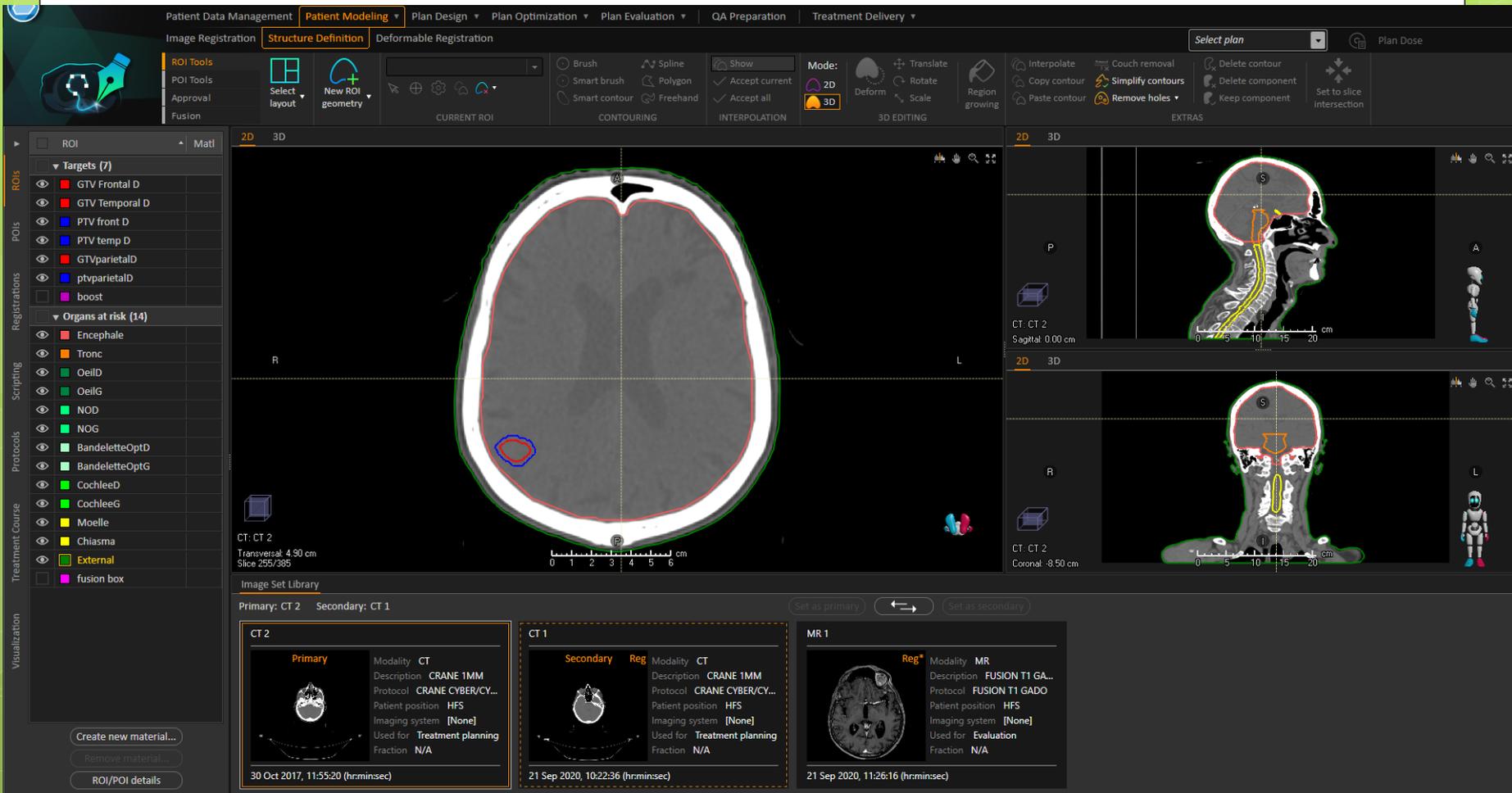
Encéphale *in toto* (EIT)



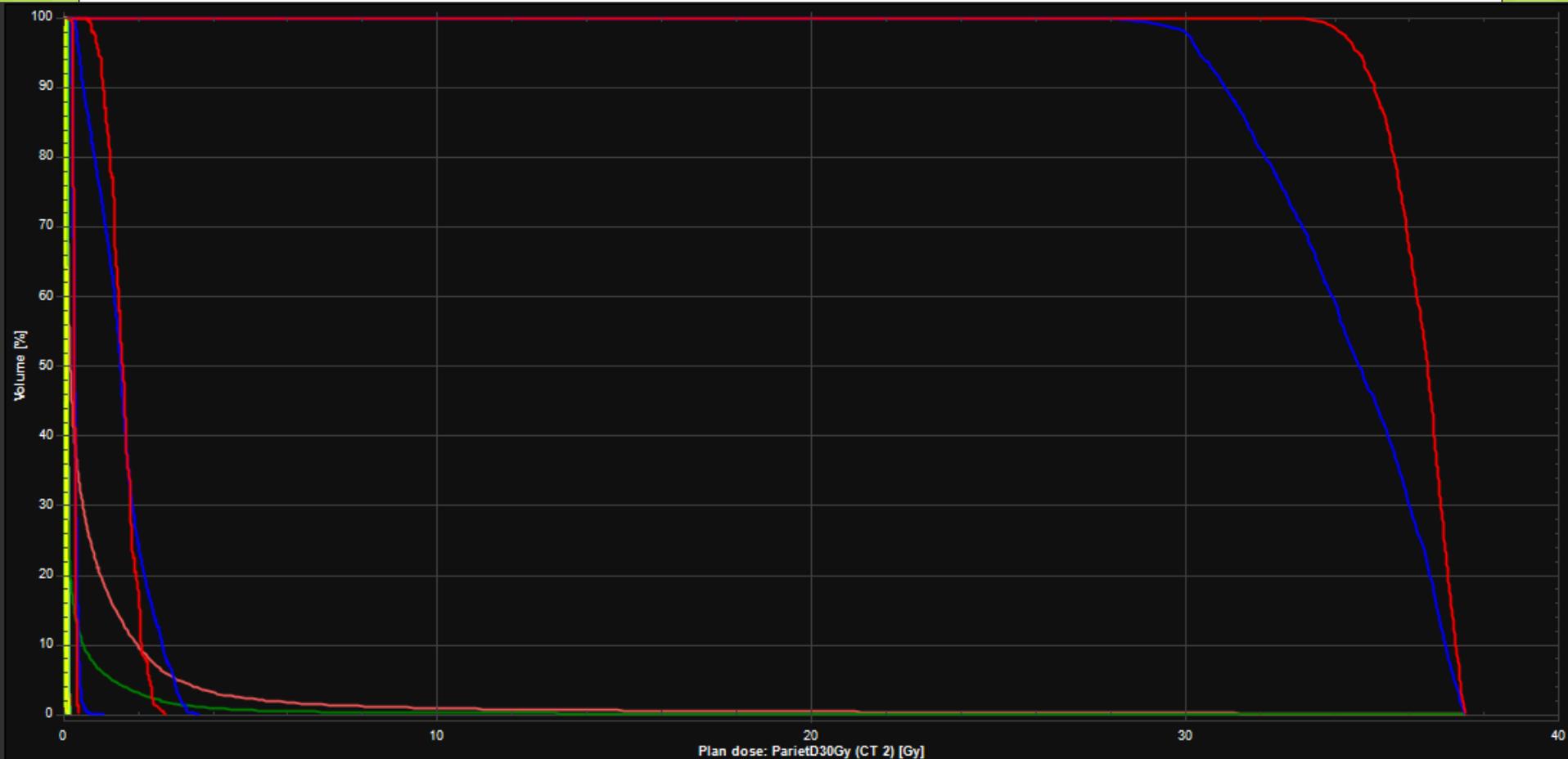
Radio-chirurgie / radiothérapie stéréotaxique (SRS)

II. Prise en charge thérapeutique

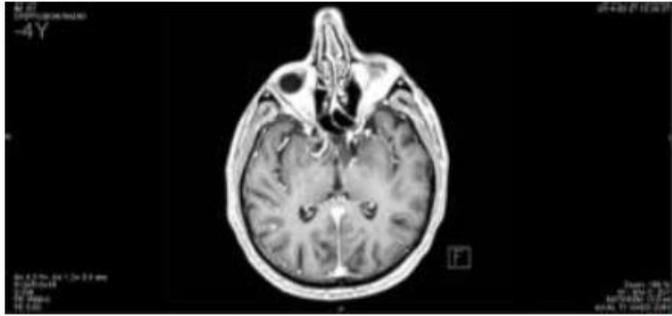
➤ Prise en charge des patients en radiothérapie – cas des MC



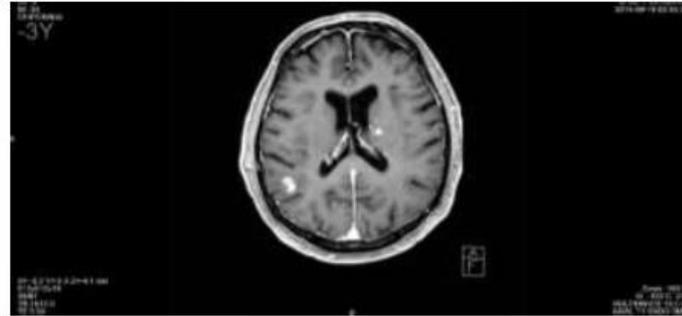
- Prise en charge des patients en radiothérapie
 - histogramme dose volume (HDV)



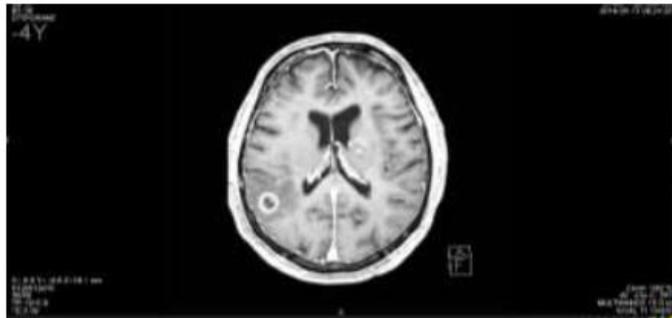
➤ Suivi post-traitement



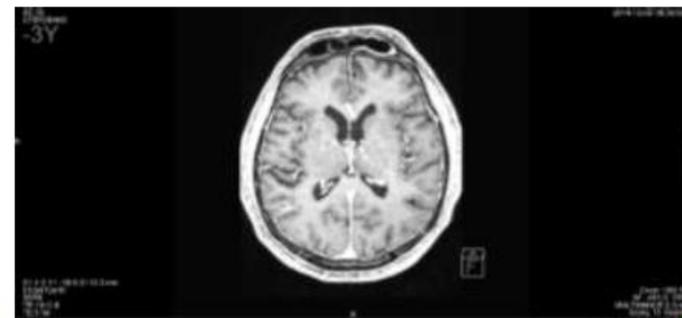
Février 2014



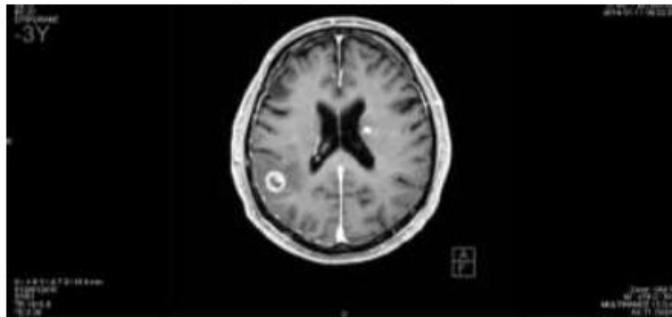
Septembre 2014



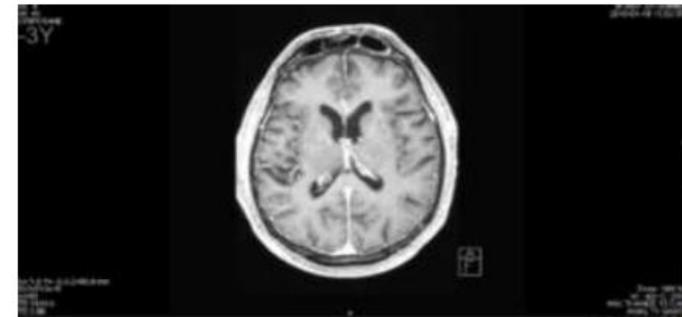
Juin 2014



Novembre 2014



Juillet 2014



Avril 2015

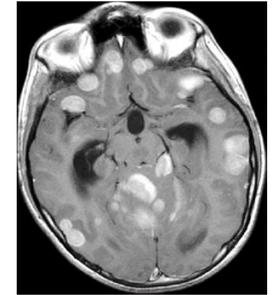
➤ Traitements conventionnels :

➤ Chirurgie

➤ Radiothérapie externe :

❑ >10 MC = Cerveau en entier (WBRT)

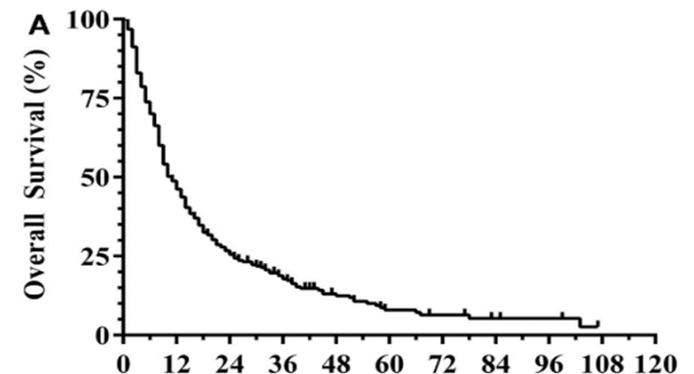
❑ Radiochirurgie / radiothérapie stéréotaxique



Brain metastases MRI
Vide et al., 2011

⇒ **Déclin cognitif (WBRT++)** (18Gy (enfants, ~adultes)) (Lawrence et al., 2010)

⇒ **Médiane de survie ~ 12 mois** (Gorovets et al., 2015)



I. Métastases cérébrales

II. Prise en charge thérapeutique

A. Traitement conventionnels

B. Place de l'imagerie et de la radiothérapie externe

III. Recherche

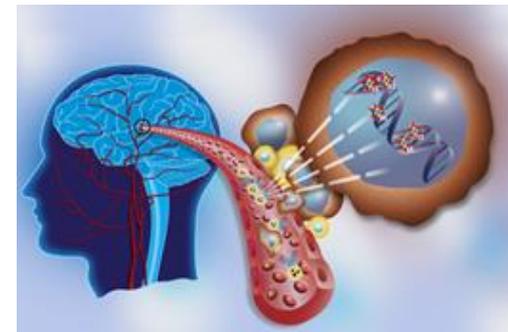
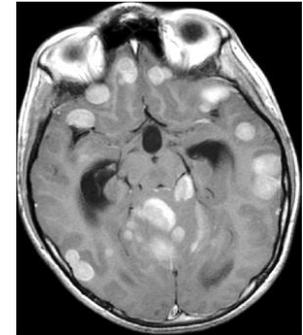
A. Autres traitements de recherche ?

B. Radiothérapie interne vectorisée

C. Phase précoce : le rôle de l'inflammation ?

D. ^{212}Pb -VCAM-1

IV. Discussion

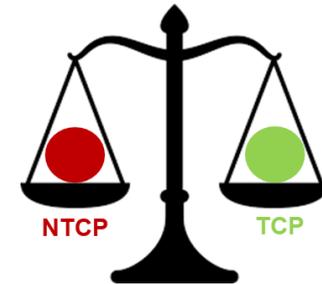


➤ Traitements Radiothérapie EIT et/ou stéréotaxique

- ⇒ 1) Déclin cognitif (WBRT++) Normal Tissue Complication Probability (NTCP) 😞
- ⇒ 2) Médiane de survie ~ 12 mois Tumour Control Probability (TCP) 😞

1) + 2) => augmenter la dose n'est pas possible

=> balance entre TCP et NTCP est sub-optimale



➤ Traitements plus spécifiques (NTCP 😊)



➤ Traitements plus précoces

- Permettrait un meilleur contrôle tumoral (TCP 😊)

=> BESOIN DE NOUVELLES CIBLES PRÉCOCES DES MC ET DE NOUVELLES ARMES !



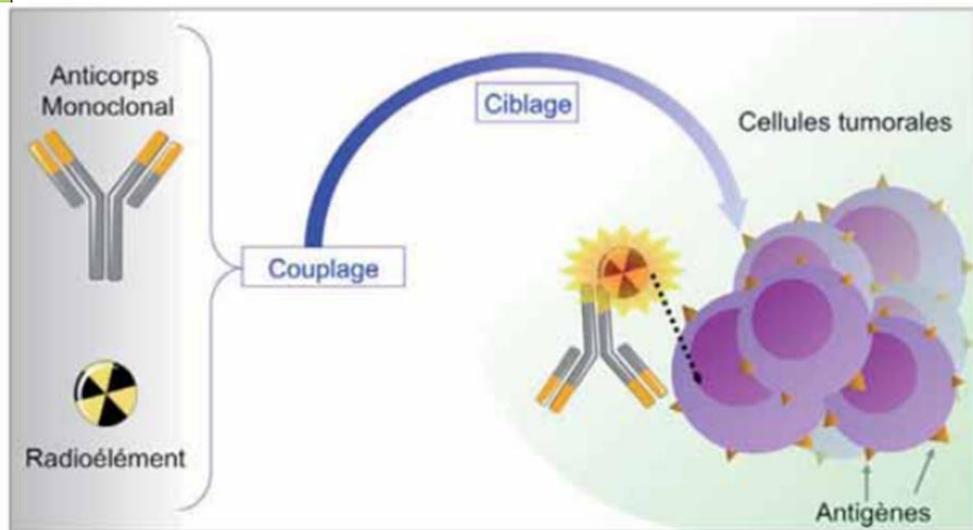
➤ Microenvironnement tumoral ?



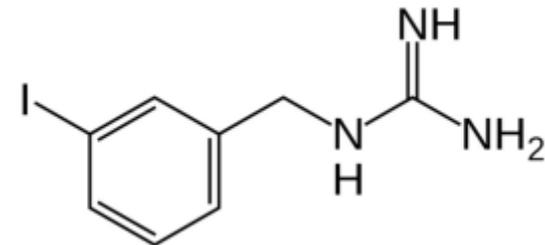
➤ Radio-immunothérapie ?

RADIO-IMMUNOTHÉRAPIE

Immunoradiothérapie

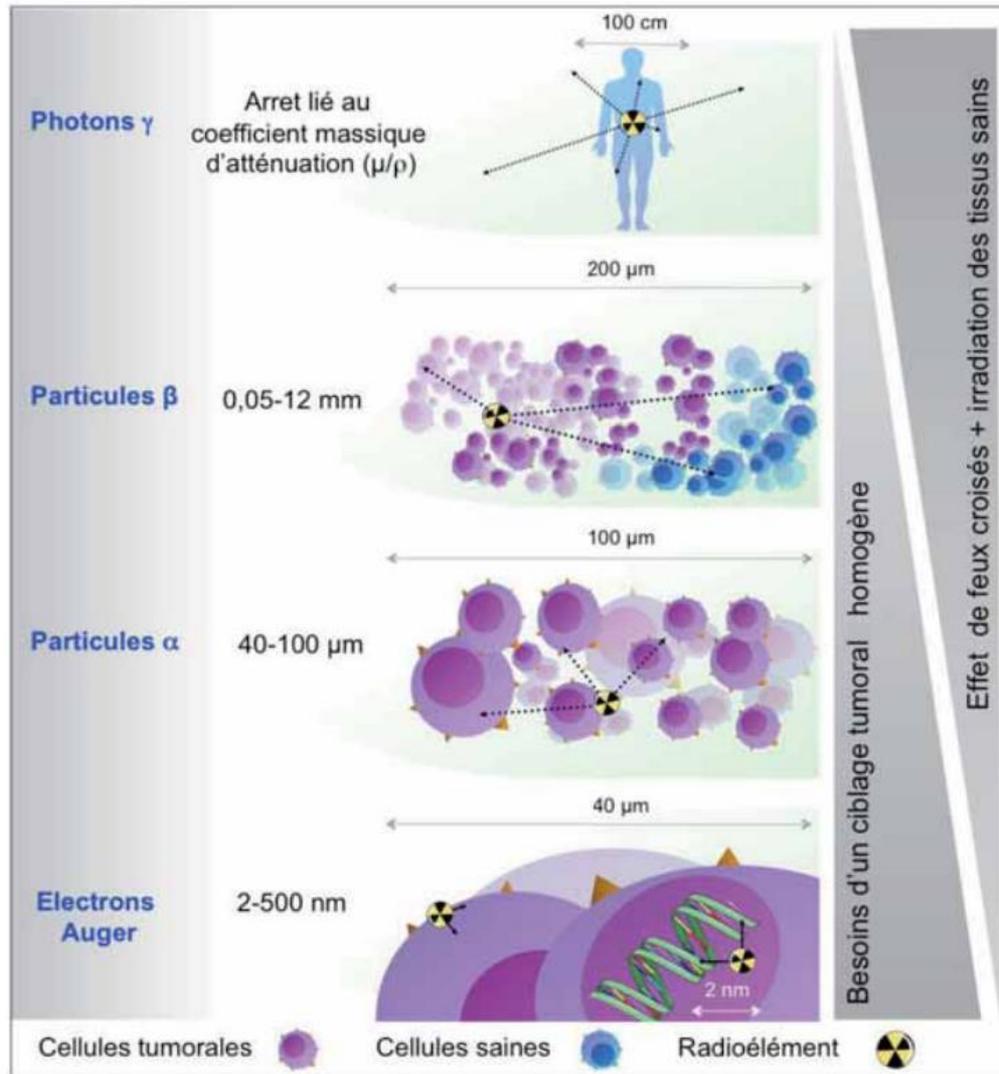


Radiothérapie métabolique



Iode-131-MIBG
(neuroblastomes)

RADIO-IMMUNOTHÉRAPIE



Radioélément peuvent détruire l'ADN à distance

Cette distance varie en fonction des radioéléments ainsi que l'énergie qu'ils déposent :

- Auger e. : nm– μm keV
- β : mm et centaines de keV
- α : μm et MeV

(BOUTALEB *et al.*, 2010)

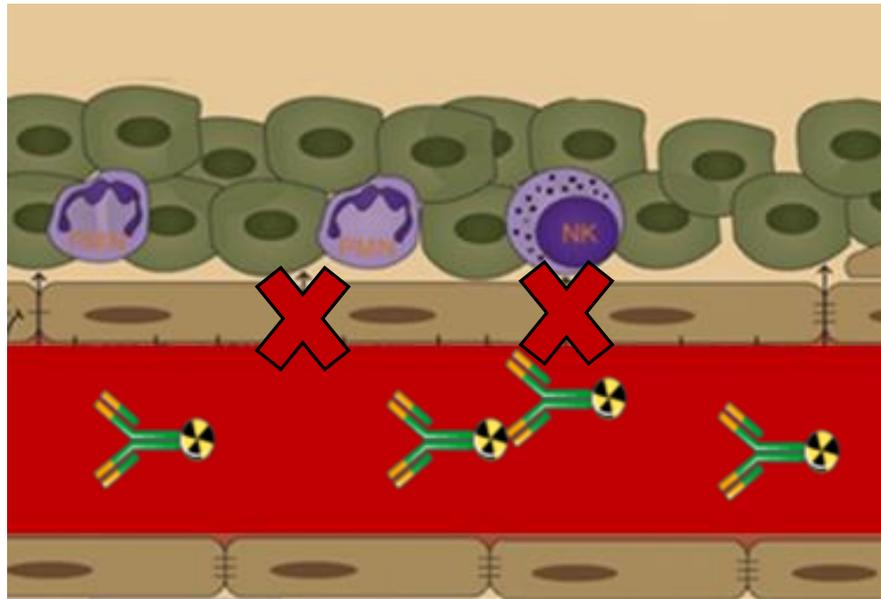
BIOMARQUEURS DES CELLULES TUMORALES

- Inhibiteur : EGFR/HER2 (mutation cancer du poumon et du sein) et TKI
 - Mais forte hétérogénéité de réponse entre les patients (Mao *et al.*, 2016)
- Expression de gènes comme RAD51, HDGF, et TPR peuvent prédire le développement précoce des MC and pourrait donc être utilisés comme cibles intracellulaires
 - Les cibles intracellulaires pour RIT sont pertinentes car leur proximité avec l'ADN signifie que même les radionucléides à très courte portée et faible énergie, comme le ^{125}I ode à émission Auger, deviennent des candidats à la thérapie (Duchnowska *et al.*, 2015)
- AlphaV integrin : rôle dans l'adhésion des cellules tumorales/invasion et croissance tumorale
 - Intéressant car exprimé sur membrane cellulaire et donc plus disponible (Wu *et al.*, 2012)

BIOMARQUEURS DES CELLULES TUMORALES

- **Problème des biomarqueurs de la cellule tumorale : la BHE est toujours présente dans les phases précoces, son passage est un challenge**

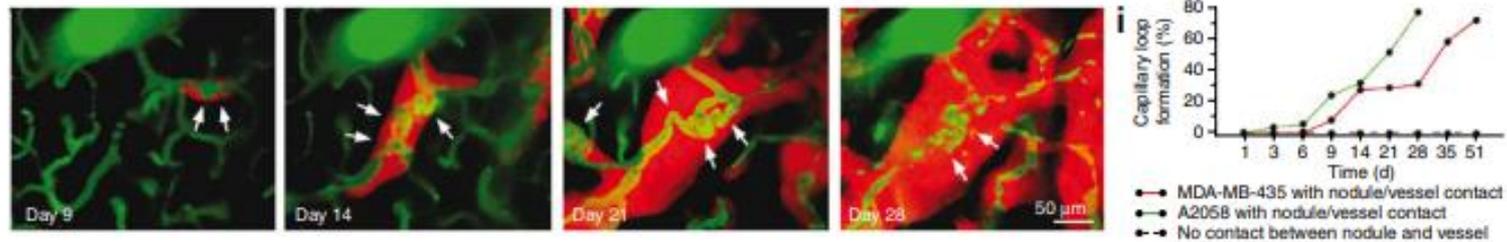
(Puttemans *et al.*, 2019)



**BIOMARQUEURS DU
MICROENVIRONNEMENT TUMORAL ??**

BIOMARQUEURS DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL VASCULARISATION

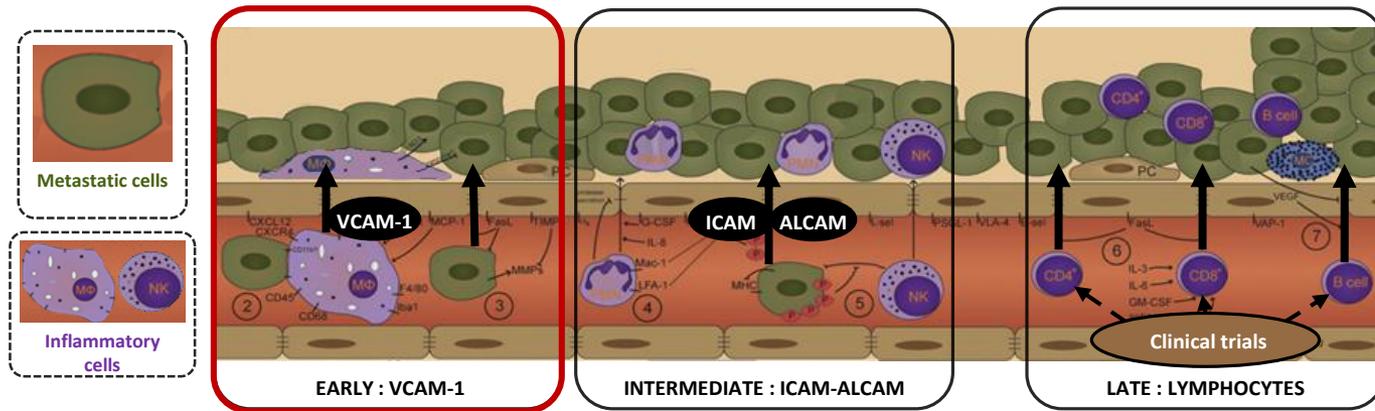
- Importance du compartiment vasculaire et notamment de son remodelage précoce pour le développement des MC: (Kienast *et al.*, 2010)



- Intérêt du bevacizumab (anti VEGF) pour traitement combiné à la RIT
- Essais AVADO, AVEREL et AVAIL en clinique : poumon ok mais sein moindre effet (Ihan-Mutlu *et al.*, 2010)
- **Selon le choix du radionucléide, la radiotoxicité dans les tissus sains pourrait être un problème. L'angiogenèse n'est pas seulement observée dans le microenvironnement tumoral, le VEGF est également exprimé dans les cellules endothéliales saines, les macrophages et les plaquettes, tandis que le VEGF joue également un rôle dans les fonctions physiologiques normales telles que la formation osseuse, l'hématopoïèse et le développement.**

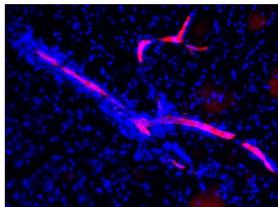
BIOMARQUEURS DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL INFLAMMATION

➤ Inflammation permet l'invasion du parenchyme cérébral (Schimid & Varner 2012), (Soto et al., 2014)

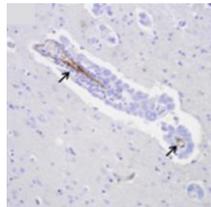


Hamilton et al., 2013

VCAM-1 : biomarker of early brain metastases



Corroyer-Dulmont et al.,
Neuro-Oncology (2020)

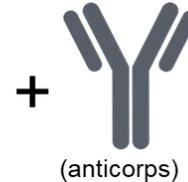
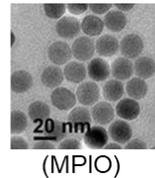


Serres et al., 2012

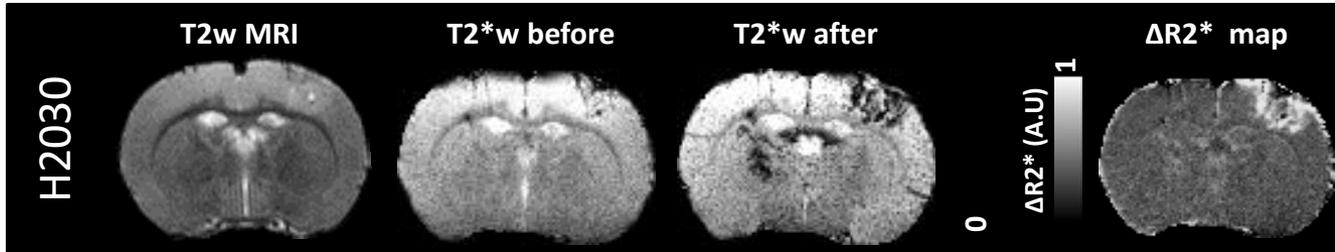
VCAM1 : vascular cell adhesion molecule

BIOMARQUEURS DU MICROENVIRONNEMENT TUMORAL *INFLAMMATION*

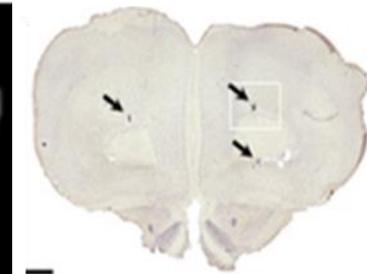
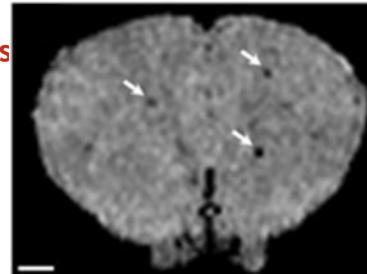
Imagerie T2 : IRM
moléculaire*



Détection précoce des métastases cérébrales : VCAM-MPIO



VCAM-1 : marqueur précoce des métastases cérébrales



Serres et al., 2012

BIOMARQUEURS PRÉCOCE DES MC

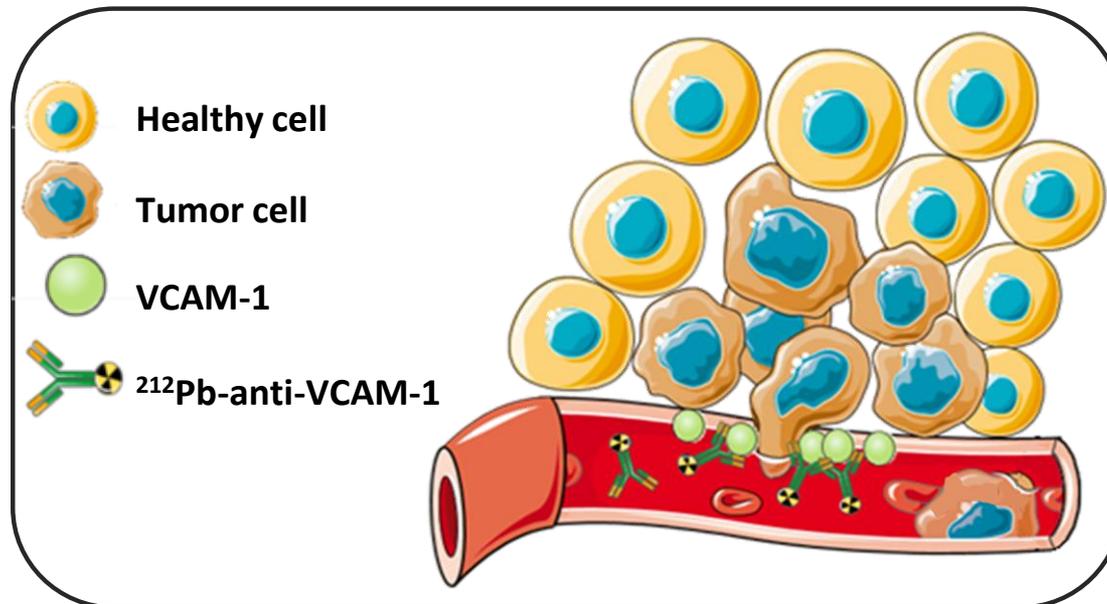
Biomarkers (study reference)	Potential radionuclides for RIT (type of emission)	Therapeutic particle range	Radionuclide allowing biodistribution /dosimetry evaluation?	Advantages	Limitations
RAD51, HDGF and TPR gene overexpression in primary cancer cells (8)	^{125}I , ^{111}In (α/γ)	2-5 nm	yes	<ul style="list-style-type: none"> No need to pass through the BBB Early stage of BM Possible biodistribution/dosimetry evaluation 	<ul style="list-style-type: none"> Need to be internalized into the cells Low energy deposition
Tyrosine kinase inhibitors (2)	^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{211}As , ^{213}Bi ($\alpha/\beta/\gamma$)	40-100 μm	no	<ul style="list-style-type: none"> Early stage of BM 	<ul style="list-style-type: none"> Need to pass through the BBB Difficult biodistribution/dosimetry evaluation
α-integrin (9)	^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{211}As , ^{213}Bi ($\alpha/\beta/\gamma$)	40-100 μm	no	<ul style="list-style-type: none"> Early stage of BM 	<ul style="list-style-type: none"> Need to pass through the BBB Difficult biodistribution/dosimetry evaluation
VEGF (12)	^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{211}As , ^{213}Bi ($\alpha/\beta/\gamma$)	40-100 μm	no	<ul style="list-style-type: none"> Early stage of BM No need to pass through the BBB 	<ul style="list-style-type: none"> Difficult biodistribution/dosimetry evaluation VEGF expression in healthy tissue could induce radiotoxicity
VCAM-1 (21)	^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{211}As , ^{213}Bi ($\alpha/\beta/\gamma$)	40-100 μm	no	<ul style="list-style-type: none"> Early stage of BM No need to pass through the BBB 	<ul style="list-style-type: none"> Difficult biodistribution/dosimetry evaluation VCAM-1 expression in kidney, spleen and bone marrow could induce radiotoxicity

BIOMARQUEURS PRÉCOCE DES MC

Biomarkers (study reference)	Potential radionuclides for RIT (type of emission)	Therapeutic particle range	Radionuclide allowing biodistribution /dosimetry evaluation?	Advantages	Limitations
RAD51, HDGF and TPR gene overexpression in primary cancer cells (8)	^{125}I , ^{111}In (α/γ)	2-5 nm	yes	<ul style="list-style-type: none"> No need to pass through the BBB Early stage of BM Possible biodistribution/dosimetry evaluation 	<ul style="list-style-type: none"> Need to be internalized into the cells Low energy deposition
Tyrosine kinase inhibitors (2)	^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{211}As , ^{213}Bi ($\alpha/\beta/\gamma$)	40-100 μm	no	<ul style="list-style-type: none"> Early stage of BM 	<ul style="list-style-type: none"> Need to pass through the BBB Difficult biodistribution/dosimetry evaluation
α-integrin (9)	^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{211}As , ^{213}Bi ($\alpha/\beta/\gamma$)	40-100 μm	no	<ul style="list-style-type: none"> Early stage of BM 	<ul style="list-style-type: none"> Need to pass through the BBB Difficult biodistribution/dosimetry evaluation
VEGF (12)	^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{211}As , ^{213}Bi ($\alpha/\beta/\gamma$)	40-100 μm	no	<ul style="list-style-type: none"> Early stage of BM No need to pass through the BBB 	<ul style="list-style-type: none"> Difficult biodistribution/dosimetry evaluation VEGF expression in healthy tissue could induce radiotoxicity
VCAM-1 (21)	^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{211}As , ^{213}Bi ($\alpha/\beta/\gamma$)	40-100 μm	no	<ul style="list-style-type: none"> Early stage of BM No need to pass through the BBB 	<ul style="list-style-type: none"> Difficult biodistribution/dosimetry evaluation VCAM-1 expression in kidney, spleen and bone marrow could induce radiotoxicity

OBJECTIFS

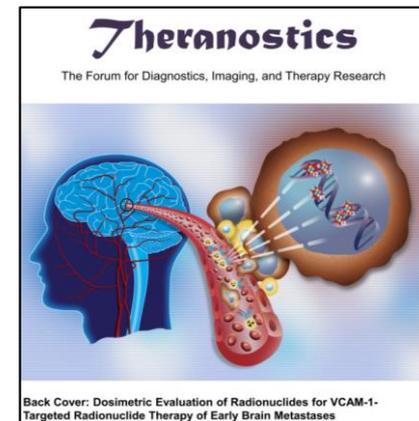
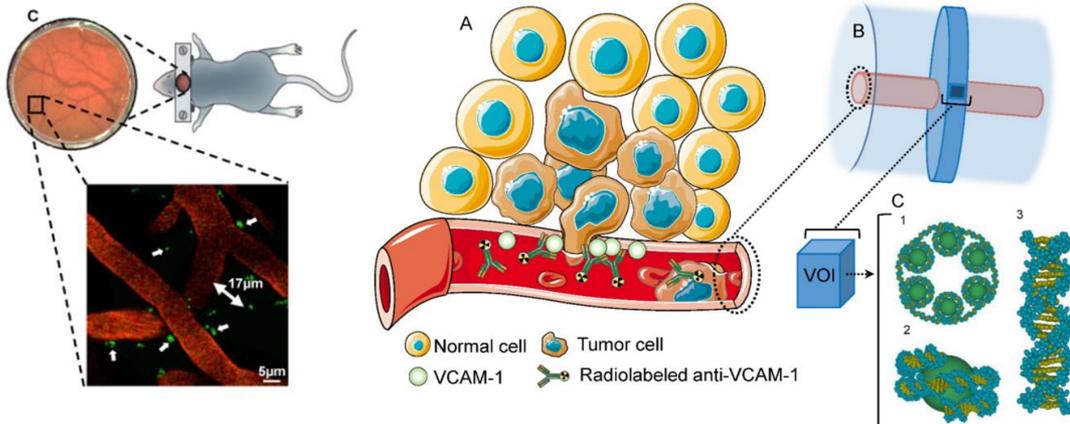
ÉTUDIER L'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DE LA RADIOTHÉRAPIE CIBLÉE AUX PARTICULES ALPHA ASSOCIANT LE ^{212}Pb À L'ANTI-VCAM-1 POUR LE TRAITEMENT PRÉCOCE DES MÉTASTASES CÉRÉBRALES



1ST PROJECT: DOSIMETRY SIMULATION STUDY

➤ Dosimetric evaluation

- Monte carlo simulation : dose-deposition and DNA damage (^{211}At , ^{212}Pb , ^{213}Bi , ^{225}Ac and ^{177}Lu , ^{161}Tb , ^{90}Y ...)



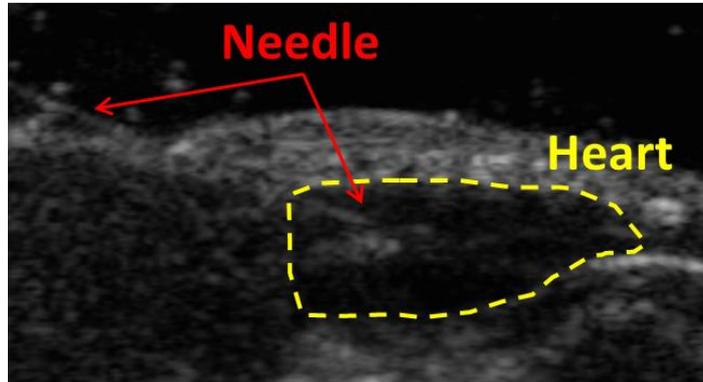
➤ Falzone et al., *Theranostics* (2018)

MATÉRIELS ET MÉTHODES

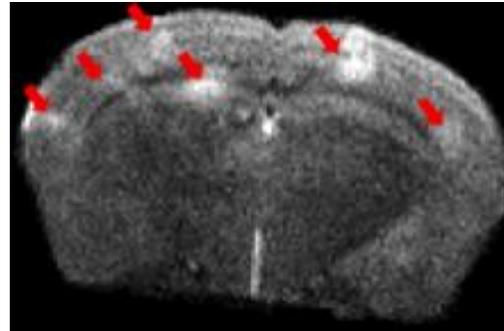
➤ Preclinical model of brain metastases

- Human tumor cell line – primary breast cancer MDA-231-Br (MTA NCI/Univ Oxford)

Ultrasound guided injection



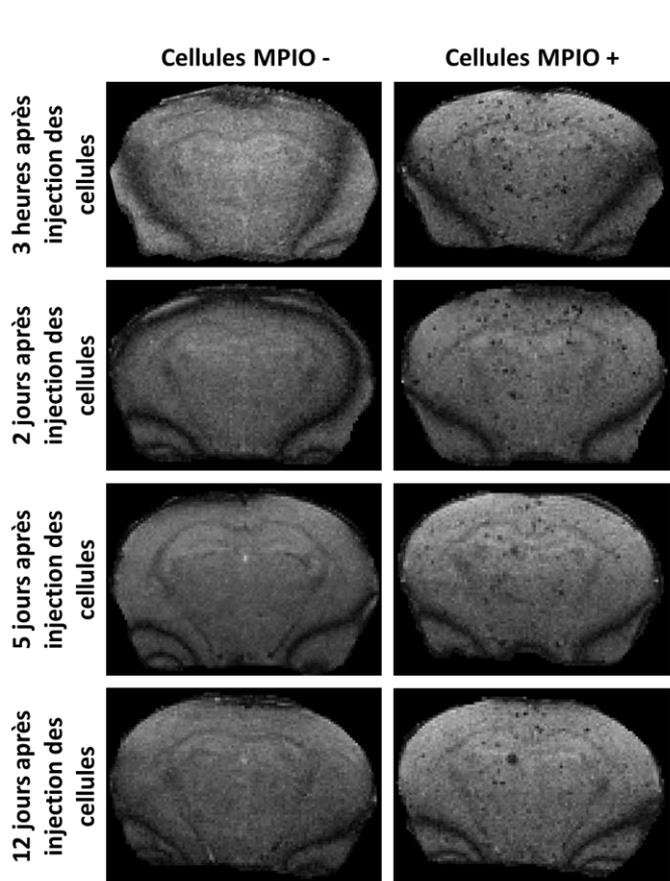
Anatomical MRI



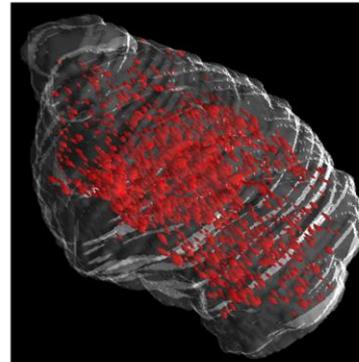
Nmri nude mice (CURB)

MATÉRIELS ET MÉTHODES

➔ Suivi des métastases cérébrales par IRM :

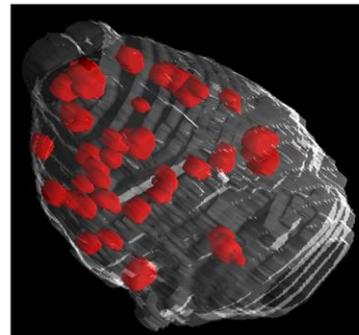


3 heures après injection des cellules



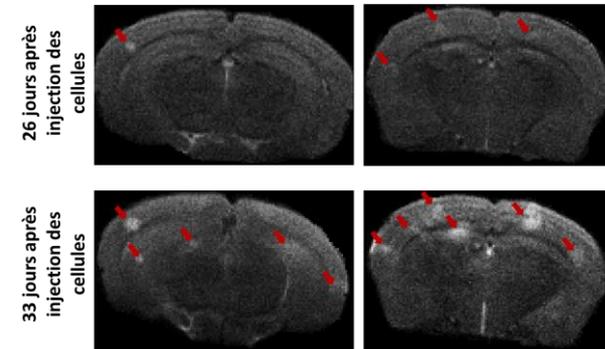
Nombre de métastases : 1437

33 jours après injection des cellules



Volume des métastases : 9.31 mm³

Imagerie T2 : Suivi de cellules*



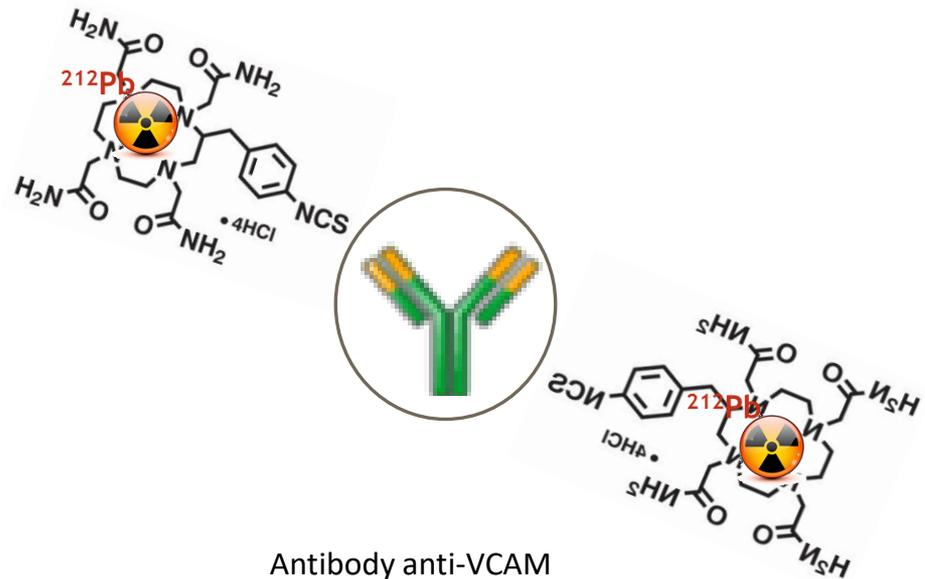
MATÉRIELS ET MÉTHODES

➤ ^{212}Pb -TCMC- α VCAM1 : Radioconjugaison

Pr. Vallis (The Radiotherapeutics and Radioimaging Group)



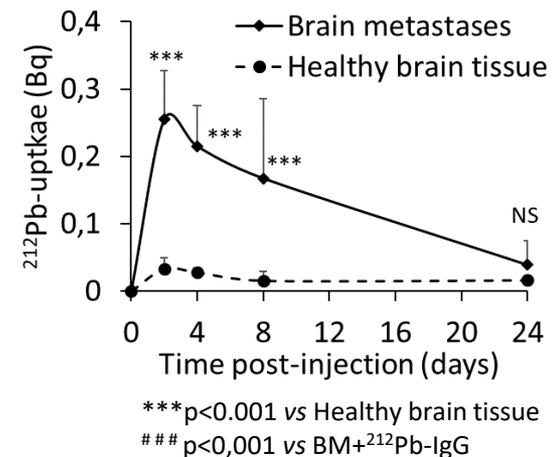
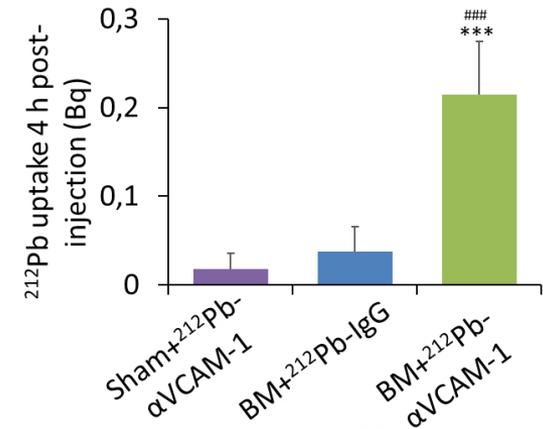
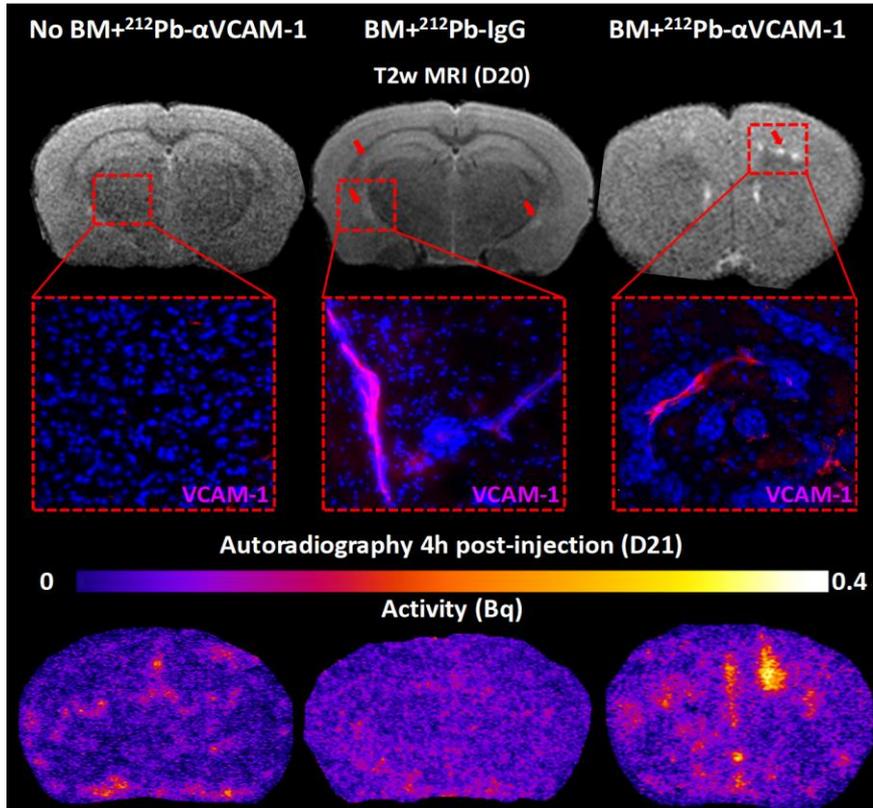
Dr. Tietz



Antibody anti-VCAM
(100 kDa)

RESULTS - BIODISTRIBUTION

Brain biodistribution

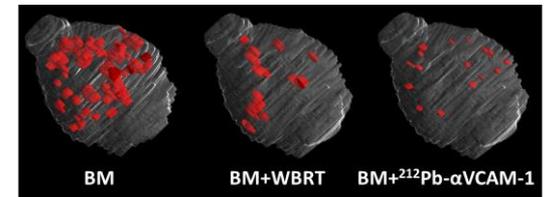
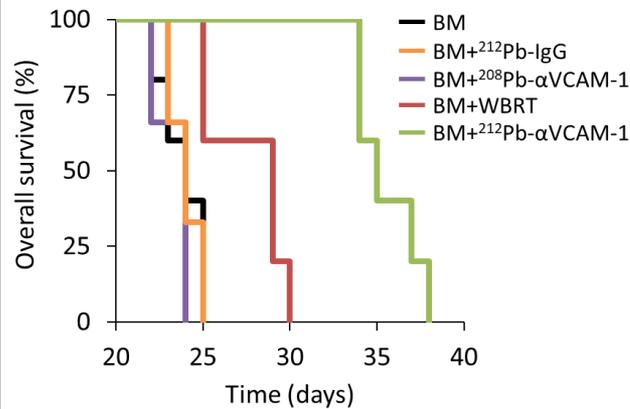
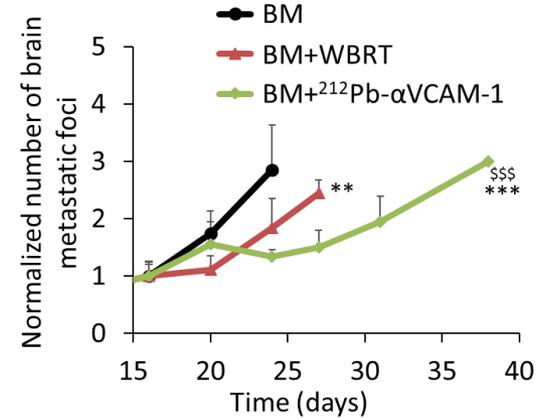
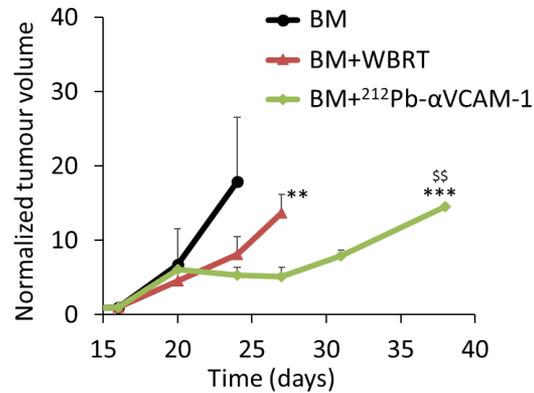
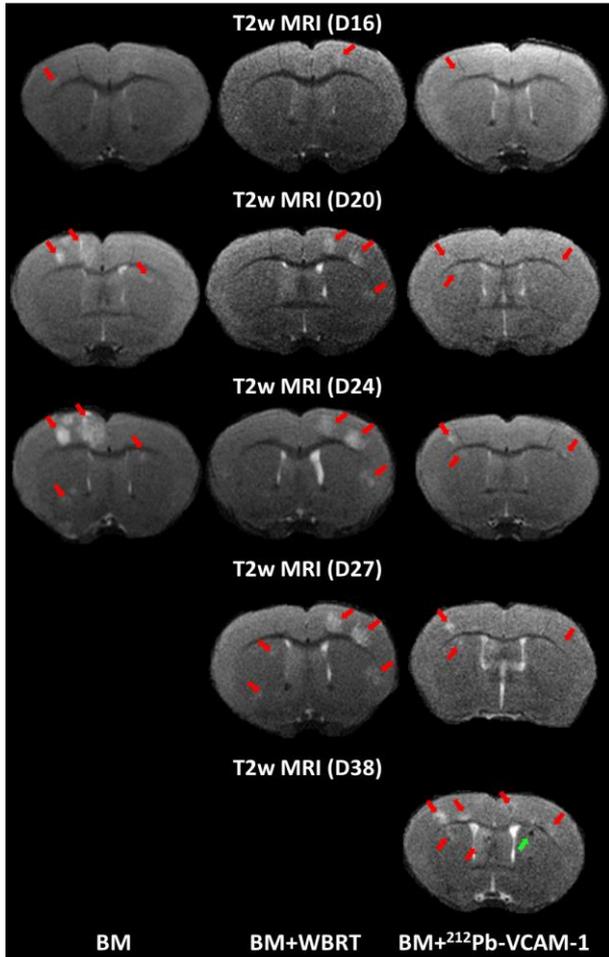


- ²¹²Pb-αVCAM-1 accumulated selectively at sites of BM resulting in a favourable metastasis/healthy brain tissue radiation absorbed dose ratio.

MORE SPECIFIC
NTCP ↓

RESULTS – THERAPY STUDY

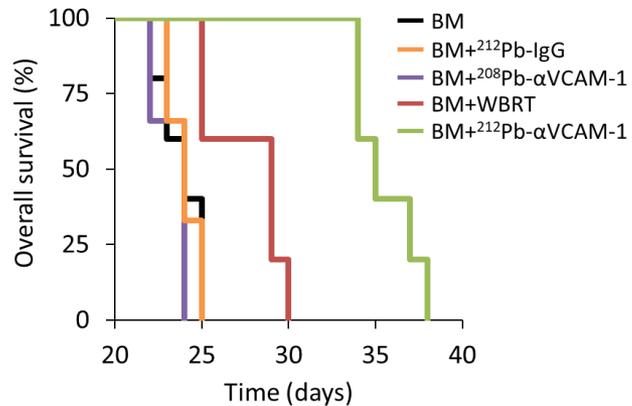
• Therapy study



Reduction in metastatic burden after ²¹²Pb-αVCAM-1 treatment compared to WBRT, translating to an increase in overall survival.

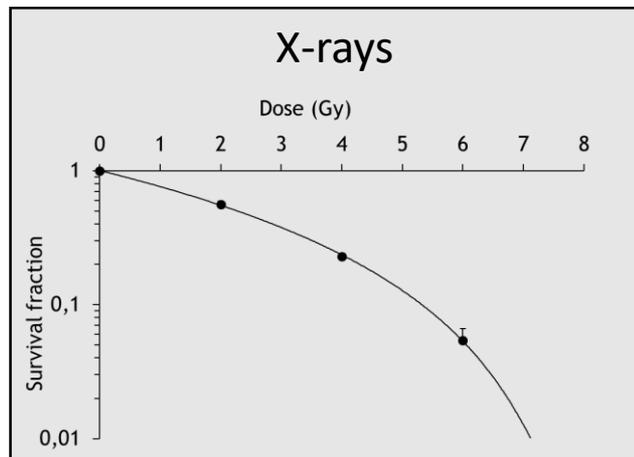


RESULTS – THERAPY STUDY (DOSIMETRY)

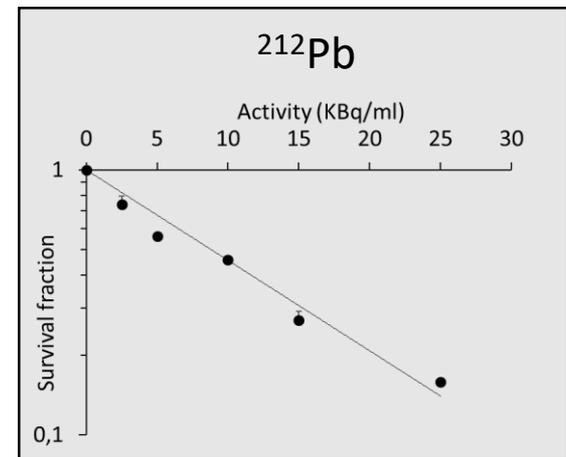


Radiosensitivity X-ray/²¹²Pb ??

Clonogenic assay:



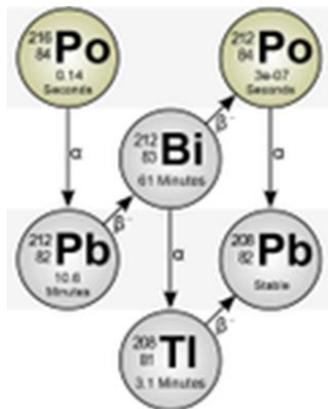
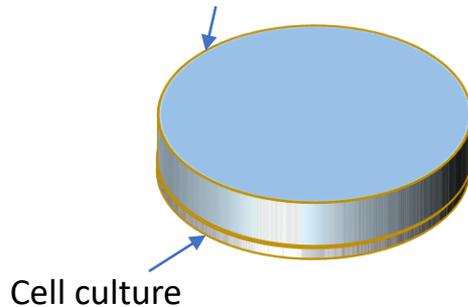
DOSE ??



RESULTS – THERAPY STUDY (DOSIMETRY)

Case of *in vitro* irradiation

2mm of culture medium + ^{212}Pb -VCAM1



Anne-Marie Frelin



$$D(\text{Gy}) = \frac{E(\text{J})}{m(\text{kg})}$$

In radionuclide therapy:

Nb of radionuclide decays in a particular volume

\tilde{A}_S

× energy emitted per decay

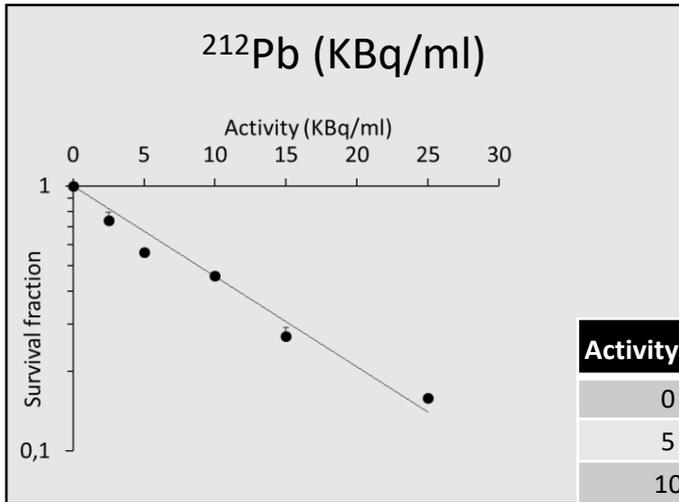
× fraction of emitted energy absorbed by a particular (target) mass

E_0

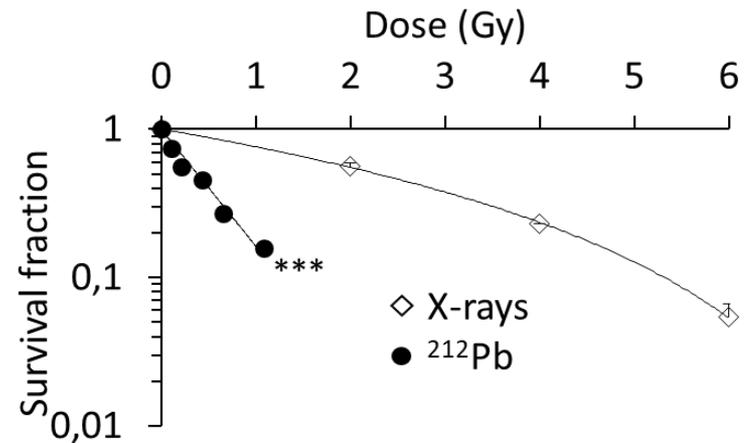
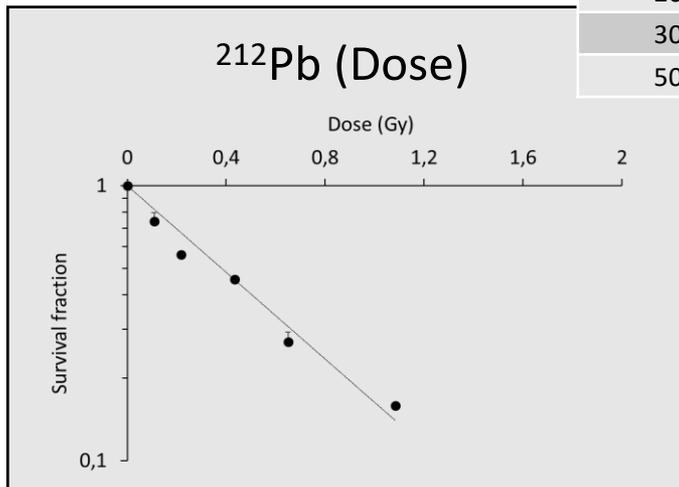
$\varphi_{T \leftarrow S}$

$$D_T = \frac{\tilde{A}_S \cdot E_0 \cdot \varphi_{T \leftarrow S}}{m_T}$$

RESULTS – THERAPY STUDY (DOSIMETRY)



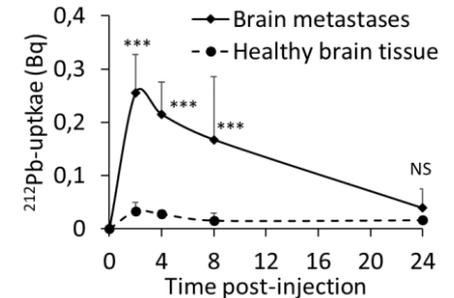
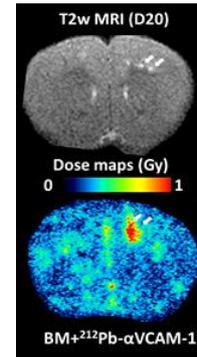
Activity (KBq)	Dose (Gy)
0	0
5	0,11
10	0,22
20	0,44
30	0,65
50	1,08



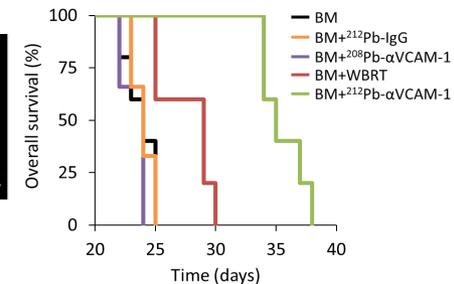
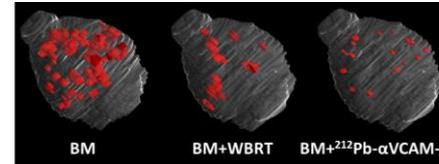
IN VITRO RADIOSENSITIVITY		
	SF2	D50
X-rays	0.60 (0.06)	2.41 (0.18)
^{212}Pb	0.026 (0.001) ***	0.382 (0.04) ***

CONCLUSION

- *Whole body biodistribution reveals good specificity of ^{212}Pb - $\alpha\text{VCAM-1}$ to brain metastases*



- *^{212}Pb - $\alpha\text{VCAM-1}$ decreases number and volume of brain metastases and increases overall survival*



The present study demonstrate combining anti-VCAM-1 antibodies to an alpha-emitting radionuclide, ^{212}Pb (^{212}Pb - $\alpha\text{VCAM-1}$) provides a specific and efficient treatment for BM tumor cells, whilst minimizing healthy brain tissue damage due to the short range of the alpha-particles.

➤ Corroyer-Dulmont et al., *Neuro-Oncology* (2019)

Neuro-Oncology

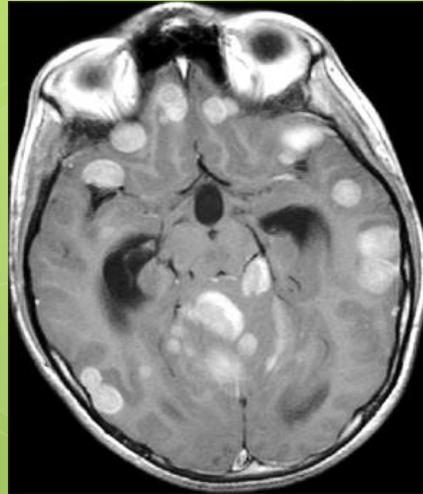
XX(XX), 1–12, 2019 | doi:10.1093/neuonc/noz169 | Advance Access date 20 September 2019

VCAM-1 targeted alpha-particle therapy for early brain metastases

Merci de votre attention

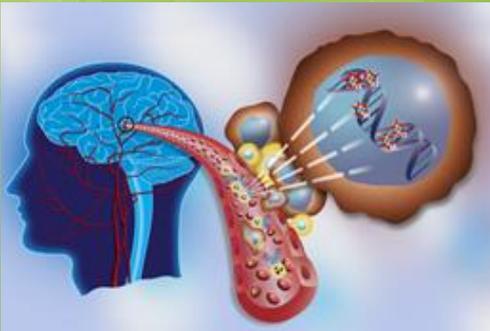
aurelien.corroyer-dulmont@baclesse.unicancer.fr

Questions ? / Discussion ?



*Prise en charge
thérapeutique des
patients :
cas pratique des
métastases
cérébrales*

**Aurélien
Corroyer-Dulmont**



Des traitements spécifiques mais aussi des traitements symptomatiques

- Un traitement anti épileptique (prévention secondaire ou primaire)
- Un traitement anti inflammatoire / Anti Œdémateux.
- Un traitement anti œdémateux.
- Une anticoagulation préventive en cas de patient parétique.
- Une prise en charge par les soins de supports ou soins palliatifs

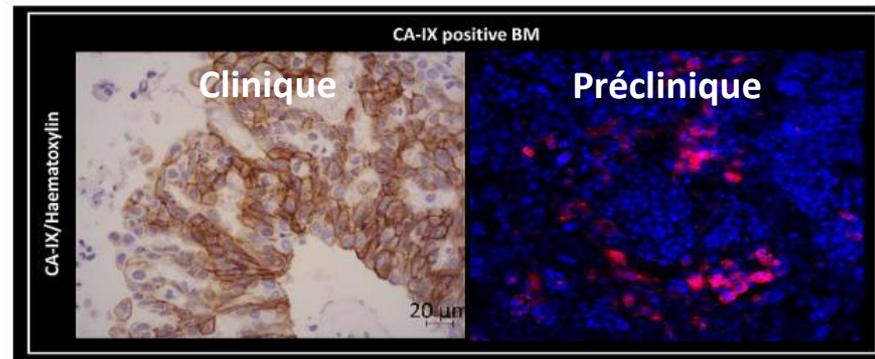
PESPECTIVES : OTHER TARGET - HYPOXIA

➤ Hypoxia is a hallmark of the microenvironment of brain metastases

scientific reports

Multimodal evaluation of hypoxia in brain metastases of lung cancer and interest of hypoxia image-guided radiotherapy

Aurélien Corroyer-Dulmont^{1,2}, Samuel Valable^{1,8}, Jade Fantin^{1,8}, Laurent Chatre¹, Jérôme Toutain¹, Sylvain Teulier^{1,7}, Céline Bazille^{1,6}, Elise Letissier¹, Jérôme Levallet¹, Didier Divoux¹, Méziane Ibazizène³, Stéphane Guillouet³, Cécile Perrio³, Louisa Barré³, Sébastien Serres^{4,5}, Nicola R. Sibson⁴, Françoise Chapon⁶, Guénaëlle Levallet^{1,6} & Myriam Bernaudin^{1,5}



➤ Corroyer-Dulmont et al., Sci Rep (2021)

- CA-IX as a target of choice (Pb²¹²- CA-IX) ?

PERSPECTIVES - EFFICACY

- Evaluate the interest to combine WBRT+Pb212- α VCAM-1

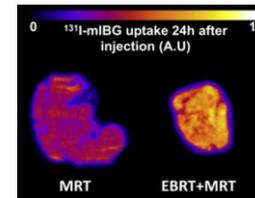
Targeted radionuclide therapy in combined-modality regimens

Vallis et al., *The Lancet Oncology* 2017

Improved outcome of ^{131}I -mIBG treatment through combination with external beam radiotherapy in the SK-N-SH mouse model of neuroblastoma

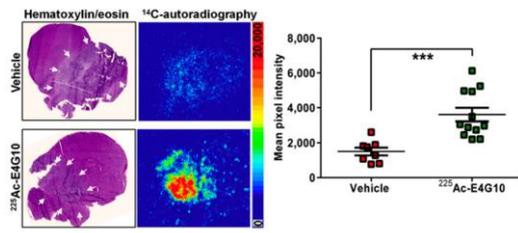
Corroyer-Dulmont et al., *Radiother Oncol* 2017

EBRT+TAT ? Synergistic effect



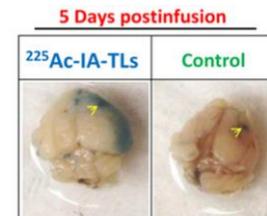
Remodeling the Vascular Microenvironment of Glioblastoma with α -Particles

Behling et al., *JNM* 2016



Alpha Particle Enhanced Blood Brain/Tumor Barrier Permeabilization in Glioblastomas Using Integrin Alpha-v Beta-3-Targeted Liposomes

Sattiraju et al., *Mol Cancer Ther* 2017



DOSIMETRY IN CLINIC

(Poli *et al.*, 2013)