

# Médecine nucléaire: $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-rituximab

Un nouveau médicament radio-immunologique pour le traitement des lymphomes malins

Flavio Forrer

Il y a une année, dans les «Highlights 2002; oncologie» [1], a été décrit le traitement ciblé qui consiste à utiliser de manière ciblée l'agent de lésion cellulaire contre les cellules tumorales. La radio-immunothérapie constitue un développement ultérieur de ces traitements. Elle consiste, par l'intermédiaire d'un anticorps marqué, à transporter la radio-activité directement contre les cellules tumorales, à l'intérieur de la tumeur. Grâce à l'effet «cross fire», il est aussi possible de traiter les cellules tumorales qui se soustraient à l'anticorps. Cela survient lorsque des cellules tumorales isolées sont antigène-négatives ou lorsque, en cas de mauvaise vascularisation de la tumeur, les anticorps ne peuvent pas atteindre les épitopes. Cette méthode est appliquée avec succès principalement pour les lymphomes et de manière isolée pour les leucémies. On utilise le plus souvent des anticorps marqués à l'yttrium-90 et à l'iode-131 [2–5].

La thérapie à l'anticorps monoclonal rituximab, une chimère de l'anticorps anti-CD-20, est largement répandue pour le traitement des récurrences de lymphome. Le précurseur murin du rituximab est l'anticorps monoclonal ibritumomab. Une étude randomisée a montré qu'avec l'ibritumomab marqué à  $^{90}\text{Y}$ , il est possible d'obtenir une réponse générale plus élevée qu'avec le rituximab seul [4]. Les coûts d'un tel traitement sont très élevés. Par ailleurs, les caractéristiques physiques du  $^{90}\text{Y}$  (rayonnement «dur», portée relativement grande) ne paraissent pas idéales pour le traitement des lymphomes, lesquels sont fréquemment de petite taille ou croissent par infiltration diffuse.

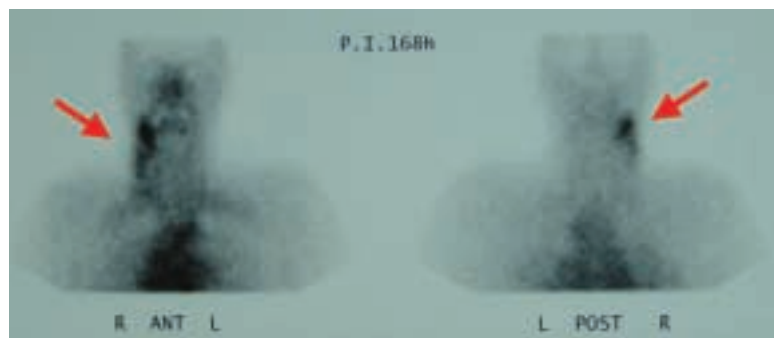
## $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-rituximab

L'Institut universitaire de médecine nucléaire de l'Hôpital cantonal de Bâle, en collaboration avec les Divisions d'oncologie des hôpitaux cantonaux de Liestal et de Bâle (PD Dr A. Lohri; Pr R. Herrmann), a mis sur pied une étude de phase I/II avec le rituximab marqué au lutetium-177. L'anticorps est modifié par des chélateurs DOTA et marqué au lutetium-177 dans la Division de radiochimie locale (Directeur: Pr H.R. Mäcke). Le  $^{177}\text{Lu}$  émet un rayonnement «mou»  $\beta$  avec une profondeur de pénétration dans les tissus très courte (environ 1 mm). De plus, le  $^{177}\text{Lu}$  émet une petite composante  $\gamma$  qui permet de documenter scintigraphiquement l'enrichissement de la tumeur ainsi que de procéder à des calculs de dosimétrie. Au contraire du  $^{131}\text{I}$ , la composante  $\gamma$  est faible, ce qui signifie que l'irradiation du personnel et des proches du patient est insignifiante. Les mesures de radioprotection effectuées chez tous les patients montrent que pour le traitement, seule une hospitalisation de courte durée est nécessaire pour des raisons de radioprotection, ce qui constitue un paramètre avantageux pour la qualité de vie du patient. L'origine de la chimère (souris/homme) du rituximab ne provoque pas la formation d'anticorps humains anti-murins (HAMA) chez les patients, ce qui permettra un traitement répétitif.

Correspondance:  
Dr méd. Flavio Forrer  
Universitätsklinik und Institut  
für Nuklearmedizin  
Kantonsspital  
Petersgraben 4  
CH-4031 Basel

[fforrer@uhbs.ch](mailto:fforrer@uhbs.ch)

**Figure 1.**  
Scintigraphie planaire  
une semaine après l'injection  
de 1480 MBq de lutetium-177-  
DOTA-rituximab. On constate  
un net enrichissement spécifique  
au niveau cervical et sous-  
mandibulaire à droite, correspon-  
dant aux manifestations  
du lymphome.

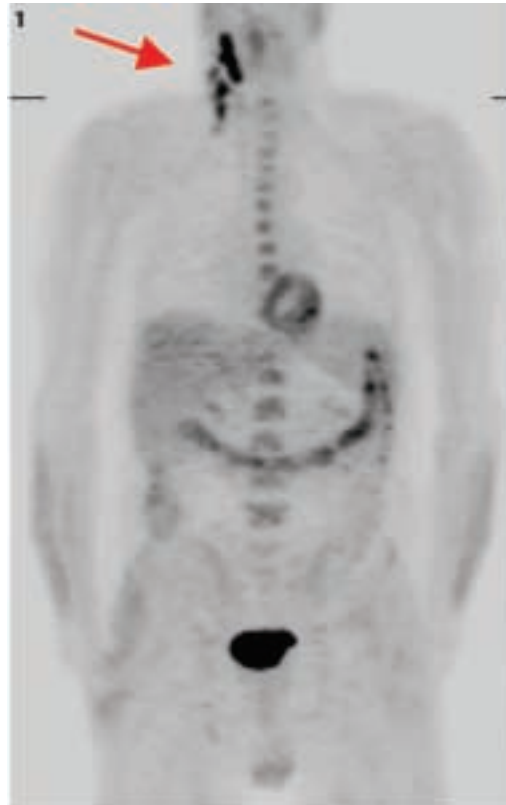


## Déroulement du traitement

Initialement les patients reçoivent à deux reprises, à intervalle d'une semaine, du rituximab

**Figure 2.**

[<sup>18</sup>F]-FDG-PET pré-thérapeutique montrant un métabolisme du glucose augmenté au niveau des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires à droite, correspondant aux manifestations du lymphome.



**Figure 3.**

[<sup>18</sup>F]-FDG-PET post-thérapeutique 8 semaines après traitement au lutetium-177-DOTA-rituximab. La répartition du FDG est normale. Les manifestations du lymphome présentes avant le traitement ne sont plus actives. Le CT a permis de documenter une rémission complète.



«froid», c'est-à-dire non marqué radio-activement (250 mg/m<sup>2</sup> surface corporelle). Il a été démontré que cela permet d'améliorer la bio-répartition de l'anticorps marqué [6], par l'obtention d'un meilleur rapport tumeur-non tumeur. La raison en est un blocage des sites de liaison sur les lymphocytes circulants par le rituximab. L'agent radio-immuno-thérapeutique est administré sous forme de bolus en injection lente, de suite après la deuxième administration de rituximab «froid». Jusqu'à plus de deux semaines après cette injection, on peut effectuer des contrôles scintigraphiques réguliers de la biodistribution (fig. 1).

Jusqu'ici, 10 patients avec une récurrence de lymphome CD-20-positif ont pu être traités. Tous les patients avaient reçu un pré-traitement élargi. La tolérance au traitement fut très bonne. Nous avons rencontré la légère hématotoxicité attendue, mais aucun autre effet indésirable relevant. L'étude d'échelle de dose est toujours encore en cours. Avec les doses testées jusqu'ici, plutôt basses, on a trouvé une rémission complète chez deux patients, une rémission partielle dans un cas et une stabilisation de la maladie chez cinq patients. On déplore une progression chez deux patients, en dépit du traitement [7]. En plus des examens de staging usuels, tous les patients ont été soumis à un examen au [<sup>18</sup>F]-FDG-PET (fig. 2 et 3) après le traitement.

## L'avenir

L'activité clinique du <sup>177</sup>Lu-DOTA-rituximab paraît très prometteuse, déjà aux doses basses testées jusqu'ici. L'étude d'échelle de doses se poursuit.

Du fait du temps long de circulation des anticorps dans le sang, il existe une dose pour la moelle osseuse et tout le corps proportionnellement relativement élevée, même s'il s'agit d'un traitement ciblé. Pour résoudre ce problème, un préciblage serait envisageable. Ce procédé consiste à injecter l'anticorps anti-cellules tumorales «froid». Mais celui-ci possède en plus un site andock (par ex. avidine) pour une autre molécule (par ex. biotine). Dans une deuxième phase, après qu'on ait accordé à l'anticorps un bon temps de circulation, on injecte la deuxième molécule, qui, elle, est radioactive. Si la deuxième molécule présente une pharmacocinétique nettement plus rapide que l'anticorps, on peut ainsi atteindre rapidement une liaison spécifique avec la tumeur. On peut ainsi nettement réduire la dose de rayonnement pour les organes sains et il en résulte un rapport tumeur-non tumeur encore meilleur.

*Au congrès annuel 2003 de la société européenne de médecine nucléaire, le travail sur*

*le <sup>177</sup>Lu-DOTA-rituximab a été récompensé par l'attribution du Marie-Curie-Award pour la meilleure contribution scientifique. Au nom de tous les auteurs, j'aimerais ici remercier la Fondation pour la recherche clinique sur le cancer (J.P. Obrecht), la Ligue contre le cancer de Bâle-Ville et Bâle-Campagne, et Roche Pharma Suisse SA pour leur soutien.*

*(Traduction Dr Bernard Croisier)*

## Références

- 1 Jost L. Oncologie: De la chimiothérapie non ciblée aux «targeted therapies». Forum Med Suisse 2003; 3:19-21.
- 2 Wilder RB, DeNardo GL, DeNardo SJ. Radioimmunotherapy: recent results and future directions. J Clin Oncol 1996;14:1383-400.
- 3 Postema EJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Radioimmunotherapy of B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Nucl Med 2001;28:1725-35.
- 4 Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2002;20:2453-63.
- 5 Wiseman GA, White CA, Witzig TE, et al. Radioimmunotherapy of relapsed non-Hodgkin's lymphoma with zevalin, a <sup>90</sup>Y-labeled anti-CD20 monoclonal antibody. Clin Cancer Res 1999;5:3281-6.
- 6 Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al. Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. J Clin Oncol 1996;14:1974-81.
- 7 Forrer F, Lohri A, Uusijärvi H, et al. Radioimmunotherapy with Lutetium-177-DOTA-Rituximab: a Phase I/II-Study in Patients with Follicular and Mantle Cell Lymphoma. An interim Analysis. Eur J Nucl Med 2003;30 (Suppl 2):176.