



HAL
open science

Nouvelles modalités (consolidation, fractionnement) de radioimmunothérapie par ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan ("Zevalin") en traitement de première ligne des lymphomes malin non hodgkinien de type folliculaire: efficacité, toxicité et approche dosimétrique personnalisée

Franck Morschhauser

► **To cite this version:**

Franck Morschhauser. Nouvelles modalités (consolidation, fractionnement) de radioimmunothérapie par ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan ("Zevalin") en traitement de première ligne des lymphomes malin non hodgkinien de type folliculaire: efficacité, toxicité et approche dosimétrique personnalisée. Sciences du Vivant [q-bio]. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2008. Français. NNT: . tel-00355344

HAL Id: tel-00355344

<https://theses.hal.science/tel-00355344>

Submitted on 22 Jan 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2008

THESE D'UNIVERSITE

Nouvelles modalités (consolidation, fractionnement) de radioimmunothérapie par ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan ("Zevalin") en traitement de première ligne des lymphomes malin non hodgkiniens de type folliculaire: efficacité, toxicité et approche dosimétrique personnalisée

**Thèse présentée et soutenue le 16 décembre 2008
par Mr Franck MORSCHHAUSER**

Soutenue devant la commission d'examen

Monsieur le Professeur F. BAUTERS	Président
Madame le Professeur F. KRAEBER-BODERE	Rapporteur
Monsieur le Professeur H. TILLY	Rapporteur
Monsieur le Professeur J.P. JOUET	Examineur
Monsieur le Professeur E. GARIN	Examineur
Monsieur le Professeur M. STEINLING	Directeur

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
CHAPITRE 1	7
<u>RADIOIMMUNOTHÉRAPIE DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS DE TYPE FOLLICULAIRE : L'ÉTAT DES LIEUX</u>	7
1.1 <i>Lymphome malin non hodgkinien de phénotype B de type folliculaire</i>	8
1.2 <i>Radioimmunothérapie</i>	10
1.2.1 principes.....	10
1.2.2 <u>Resultats du Zevalin dans les essais d'enregistrement</u>	13
1.2.2.1 <u>Efficacité dans les études de développement</u>	13
1.2.2.2 <u>Prédiction de la réponse au Zevalin</u>	15
1.2.2.3 <u>Toxicité</u>	15
1.2.2.4 <u>Risque de myélodysplasie/leucémie aigue myéloïde induite après Zevalin</u>	16
1.2.2.5 <u>Possibilités thérapeutiques après Zevalin</u>	17
1.3 <i>Comment optimiser la Radioimmunothérapie ?</i>	17
1.3.1 <u>Zevalin en consolidation du traitement de première ligne ?</u>	18
1.3.2 <u>Zevalin en traitement inaugural ?</u>	18
1.3.3 <u>Zevalin en traitement inaugural fractionné ?</u>	19
CHAPITRE 2	22
<u>DOSIMÉTRIE EN RADIO-IMMUNOTHÉRAPIE</u>	22
2.1 <i>Introduction</i>	23
2.2. <i>Définition de la dose moyenne absorbée selon le comité MIRD</i>	24
2.3 <i>Le facteur S</i>	25
2.3.1 <u>Calcul de S à partir de fantômes anthropomorphes</u>	26
2.3.2 <u>Facteur S personnalisé (spécifique du patient)</u>	28
2.3.3 <u>Conclusion</u>	28
2.4 <i>L'activité cumulée \tilde{A}</i>	29
2.4.1 <u>Quantification en imagerie scintigraphique</u>	30
2.4.1.1 <u>Modes d'acquisitions en imagerie scintigraphique</u>	31
= <u>Acquisition en mode planaire par balayage corps entier (CE)</u>	31
= <u>Tomographie d' Emission Mono Photonique ou TEMP</u>	32
= <u>Tomographie d'émission de positions (TEP)</u>	33
2.4.1.2 <u>Limites physiques à la quantification par imagerie scintigraphique</u>	34
= <u>L'atténuation</u>	35
= <u>Correction de la diffusion Compton</u>	37
2.4.2 <u>Méthodes sans imagerie</u>	39
2.4.2.1 <u>Prélèvements sanguins</u>	39
2.4.2.2 <u>Biopsies</u>	40

2.4.3	<u>Principes de modélisation de la pharmacocinétique en vue d'un calcul dosimétrique de \bar{A}</u>	40
2.5	<u>Calcul de la dose absorbée</u>	43
2.5.1	<u>MIRDOSE3</u>	43
2.5.2	<u>OLINDA /EXM</u>	43
2.5.3	<u>ZEVMIRD</u>	44
2.5.4	<u>ÆDIPE</u>	45
2.6	<u>Cas particulier du calcul dosimétrique médullaire</u>	45
2.6.1	<u>Dose à la moelle à partir des données sanguines</u>	47
2.6.2	<u>Dose à la moelle basée sur l'imagerie lombaire</u>	48
2.6.3	<u>Autres méthodes</u>	49
2.7	<u>Données dosimétriques de référence avec Zevalin</u>	50
2.8	<u>Conclusion</u>	52
CHAPITRE 3	54
<u>ETUDE FIT : CONSOLIDATION PAR ZEVALIN EN TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE</u>		54
3.1	<u>Introduction</u>	55
3.2	<u>Traitements</u>	55
3.3	<u>Objectifs</u>	56
3.4	<u>Critères d'éligibilité</u>	56
3.5	<u>Efficacité</u>	57
3.5.1	<u>Critères d'évaluation</u>	57
3.5.2	<u>Analyse statistique</u>	57
3.5.3	<u>Résultats</u>	58
3.5.3.1	<u>Survie sans progression</u>	58
3.5.3.2	<u>Réponse clinique</u>	62
3.5.3.3	<u>Réponse moléculaire</u>	63
3.5.4	<u>Discussion de l'efficacité</u>	64
3.6	<u>Tolérance et toxicité hématologique</u>	67
3.6.1	<u>Méthodes</u>	67
3.6.1.1	<u>Critères d'évaluation CTC-NCI</u>	67
3.6.1.2	<u>Dosage FLT3-L</u>	67
3.6.2	<u>Résultats</u>	67
3.6.2.1	<u>Tolérance</u>	67
3.6.2.2	<u>Causes de décès</u>	69
3.6.2.3	<u>Résultats FLT3-L</u>	69
3.6.3	<u>Discussion de la toxicité</u>	69
3.7	<u>La dosimétrie dans l'étude FIT</u>	70
3.7.1	<u>Méthodes</u>	70
3.7.2	<u>Résultats de l'étude dosimétrique</u>	71
3.7.3	<u>Discussion des résultats de dosimétrie</u>	73
3.8	<u>Conclusion globale de l'étude FIT</u>	74
CHAPITRE 4	76
<u>ETUDE FIZZ : ZEVALIN EN TRAITEMENT INAUGURAL FRACTIONNÉ DU LYMPHOME FOLLICULAIRE</u>		76
4.1	<u>Introduction</u>	77

4.2	<i>Traitement a l'étude</i>	77
4.3	<i>Objectifs</i>	79
4.4	<i>Critères d'inclusion</i>	79
4.5	<i>Criteres d'exclusion</i>	80
4.6	<i>Recrutement en l'état</i>	80
4.7	<i>Caractéristiques des patients</i>	81
4.8	<i>Traitement délivré</i>	82
4.9	<i>Efficacité</i>	82
4.9.1	<i>Critères d'évaluation</i>	82
4.9.2	<i>Réponse IWRC et TEP-FDG</i>	83
4.9.3	<i>Discussion de l'efficacité</i>	83
4.10	<i>Tolérance et toxicité hématologique</i>	84
4.10.1	<i>Méthodes</i>	84
4.10.2	<i>Toxicité hématologique</i>	84
4.10.3	<i>Toxicité non hématologique</i>	85
4.10.3.1	<i>Immunisation post Zevalin</i>	86
4.10.4	<i>Discussion de la toxicité</i>	86
4.11	<i>La dosimétrie dans l'étude FIZZ</i>	87
4.11.1	<i>Méthodes</i>	87
4.11.1.1	<i>Equipements requis</i>	87
4.11.1.2	<i>Acquisitions tomodensitométriques et scintigraphiques</i>	88
4.11.1.3	<i>Acquisitions planaire en mode balayage corps entier (planaire CE)</i>	89
4.11.1.4	<i>Acquisitions TEMP</i>	89
4.11.1.5	<i>Caractéristiques communes pour les acquisitions TEMP et planaires CE</i> 90	
4.11.1.6	<i>Calendrier des sessions d'acquisitions ou de mesures</i>	90
4.11.1.7	<i>Traitement des images</i>	91
4.11.1.8	<i>Calcul de la dose absorbée</i>	95
4.11.2	<i>Résultats dosimétriques</i>	96
4.11.2.1	<i>Calcul de l'activité</i>	96
4.11.2.2	<i>Estimation de la dose absorbée par les organes sains et lésions tumorales</i> 96	
4.11.2.3	<i>Dosimétrie médullaire</i>	100
4.11.2.4	<i>Relation dose toxicité</i>	103
4.11.2.5	<i>Relation dose efficacité</i>	103
4.11.2	<i>Discussion de la partie dosimétrie</i>	103
4.12	<i>Conclusion</i>	110
	ANNEXE DU CHAPITRE 4	111
	CONCLUSION	114
	BIBLIOGRAPHIE	120
	ANNEXE	133
	PUBLICATION DE L'ESSAI FIT	133

INTRODUCTION

La radioimmunothérapie (RIT) est une option thérapeutique innovante dans le lymphome malin non hodgkinien de phénotype B de type folliculaire. En pratique clinique actuelle en Europe, l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) est le seul radioconjugué à avoir l'autorisation de mise pour les lymphomes de type folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire. Après un bref rappel sur les principes de la RIT et les fondements de la RIT en traitement des LF, le premier chapitre fait le point sur l'efficacité et la toxicité du Zevalin dans le cadre des essais d'enregistrement ayant conduit à l'AMM. Au terme de cette revue, il apparaît que l'on optimise l'efficacité du Zevalin lorsqu'on l'utilise plus précocement dans l'histoire de la maladie mais qu'une dose unique est insuffisante en cas de forte masse tumorale. Il faut donc évaluer cet agent en traitement de première ligne du LF en proposant des stratégies adaptées comme la consolidation ou le fractionnement de la RIT.

Actuellement, en routine clinique, la dose administrée est fonction du poids du patient et non basé sur une étude dosimétrique préalable ce qui peut entraîner une variation significative des doses délivrées aux principaux organes et à la tumeur et donc retentir sur l'efficacité et la toxicité. Le chapitre 2 fait le point sur les bases théoriques et méthodologiques de la dosimétrie, les résultats dosimétriques obtenus avec Zevalin et insiste sur les développements méthodologiques et technologiques actuels qui justifient une réévaluation de la dosimétrie du Zevalin cette fois dans un contexte optimal qui est celui du traitement inaugural du LF.

Ces aspects d'évaluation clinique et dosimétrique du Zevalin en première ligne constituent notre problématique de thèse. Nous avons successivement évalué 2 nouvelles modalités d'utilisation du Zevalin dans le cadre du traitement de première ligne du LF. Une première approche a consisté à évaluer l'efficacité et la tolérance de Zevalin en consolidation après obtention d'une réponse au moins partielle au traitement d'induction dans le cadre d'un essai multicentrique international randomisé. Les résultats de cet essai et les données dosimétriques obtenues avec une méthodologie conventionnelle dans ce contexte de consolidation de première ligne par Zevalin sont exposés dans le chapitre 3.

Une deuxième approche, cette fois en traitement inaugural du LF, a consisté à évaluer une RIT fractionnée en 2 doses de Zevalin à 9-13 semaines d'intervalle chez des patients avec forte masse tumorale dans un essai de phase 2. Cette deuxième approche chez des patients vierges de tout traitement a été jugée idéale pour établir et tester en multicentrique un protocole d'étude dosimétrique clinique personnalisé avec imagerie quantitative (planaire et

tridimensionnelle) et dosimétrie sanguine afin d'analyser la relation dose-effet (efficacité et toxicité) après chacune des 2 fractions de Zevalin. Le chapitre 4 expose les différents aspects du protocole dosimétrique (acquisition des images effectuée sur 3 centres et traitement centralisé des images avec calcul dosimétrique au niveau des organes majeurs, des principales cibles tumorales et de la moelle osseuse) et développe les résultats préliminaires d'efficacité, de toxicité et de dosimétrie personnalisée en mode planaire obtenus pour 6 patients.

La conclusion développe les conséquences de ces études pour la pratique clinique quotidienne et esquisse les perspectives de développement à la lumière des progrès technologiques et de la perception actuelle de la RIT dans la communauté médicale.

CHAPITRE 1

**RADIOIMMUNOTHERAPIE DES LYMPHOMES MALINS NON
HODGKINIENS DE TYPE FOLLICULAIRE : L'ETAT DES LIEUX**

1.1 LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN DE PHENOTYPE B DE TYPE FOLLICULAIRE

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) regroupent une variété de néoplasies du tissu lymphoïde qui dans l'ensemble représentent la sixième cause de mortalité par cancer aux USA et en Europe. ¹ En Europe, l'incidence est de 15 pour 100 000 habitants chez les femmes et 12.2 chez les hommes. Parmi les différents cancers, l'incidence des LMNH est celle qui augmente le plus rapidement. ²

Les LMNH peuvent être schématiquement séparés en formes "indolentes" et "agressives" selon leur présentation clinique. L'archétype des formes indolentes est le lymphome folliculaire (LF) qui représente 22% des LMNH. En dépit de la relative chimiosensibilité initiale et du développement de nouvelles drogues antimitotiques, les patients présentant une forme disséminée sont exposés à un risque important de rechutes itératives. Ces formes sont considérées comme incurables avec les chimiothérapies conventionnelles avec une survie globale médiane de l'ordre de 8 à 10 années. ³⁻⁵

Le traitement des lymphomes folliculaires varie considérablement avec la présentation clinique et les recommandations des groupes coopérateurs ou sociétés savantes dans chaque pays. On distingue les formes localisées qui peuvent faire l'objet d'une radiothérapie externe et les formes étendues où l'attitude peut aller de l'abstention thérapeutique à un traitement intensif avec chimiothérapie à forte dose. Il y a maintenant un consensus pour traiter les patients qui présentent une lésion compressive ou menaçante, un retentissement clinique significatif, ou chez qui il existe des critères de forte masse tumorale. Ces critères ont été identifiés par le Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) ⁶ et servent actuellement de référence pour poser l'indication thérapeutique. Un autre score pronostique, le FLIPI (Follicular lymphoma Prognostic International Index) qui distingue les patients à risque faible (0-1 facteur), intermédiaire (2 facteurs) ou élevé (3-5 facteurs) est davantage utilisé pour stratifier les patients et comparer les résultats entre les différentes études. ⁷

Les patients peu symptomatiques ne présentant pas de critères de forte masse tumorale sont habituellement maintenus en abstention thérapeutique. Les patients avec forte masse tumorale étaient jusqu'en 2004 traités par mono ou polychimiothérapie sans qu'aucune des

combinaisons d'antimitotiques proposées ne montre de réelle supériorité.⁸ Plusieurs stratégies ont été développées pour améliorer ces résultats notamment l'autogreffe de cellules souches périphériques⁹⁻¹¹ et l'adjonction d'une immunothérapie par anticorps monoclonaux à la chimiothérapie de première ligne.

L'immunothérapie par anticorps monoclonaux est l'une des retombées des progrès récemment accomplis dans la connaissance de la biologie des lymphocytes. L'anticorps monoclonal le plus représentatif est le rituximab approuvé en 1997 par la FDA (Food and Drug Administration) et en 1998 en Europe.^{12,13} Le rituximab est un anticorps chimérique ciblant le CD20, un antigène membranaire présent à la surface de 90% des LMNH de phénotype B. Quatre études récemment publiées montrent une amélioration de la survie sans progression (SSP) après l'adjonction du rituximab à la chimiothérapie en traitement de première ligne, et trois d'entre elles suggèrent un bénéfice en survie globale.¹⁴⁻¹⁷

Pour autant, l'apport du rituximab semble surtout significatif en survie sans progression pour les patients à risque élevé selon le FLIPI même si les résultats dans ce groupe restent nettement moins bons avec une SSP de l'ordre de 40% à 5 ans.¹⁷ En définitive, ces différentes approches, consolidation par autogreffe ou adjonction de rituximab en induction, ne permettent l'obtention d'une réponse complète au traitement de première ligne que dans 20% à 67% des cas, et des stratégies alternatives s'imposent pour améliorer ces taux de réponse complète et obtenir ainsi un gain en durée de réponse qui puisse amener un bénéfice en survie globale.

Le LF est une maladie très radiosensible et certaines équipes proposent une radiothérapie externe à visée curative dans les stades localisés avec d'excellents résultats.^{18,19} Toutefois, 70% des patients présentent au diagnostic une dissémination importante de la maladie incompatible avec une radiothérapie externe. Pour ces stades étendus, une radiothérapie vectorisée par anticorps monoclonaux - qualifiée de radioimmunothérapie - semble une solution tout à fait adaptée au problème au vu de l'expérience acquise avec les anticorps monoclonaux anti CD20.

1.2 RADIOIMMUNOTHERAPIE

1.2.1 PRINCIPES

La radioimmunothérapie consiste à coupler un radionucléide à un anticorps monoclonal spécifique d'un antigène fortement exprimé sur la cible tumorale de façon à ce que les radiations ionisantes émises par le radionucléide aillent détruire sélectivement cette cible tumorale.

En théorie, la fixation de l'agent radiopharmaceutique doit être rapide et élevée au niveau tumoral et la distribution de l'activité au sein de la tumeur doit être la plus homogène possible.²⁰ Les caractéristiques idéales du radionucléide associent un type d'émission et une énergie compatibles avec un parcours (χ_{90}) dans les tissus permettant un dépôt optimal d'énergie au sein de la tumeur et minimal dans les tissus avoisinants. Le choix du radionucléide dépend de ses caractéristiques physiques (type d'émetteur, énergie, période, proportion et abondance des émissions β et des γ), chimiques et biologiques (biodistribution, pharmacocinétique). Mis à part les points logistiques comme la facilité de production, d'utilisation et le coût global, les 2 paramètres importants sont :

- l'adéquation entre la période physique du radionucléide et la période biologique du radiopharmaceutique (en général celle du vecteur).
- le type, l'énergie et l'abondance relative des émissions particulières. Les émetteurs β ont un transfert d'énergie linéique faible. Leur parcours (χ_{90}) est plus long que celui des émetteurs α de même énergie (de quelques centaines de micromètres à quelques millimètres). Cette irradiation à distance des cellules adjacentes qui n'ont pas fixé l'anticorps est potentiellement importante pour l'efficacité antitumorale; on parle de phénomène de « feux croisés ».

Radioélément	Particule	$E_{moyenne}$ (MeV)	Période
²¹² Bi	α	7,800	60,6 min
²¹¹ At	α	7,800	7,2 h
³² P	β	0,695	14,28 j
⁶⁷ Cu	β	0,141	2,58 j
⁹⁰ Y	β	0,949	2,67 j
¹³¹ I	β	0,182	8,02 j
¹⁵³ Sm	β	0,226	1,95 j
¹⁷⁷ Lu	β	0,133	6,71 j

Tableau 1 – Emetteurs utilisables en radiothérapie vectorisée

Le tableau 1 résume ces caractéristiques physiques pour les émetteurs potentiellement utilisables en radiothérapie vectorisée. ²¹

En oncohématologie, principalement les pathologies de type leucémie et lymphome, les émetteurs β comme l'iode 131, le cuivre 67 et l'yttrium 90 sont les radionucléides qui sont les plus testés. ²²

L'iode 131 (^{131}I , demi-vie de 193h) étant le plus facilement accessible, il fut le premier étudié en thérapeutique. Un premier radioconjugué, le Bexxar (^{131}I – tositumomab) couplant un anticorps murin, le tositumomab à l'iode 131 ²³ a permis l'obtention de taux de réponse élevés et durables qui ont conduit à l'autorisation de mise sur le marché de cet agent aux Etats Unis. ²⁴⁻²⁶ Plus récemment des progrès ont été effectués dans la chélation de radiométaux aux protéines ce qui a permis l'utilisation de radionucléides plus puissants comme l'Yttrium 90. En tant qu'émetteur bêta pur, il offre plusieurs avantages comparativement à l'iode 131. L'énergie plus élevée du rayonnement (maximum=2,3 MeV, moyenne=0,94 MeV pour ^{90}Y , contre respectivement 0,61 MeV et 0,18 MeV pour l' ^{131}I) et la distance parcourue plus importante ($^{90}\text{Y}\chi_{90}=5\text{mm}$ contre 1mm pour l' $^{131}\text{I}\chi_{90}$) ²⁷ permet de bénéficier du phénomène de feux croisés, particulièrement intéressant en cas de tumeur plus volumineuse ou mal vascularisée (tableau 2). La portée de ce feu croisé dépend de l'énergie du radionucléide ; pour l' ^{90}Y , il est approximativement l'équivalent de 200-300 diamètres cellulaires. ²⁸

	^{90}Y	^{131}I
Emission Gamma	No	Yes
Emission Beta		
Energie (MeV)	2.3	0.6
Demie-vie (jours)	2.7	8.0
Distance parcourue (mm)		
χ_{90}	5.3	0.8
Maximum	11.0	2.9
Moyenne	2.5	0.4

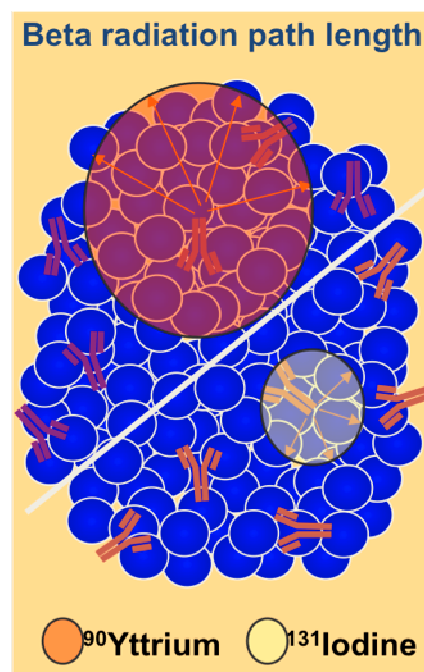
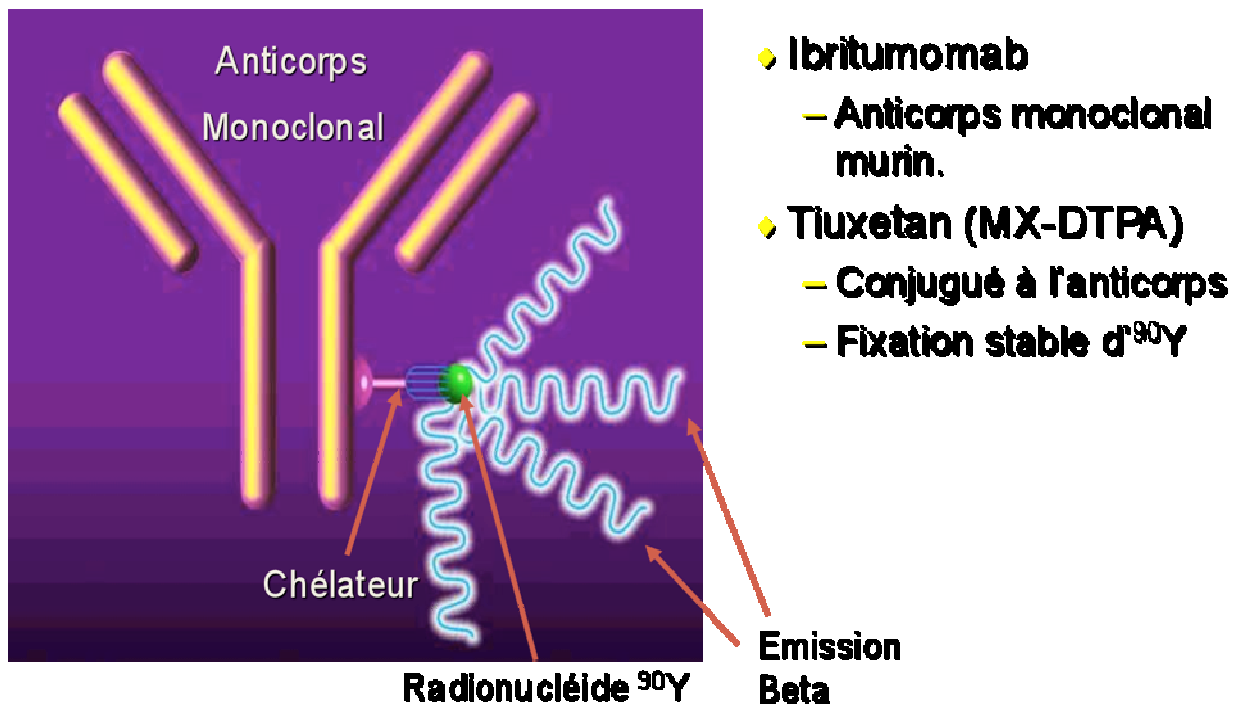


Tableau 2 : caractéristiques de l'iode 131 et de l'yttrium 90 et illustration du phénomène de feux croisés

Comparativement à l'¹³¹I, la demie vie plus courte de l'⁹⁰Y est plus proche de la demie vie biologique des anticorps murins (47h) couplés au radionucléide ce qui minimise l'irradiation aux tissus sains. Les patients traités par l'¹³¹I reçoivent une irradiation corps entier plus importante à cause de l'émission gamma (0,36 MeV) ce qui nécessite une hospitalisation en secteur protégé et des précautions pour éviter l'exposition des personnels et entourage du patient. L'utilisation d'iode nécessite d'autres précautions : la nature volatile de l'iode expose au risque d'inhalation et le phénomène de déhalogénéation après injection, au risque d'hypothyroïdie après accumulation thyroïdienne d'iode libre. Par comparaison, l'Yttrium 90 peut être administré facilement en traitement ambulatoire. Par contre, s'agissant d'un émetteur Bêta pur, l'imagerie qui nécessite des rayonnements pénétrants n'est pas envisageable.

Une approche intéressante consiste à proposer 2 radionucléides qui puissent être couplés à l'anticorps, l'un pour l'imagerie et l'autre pour la thérapeutique. C'est l'approche retenue pour Zevalin qui offre la possibilité d'un couplage à l'⁹⁰Y pour l'injection thérapeutique et à l'indium 111, émetteur gamma de moyenne énergie, pour l'injection traceuse permettant l'imagerie et la dosimétrie.

1.2.2 RESULTATS DU ZEVALIN DANS LES ESSAIS D'ENREGISTREMENT



Zevalin (Zevalin[®]; Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) est constitué d' un anticorps monoclonal murin anti-CD20 de type IgG₁ kappa appelé ibritumomab, lié de façon covalente à un chélateur (tiuxetan), qui permet une liaison stable à l' ^{90}Y et à l' ^{111}In . Depuis 2004, le Zevalin a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le traitement des lymphomes folliculaires en rechute, ou réfractaires après traitement par Rituximab sur la base des données d'efficacité, de toxicité et des études dosimétriques obtenues dans plusieurs études. Ces données sont résumées dans les paragraphes suivants.

1.2.2.1 Efficacité dans les études de développement

Le développement du Zevalin s'est effectué en plusieurs étapes :

- Une étude de phase I avec escalade de dose effectuée chez 17 patients présentant un lymphome de phénotype B de bas grade ou de malignité intermédiaire, réfractaire aux traitements conventionnels. Après recueil de cellules souches périphériques, les patients ont reçu l'anticorps non conjugué, l'ibritumomab avant une dose traceuse d'ibritumomab couplé à l'indium (^{111}In)-ibritumomab tiuxetan puis une injection thérapeutique d' ^{90}Y ibritumomab tiuxetan. Quatre paliers de dose allant de 740 à 1850 MBq (20 to 50

mCi) furent testés. Une myélosuppression sévère fut observée chez les patients recevant une dose thérapeutique supérieure à 1480 MBq (> 40 mCi, > 22.2 MBq/kg ou > 0.6 mCi/kg). Comme souvent en radioimmunothérapie, la toxicité limitante s'est avérée être hématologique et semblait au mieux corrélée à l'activité d' ^{90}Y injectée par kg de poids. Le taux de réponse globale fut de 64% avec des réponses tumorales observées à chaque palier de dose.²⁹

- Une étude Phase I/II sur 58 patients présentant un lymphome de phénotype B de bas grade ou de malignité intermédiaire en rechute ou réfractaire.³⁰ L'obtention d'un greffon médullaire ou de cellules souches périphériques n'était pas requise. Cette étude introduisait le rituximab en remplacement de l'ibritumomab pour optimiser la biodistribution du radiopharmaceutique. Trois paliers de doses d' ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (7,4 ; 11,1 et 14,8 MBq/kg) ont été évalués en terme d'efficacité et de toxicité. L'impact de deux doses de rituximab (100 et 250 mg/m²) sur la biodistribution d'une dose traceuse d' ^{111}In -ibritumomab par imagerie simple et dosimétrie a été évalué sur les 7 patients traités à la dose de 7,4 MBq/kg. C'est la dose de 250 mg/m² qui a été retenue pour les patients suivants. Cette étude comportait un volet dosimétrique sur les principaux organes sains, la moelle et la tumeur. La toxicité hématologique fut jugée limitante mais réversible. La numération plaquettaire avant traitement et le degré d'envahissement médullaire furent considérés comme des indicateurs plus fiables de la toxicité hématologique que la dosimétrie, qu'elle soit basée sur méthode sanguine ou imagerie scintigraphique. Le taux de réponse globale fut de 67% pour l'ensemble des patients. Parmi les 14 patients présentant un lymphome de grade intermédiaire, le taux de réponse globale fut de 43% avec 4 patients (29%) en réponse complète (RC).
- Un essai prospectif randomisé comparant le Zevalin à un traitement standard par Rituximab (4 doses de 375 mg/m² espacées d'une semaine) chez des patients avec lymphome de bas grade, réfractaire ou en transformation histologique.²⁴ Dans cet essai, le schéma testé consistait en une première perfusion de Rituximab (250 mg/m²) à J0 immédiatement suivie de la dose traceuse de ^{111}In -ibritumomab tiuxetan (185 MBq) pour imagerie et dosimétrie puis une semaine plus tard (J7), une deuxième dose de Rituximab (250 mg/m²) suivie de la dose thérapeutique du Zevalin à (14.8 MBq/kg) avec un plafonnement de la dose à 1184 MBq. Le taux de réponse fut significativement plus élevé dans le groupe Zevalin (80% contre 56% pour le Rituximab) selon les critères IWRC (International Workshop Response Criteria). L'un des 9 patients présentant une

transformation histologique a obtenu une RC (11 %) et 4 autres, une réponse partielle (45 %). Le délai médian avant obtention d'une réponse fut estimé à 35 jours (29-129). La durée médiane de réponse n'était cependant pas différente entre les 2 groupes (10.9+ après Rituximab et 11.5+ mois après Zevalin).

- Deux autres études de phase 2 sur des populations présentant un lymphome de bas grade en rechute ou réfractaire mais avec les particularités suivantes:
 1. Patients présentant une thrombopénie modérée avant traitement : la dose de Zevalin était diminuée à 11.1 MBq/kg.³¹ Les résultats ont été identiques à ceux observés dans l'essai de phase 3.
 2. Patients réfractaires au rituximab.³² Le taux de réponse globale était comparable aux autres études mais le taux de réponse complète un peu plus faible (15%) dans cette population difficile.

1.2.2.2 Prédiction de la réponse au Zevalin

Le Zevalin est d'autant plus efficace qu'il est proposé en première rechute de la maladie et non en troisième ligne de traitement.³³ D'autre part, l'analyse rétrospective sur l'ensemble des patients inclus dans les essais de développement montre que le seul autre facteur prédictif de la réponse au traitement est l'existence de lésions volumineuses avec un taux de réponse significativement supérieur lorsque les lésions sont inférieures à 5cm de plus grand diamètre.³⁴

1.2.2.3 Toxicité

Dans toutes les études de développement, le profil de toxicité a été identique et les évènements indésirables principalement en rapport avec la toxicité hématologique, toujours transitoire et réversible. L'incidence globale des neutropénies, et thrombopénies de grade 3/4 était respectivement de 67%/32% et 61%/8,5%. Une anémie de grade 4 n'était observée que pour 4.3% des patients. Le délai médian de survenue du nadir des plaquettes et des polynucléaires a été de 60 jours environ après le début du traitement. Les délais médians de récupération des thrombopénies de grade 3 ou 4 ont été de 13 et 21 jours, et celui des

neutropénies de grade 3 ou 4, de 8 et 14 jours. La sévérité de la toxicité hématologique était en priorité en corrélation au taux de plaquettes et au pourcentage d'envahissement médullaire avant traitement.

Les événements indésirables non hématologiques les plus fréquents (asthénie, frissons, fièvre, nausées, céphalées) étaient imputables à l'injection préalable de rituximab. La déplétion lymphocytaire B n'excédait pas 6 mois et il n'était pas observé de baisse significative du taux d'immunoglobuline sérique ou des lymphocytes T circulants. L'incidence d'infection sévère était basse avec 7.6 % des patients nécessitant une hospitalisation. La recherche d'anticorps anti-anticorps murins et chimériques (HAMA/HACA) n'était positive que pour 1.4% des patients, offrant donc la possibilité de reprendre un traitement similaire si nécessaire. Le profil de toxicité ne variait pas avec l'âge.³⁵

1.2.2.4 Risque de myélodysplasie/leucémie aigue myéloïde induite après Zevalin

Le risque de myélodysplasie/leucémie aigue myéloïde (SMD/LAM) induite après Zevalin est un sujet de préoccupation récurrent pour le clinicien et ceci s'explique par l'incidence élevée de SMD/LAM observée après irradiation corporelle totale (ICT) dans le cadre du conditionnement d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, particulièrement chez les patients soumis au préalable à un traitement par alkylants.³⁶

Bien que les modalités d'irradiation de l'ICT soient très différentes de celles de la RIT qui est continue et à faible débit de dose, ce risque de SMD/LAM après RIT mérite d'être d'examiné.

Une étude rétrospective récente a étudié l'impact d'un traitement préalable par chimiothérapie sur l'incidence SMD/LAM chez 1071 patients traités par Bexxar (¹³¹I tositumomab) en comparant 995 patients en rechute/réfractaire qui avaient reçu une médiane de 3 lignes de chimiothérapie avant Bexxar, et 76 patients n'ayant reçu que du Bexxar en traitement inaugural.³⁷ Le suivi médian était de 6 ans depuis le diagnostic, 2 ans depuis le traitement par bexxar pour les patients antérieurement traités par chimiothérapie et 4,6 ans pour les patients traités par Bexxar au diagnostic. L'incidence de SMD/LAM rapportée par les

investigateurs était de 3.5% pour les 995 patients (incidence de 1.6%/an) mais seulement 52% des cas ont été confirmés par la revue cytologique centralisée ramenant ce taux à 1.1%/an [IC 95%, 0.7%-1.6%] après RIT. Parmi les 76 patients ayant reçu un traitement inaugural par bexxar, aucun cas n'avait été rapporté après un suivi médian de 5 ans mais l'actualisation présentée à l'ASCO en 2007 a recensé un cas de SMD.³⁸

Une autre analyse a porté cette fois sur 746 patients traités par Zevalin entre 1996 et 2002 dans le cadre des études d'enregistrement ou de traitement compassionnel.³⁹ L'âge médian était de 61 ans. Le nombre médian de lignes de traitement avant Zevalin était de 3. Cette étude retrouvait une incidence globale de SMD/LAM de 2.3% (17/746) et une incidence annualisée de 0.3% après le diagnostic du lymphome et de 0.7% après traitement par Zevalin. L'incidence de SMD/LAM semble donc essentiellement en rapport avec les traitements préalables notamment la Fludarabine et n'apparaît pas significativement augmentée après Zevalin avec un recul d'environ 6 ans.

1.2.2.5 Possibilités thérapeutiques après Zevalin

Un autre problème régulièrement évoqué est la crainte que la RIT par Zevalin n'obère les possibilités thérapeutiques ultérieures. Deux études, là encore basées sur le suivi des essais d'enregistrement, ont montré que toutes les options thérapeutiques conventionnelles étaient possibles après Zevalin sans majorer significativement le risque de toxicité hématologique. De plus, ces traitements permettent l'obtention de taux de réponse au moins similaires à ce que l'on aurait pu attendre d'un autre rattrapage en situation identique. Un nombre croissant d'observations montre également que la collecte de cellules souches périphériques est possible après Zevalin et que ce greffon permet une procédure d'autogreffe.^{40,41}

1.3 COMMENT OPTIMISER LA RADIOIMMUNOTHERAPIE ?

En résumé, dans ces différentes études chez des patients présentant un lymphome de faible grade de malignité, en rechute ou réfractaire, une seule injection de Zevalin a permis l'obtention de taux de réponse globale (RG) compris entre 73% et 83% et des taux de réponse

complète (RC) entre 15% et 51% des patients.^{24,30-32} Plus des deux tiers des patients qui obtiennent une réponse complète auront une rémission durable chiffrée en années.⁴²⁻⁴⁴ Il s'agit là du meilleur résultat jamais observé en monothérapie dans le lymphome folliculaire. Peut-on l'exploiter davantage ?

1.3.1 ZEVALIN EN CONSOLIDATION DU TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE ?

Les essais d'enregistrement nous donnent 2 informations importantes : Il apparaît d'une part que L'efficacité est meilleure quand le Zevalin est utilisé précocement dans l'histoire de la maladie et d'autre part que le seul paramètre clinique prédictif de réponse semble être la taille des lésions tumorales avec des résultats significativement inférieurs pour des lésions de plus grand axe > 5cm. L'utilisation d'une réduction tumorale préalable au traitement par Zevalin permettrait d'optimiser les chances de réponse complète dont on sait qu'elles sont durables après RIT. Une première option consiste donc à proposer Zevalin dès la première ligne de traitement, en consolidation chez les patients en réponse au moins partielle après le traitement d'induction. C'est l'objectif de l'essai FIT dont nous présentons le résultats dans le chapitre 3.

1.3.2 ZEVALIN EN TRAITEMENT INAUGURAL ?

En dépit des résultats très prometteurs de la RIT chez les patients en rechute d'un lymphome folliculaire, il y a très peu de données dans la littérature sur l'utilisation de la RIT en traitement inaugural de la maladie. L'actualisation des résultats de l'essai avec Bexxar en traitement inaugural d'un lymphome folliculaire a été présentée à l'ASCO 2007. Dans cette étude sur 72 patients, le taux de réponse global était de 97% et le taux de réponse complète de 72%. Avec un suivi médian de plus de 5ans, la survie sans maladie est de 5ans.⁴⁵ Ces taux de réponse très impressionnants ont été obtenus avec une toxicité minimale. Le profil de myélosuppression était celui classiquement observé en RIT mais d'intensité modérée; quatre patients ont présenté une neutropénie de grade 4 sans fièvre associée et il n'y a pas eu

d'hospitalisation pour infection. Aucun des 72 patients n'a présenté de thrombopénie de grade 4, reçu de support transfusionnel ou de facteurs de croissance hématopoïétiques.

Il n'y a pas à ce jour de donnée relative au traitement inaugural par Zevalin[®] en monothérapie dans les lymphomes folliculaires. Les données avec Bexxar en traitement inaugural du LF et les données avec Zevalin[®] et Bexxar en rechute suggèrent que la RIT permet l'obtention de taux et de durée de réponse identiques à 6-8 cycles de polychimiothérapie en association au Rituximab.^{24-26,30-32,43,45,46} Il faut toutefois préciser que dans l'essai inaugural par Bexxar, il y avait un certain biais de sélection puisque seulement la moitié des patients avait des critères approchant ceux qui sont classiquement utilisés pour poser l'indication thérapeutique et que tous les patients avaient un envahissement médullaire chiffré à moins de 25%. En conséquence, si ces résultats sont très prometteurs ils sont perçus avec un certain scepticisme par la communauté médicale et d'autres études cette fois avec Zevalin chez des patients avec des facteurs de risques comparables à ceux utilisés dans les essais thérapeutiques combinant polychimiothérapie et rituximab en première ligne doivent être proposées pour valider cette approche de RIT en traitement inaugural.

Toutefois, sachant que le taux de réponse est meilleur chez les patients dont les lésions ont une taille < 5cm de plus grand axe, il paraît important chez ces patients avec forte masse tumorale d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter la toxicité hématologique. Le fractionnement de la RIT en plusieurs doses offre une solution à ce problème.

1.3.3 ZEVALIN EN TRAITEMENT INAUGURAL FRACTIONNE ?

Des modèles pré cliniques ont montré que le fractionnement pouvait permettre une augmentation de la dose délivrée sans majorer la toxicité par rapport à une dose unique.⁴⁷ La notion de fractionnement telle qu'elle est appliquée en radioimmunothérapie n'a pas la même la même signification radiobiologique qu'en radiothérapie externe (RE). L'irradiation après RIT est continue à faible débit de dose (<0.003 Gy/min) avec une décroissance progressive qui est fonction de la demi-vie du radioélément.⁴⁸ Bien que cette irradiation continue puisse être intrinsèquement considérée comme une irradiation hyper fractionnée, les bénéfices du fractionnement observés en RE (augmentation de la dose totale délivrée à la tumeur avec moindre toxicité au niveau des tissus sains non compartimentaux) ne s'appliquent peut être

pas à la RIT. En RIT, la notion de fractionnement désigne davantage un schéma comportant l'administration séquentielle de plusieurs doses de radiopharmaceutique.

L'hétérogénéité du tissu tumoral affectant la biodistribution des radiopharmaceutiques, la répétition des doses pourrait permettre une distribution plus homogène de l'activité. Les données expérimentales en pré clinique confirme cette hétérogénéité de la biodistribution des radiopharmaceutiques au sein du tissu tumoral lymphomateux.⁴⁹ Des données obtenues chez l'animal mais également en phase I (tumeur solide et lymphome) montrent très clairement qu'il persiste un ciblage de la tumeur après chaque fraction et que l'on peut espérer une fixation sur des territoires peu ou mal irradiés par la fraction précédente. Certaines données de dosimétrie chez l'animal sont en faveur d'une augmentation de la dose absorbée localement et d'une meilleure uniformité de l'activité au sein de la tumeur.^{50,51} L'intervalle entre les doses est totalement empirique⁵²: il a été décrit jusqu'à 3 injections par semaine chez l'animal alors que chez l'homme l'administration est hebdomadaire ou plus espacée (intervalles variables entre 2 et 6 semaines). Les intervalles plus longs sont censés permettre la récupération hématologique qui est le facteur limitant la répétition des doses. L'intervalle optimal et le nombre maximal d'administration utiles en terme de rapport efficacité/ toxicité doit être exploré pour chaque radiopharmaceutique. L'autre avantage du fractionnement est qu'il permet une augmentation de la dose maximale tolérée avec moindre toxicité hématologique. Toutefois, les données cliniques suggérant une meilleure efficacité du schéma fractionné que de la dose unique restent rares.⁵³

Récemment, en testant une RIT par Rituximab couplé à l'iode 131 (¹³¹I Rituximab) chez des patients porteurs de lymphome folliculaire en rechute, Illidge et al ont confirmé que la dose maximale tolérée de 75 cGy établie pour une dose unique de Bexxar (¹³¹I Tositumomab) pouvait être substantiellement augmentée à 130 cGy si l'on la fractionnait en deux doses diminuées administrées à 8 semaines d'intervalle.⁵⁴ Dans cette étude, il n'a pas été observé de myélosuppression de grade 3 ou 4 à la dose la plus élevée testée. Les taux de réponse globale et complète étaient respectivement de 94% et 44% pour l'ensemble de la population. L'ensemble de ces données suggère un avantage pour le fractionnement de la RIT.

Actuellement Bexxar et Zevalin sont administrés en dose unique dans le cadre de l'AMM. Cette dose unique reflète le fait que les premiers essais de RIT ont été fait avec des anticorps murins qui suscitaient des taux élevés d'anticorps humains anti-murins (HAMA

pour Human Anti-Murine Antibody) limitant les possibilités d'injections thérapeutiques ultérieures. Au contraire, le schéma d'administration du Zevalin repose largement sur le rituximab qui est un anticorps chimérique, avec 2 doses de 250 mg/m² et seulement une très faible quantité (1.6mg) d'anticorps murin couplé à l'⁹⁰Y. De fait, la détection d'anticorps humain anti-chimère (HACA pour Human Anti-Chimeric Antibody) ou d'HAMA n'est observée que chez 1% des patients.⁵⁵ Ceci rend possible le fractionnement en plusieurs doses et autorise ainsi l'administration d'une dose totale plus élevée.

Il est attendu que 2 doses diminuées permettront une irradiation globale plus élevée au niveau tumoral ainsi qu'une plus grande uniformité de l'activité intratumorale qu'une seule dose de Zevalin. Il est également possible que l'irradiation génère une réponse immunologique antitumorale qui puisse expliquer les réponses retardées après RIT.¹⁹ C'est cette stratégie de fractionnement que nous avons choisie en deuxième option pour optimiser le traitement inaugural dans le cadre de l'essai FIZZ dont les résultats préliminaires sont présentés dans le chapitre 4.

CHAPITRE 2

DOSIMETRIE EN RADIO-IMMUNOTHERAPIE

Bases théoriques et méthodologiques

2.1 INTRODUCTION

La dosimétrie des radionucléides (dosimétrie interne) concerne l'évaluation de la dose absorbée par les tissus lors de l'administration de radiopharmaceutiques à des fins diagnostiques ou thérapeutiques. En thérapeutique, Il faut s'intéresser non seulement à la relation entre la dose délivrée au tissu tumoral et l'effet désiré (relation dose-efficacité) mais aussi au retentissement clinique de cette irradiation sur les tissus sains (relation dose-toxicité) qui constitue le principal facteur limitant de cette thérapeutique. La dose absorbée est une des composantes de la relation dose-effet, tout comme l'est la résultante des caractéristiques radiobiologiques des tissus tumoraux ou sains soumis à cette irradiation. Si l'on ajoute à cela que les traitements anti-tumoraux antérieurs peuvent modifier la radiosensibilité de ces tissus, on comprend que la complexité de cette composante radiobiologique propre à chaque patient incite à étudier en priorité la dose absorbée, plus aisément accessible en l'état de nos connaissances à une modélisation mathématique.

La dose absorbée D est définie par le quotient $\bar{d\varepsilon}$ par dm , où $d\varepsilon$ est l'énergie moyenne cédée par le rayonnement ionisant à la matière, dans l'élément de volume dV de masse dm :

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

L'unité de dose absorbée est le gray (symbole Gy) qui représente une dose absorbée de 1 joule par kilogramme (J.kg⁻¹). On a donc : 1 Gy = 1 J.kg⁻¹.

Les régions où il est intéressant de calculer la dose sont appelées *régions ou organes cibles*. Celles d'où proviennent les rayonnements auxquels elles sont exposées seront appelées *régions ou organes sources*. Il convient de noter que les sources et les cibles peuvent être confondues ou distinctes. La dose absorbée dans une région cible dépend à la fois de paramètres physiques et biologiques. Pour mener à bien les calculs de dose absorbée, les données suivantes sont nécessaires :

- l'activité administrée,
- la période physique du radionucléide,
- le schéma de désintégration du radionucléide,
- la position, la masse et la forme des régions cibles,
- la distribution spatiale et temporelle de l'activité dans les régions sources.

Les 3 premiers points concernent les informations physiques relatives au radionucléide utilisé alors que les deux derniers concernent les informations biologiques caractérisant le devenir du radiopharmaceutique dans l'organisme.

Le calcul de dose va ainsi souvent reposer sur des simplifications :

- Simplifications de la biologie, qui portent sur la géométrie des sources et la cinétique des radionucléides ;
- Simplifications de la physique, car on peut regrouper les photons par gamme d'énergie et séparer les émissions électroniques de celles des photons.

Le principe fondamental de la méthode du comité MIRD est de dissocier les deux types de données influençant la dose et sa distribution : les données biologiques (distribution spatiale et temporelle du radiopharmaceutique) et physiques (propriétés du radionucléide).

2.2. DEFINITION DE LA DOSE MOYENNE ABSORBEE SELON LE COMITE MIRD

Le principe de la dosimétrie classique repose sur les hypothèses suivantes :

- la distribution de l'énergie dans l'organe source est uniforme
- la dose absorbée est répartie de façon homogène dans l'organe cible.

En pratique, ces conditions ne sont jamais réalisées. La dose ainsi calculée correspond à une moyenne sur l'organe cible. Le formalisme développé par le comité MIRD constitue une approche du calcul de la dose moyenne absorbée.⁵⁶ Cette approche a été proposée dès 1968 et publiée sous la forme de pamphlets. Elle a permis d'établir que la dose moyenne absorbée $\bar{D}(r_k \leftarrow r_h)$ par une région cible r_k partir d'une région source r_h est le produit de 2 grandeurs pouvant être considérées indépendamment l'une de l'autre: le facteur $S(r_k \leftarrow r_h)$ et l'activité cumulée \tilde{A}_{r_h} .

$$\bar{D}_{(r_k \leftarrow r_h)} = \tilde{A}_{r_h} \cdot S_{(r_k \leftarrow r_h)} \quad \text{Equation n° 1}$$

L'estimation dosimétrique repose donc sur l'obtention de ces 2 facteurs que nous allons détailler ci-dessous.

2.3 LE FACTEUR S

Le facteur $S(r_k \leftarrow r_h)$, a été individualisé pour la première fois dans le pamphlet N° 11 du MIRD.^{56,57} Il représente la dose moyenne absorbée par l'organe cible r_k par unité d'activité cumulée dans la région source r_h . Ce facteur exprimé en cGy/ MBq-h ($\text{Gy} \cdot \text{Bq}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) prend en compte le type et l'énergie des radiations émises mais aussi des paramètres géométriques comme la taille ou la forme de la source et de la cible, la distance qui les sépare et la densité du milieu. En simplifiant, pour un radionucléide donné en thérapeutique médicale, S reflète l'anatomie du patient.

Pour un radionucléide donné émettant plusieurs rayonnements ($i = 1, 2, 3, \dots$), et un modèle géométrique spécifique d'un couple d'organe source r_h - cible r_k , le facteur S est une constante définie comme suit :

$$S(r_k \leftarrow r_h) = \sum_i \frac{\Delta_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h)}{m_k} \quad \text{Equation n° 2}$$

Où :

- Δ_i correspond à l'énergie moyenne émise par désintégration pour chaque particule i ,
- ϕ_i correspond à la fraction d'énergie émise par la source et absorbée dans la cible
- m_k est la masse de l'organe cible.

On en déduit deux informations très importantes :

- la dose absorbée par un organe est inversement proportionnelle à la masse de cet organe.
- Dans le cas d'un radionucléide ne présentant que des émissions bêta (rayonnements non pénétrants) comme l'yttrium 90, l'équation se simplifie car les organes sources et cibles sont confondus ($\phi = 1$).

2.3.1 CALCUL DE S À PARTIR DE FANTÔMES ANTHROPOMORPHES

- La publication N°11 du MIRD offre une tabulation de l'ensemble des facteurs S calculés (par méthode Monte Carlo ou Point Kernel) à partir de fantômes anthropomorphes (référence man) en faisant l'hypothèse d'une distribution uniforme de la radioactivité dans les organes sources (figure 1).^{57,58} Ces fantômes sont des abstractions mathématiques associant différentes représentations géométriques standardisées d'organes.

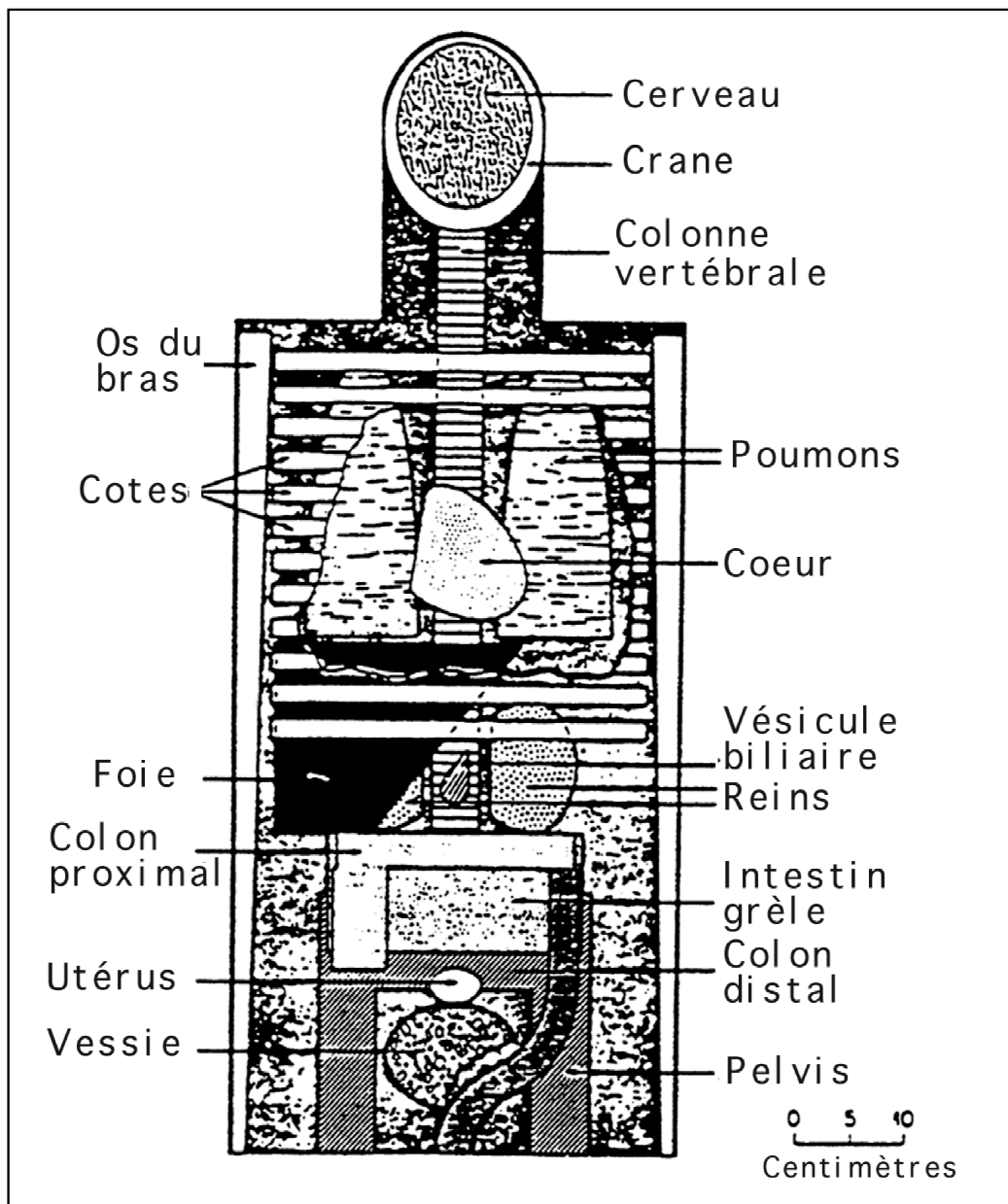


Figure 1. Premier fantôme anthropomorphe simulant un travailleur pour estimation des doses en radioprotection (ICRP 23 ; Snyder 1975)

D'autres modèles standardisés prenant davantage en compte l'âge, la race ou certaines conditions physiologiques comme la grossesse (figure 2) ont été développés.⁵⁹⁻⁶²

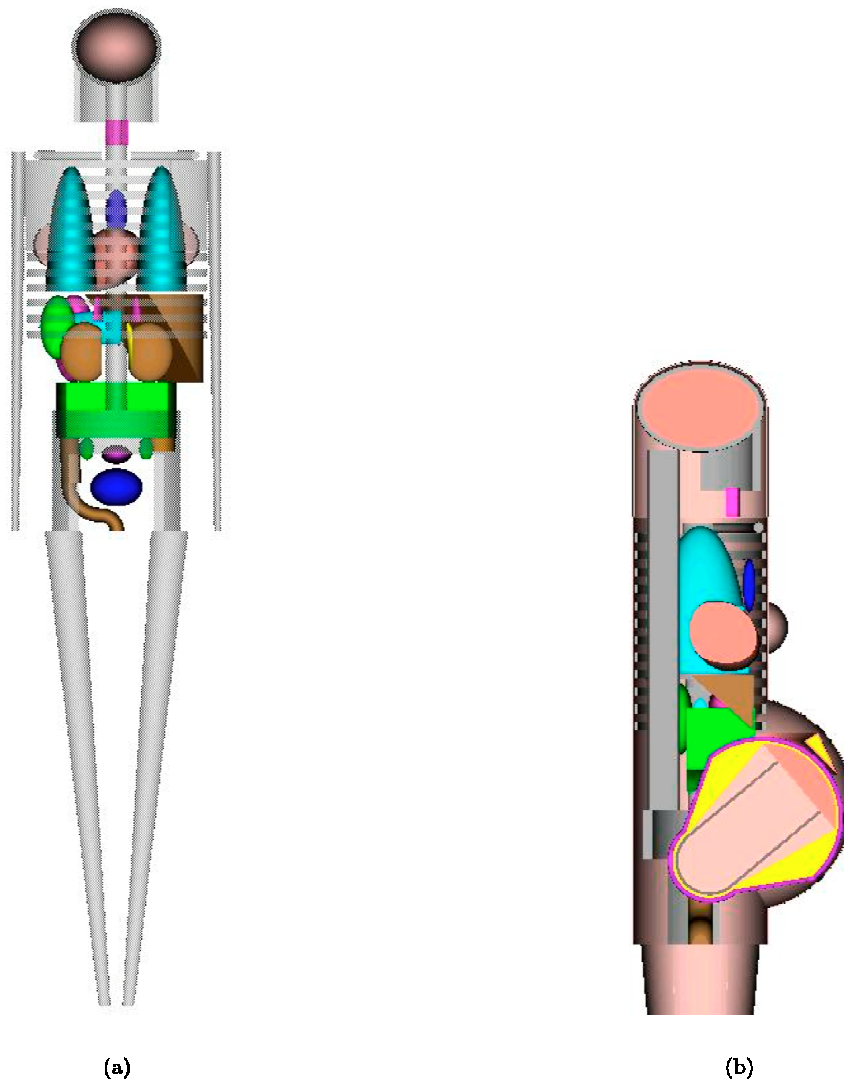


Figure 2 – Modèles anthropomorphiques de la femme adulte vue de dos (a) et de la femme enceinte vue de profil (b) [MIRDOSE3].

Ces modèles restent insuffisants principalement pour 2 raisons :

- Ils ne prennent pas en compte l'importante variabilité inter-patient de la masse des principaux organes ce qui conduit à mésestimer directement la dose absorbée (cf. équation n° 2). De plus, certains organes (foie, rate) peuvent être hypertrophiés dans un contexte tumoral.
- Les lésions tumorales de part leur distribution aléatoire et leur taille variable pour

chaque patient ne peuvent par définition être prise en compte dans un modèle anthropomorphe standardisé

2.3.2 FACTEUR S PERSONNALISE (SPECIFIQUE DU PATIENT)

Les moyens d'imagerie anatomique actuels et le développement informatique permettent actuellement d'envisager un calcul de S plus personnalisé. Le logiciel OLINDA ⁶³ permet ainsi un calcul en temps réel de ces différents facteurs S pour un radionucléide donné et offre la possibilité d'introduire la masse propre des organes obtenue par le biais de l'imagerie anatomique. On utilise l'image scanographique pour segmenter les principaux organes et lésions tumorales. Cette segmentation peut être semi automatique ou manuelle. L'une des techniques semi-automatique les plus classiques repose sur l'utilisation d'un seuillage des niveaux de gris. Le choix du seuil reste toutefois un facteur de variabilité puisque dépendant de l'opérateur.

L'imagerie en médecine nucléaire par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou à émission de positons (TEP) ne permet pas encore une définition aussi précise de la taille d'une lésion tumorale que l'imagerie anatomique, essentiellement en raison des problèmes de diffusion photoniques. Par contre, en cas de distribution non uniforme résultant par exemple de l'hypoperfusion de certaines parties d'une lésion ou d'une moindre densité de l'antigène ciblé par RIT, l'imagerie en médecine nucléaire peut donner des informations fonctionnelles importantes. L'imagerie TEMP ou TEP gagne donc à être couplé à l'imagerie anatomique, ce qui devient technologiquement possible. En cas de distribution non uniforme, on peut alors étudier le facteur S spécifique de chaque voxel, donc à une plus petite échelle qui reste cependant compatible avec la résolution spatiale de ces méthodes d'imagerie nucléaire. Des méthodes Monte Carlo sont alors utilisées pour calculer ces valeurs de S spécifiques du voxel. ^{64,65}

2.3.3 CONCLUSION

L'expression mathématique du facteur S permet de saisir l'importance de paramètres comme la masse de l'organe cible et la fraction d'énergie absorbée dans la cible selon le type

d'émission. Bien que peu effectué jusqu'à présent en dosimétrie clinique, le calcul du facteur S spécifique du patient semble une nécessité pour une estimation correcte de la dose absorbée par les organes sains et les lésions tumorales.

2.4 L'ACTIVITE CUMULEE \tilde{A}

L'activité cumulée \tilde{A}_{r_h} dans la région r_h est l'intégrale de l'activité $\tilde{A}_{r_h}(t)$ au cours du temps (équation N°3), i.e. le nombre de désintégrations radioactives ayant eu lieu dans la région source dans l'intervalle de temps considéré (équation ci dessous). \tilde{A}_{r_h} est exprimée en Bq.s .

$$\tilde{A}_{r_h} = \int_0^{+\infty} A_{r_h}(t) dt \quad \text{Equation n° 3}$$

Le fascicule 16 du MIRD résume les techniques d'acquisition et d'analyse des données quantitatives de biodistribution des radiopharmaceutiques qui permettent de déterminer \tilde{A} à des fins dosimétriques chez l'homme.⁶⁶ Ce document a pour objectif de servir de référence et d'aide à la standardisation des pratiques, particulièrement dans les essais thérapeutiques. Pour déterminer \tilde{A} , il faut définir :

- les régions sources d'intérêt
- le type de mesure à réaliser pour étudier au mieux la biodistribution de l'activité dans chaque région source
- le nombre de mesures nécessaire à une modélisation adéquate de la pharmacocinétique de l'activité dans chaque région source.

On s'intéresse habituellement à l'activité cumulée dans le corps entier, les principaux organes et lésions tumorales, le sang total et la moelle osseuse. Le type de mesure sera fonction de la source étudiée :

- Imagerie scintigraphique quantitative en mode planaire ou tomographique (TEMP ou TEP) pour les principaux organes et les lésions tumorales. L'imagerie TEMP ou TEP permet de déterminer l'activité cumulée à l'échelle du voxel donc par unité de volume dans le cadre d'une approche tridimensionnelle.

- Comptage externe pour le sang, les excréta ou les biopsies.
- Comptage externe et/ou imagerie pour l'activité corps entier et l'activité médullaire.

2.4.1 QUANTIFICATION EN IMAGERIE SCINTIGRAPHIQUE

L'imagerie scintigraphique est obtenue par gamma caméra. La tête de détection d'une gamma caméra comporte un collimateur, un cristal scintillant (Iodure de Sodium ; NaI), des tubes photomultiplicateurs et un système électronique associé. Le principe de l'imagerie scintigraphique est de détecter seulement les photons qui arrivent perpendiculairement à la surface de la tête de détection (photons primaires). Le collimateur est une plaque en plomb percée de canaux qui permettent la sélection de ces photons primaires parallèles aux axes des canaux. Le choix du collimateur est fonction de l'énergie du radionucléide étudié qui dicte l'épaisseur des septa séparant les canaux de détection. Dans le cas de l'indium 111 que l'on utilise pour la dosimétrie du Zevalin, les collimateurs utilisés sont qualifiés de « Moyenne Energie Haute résolution (ME-HR) » et permettent des conditions de faisceau étroit.

Une Gamma caméra permet d'analyser le spectre en énergie des événements détectés et de choisir les fenêtres spectrométriques de comptage pour éliminer les rayonnements dits diffusés. Pour l'indium 111, le spectre en énergie contient 2 pics d'absorption totale, centrés sur 171 et 245 keV et des fronts Comptons (Figure 3). Seuls les photons primaires (n'ayant subi aucune diffusion) représentent le signal d'intérêt. On estime recueillir l'essentiel de ce signal en enregistrant les photons dont l'énergie est comprise dans les fenêtres spectrométriques de largeur typiquement égale à 20%, centrées sur les deux pics d'absorption totale mentionnés précédemment.

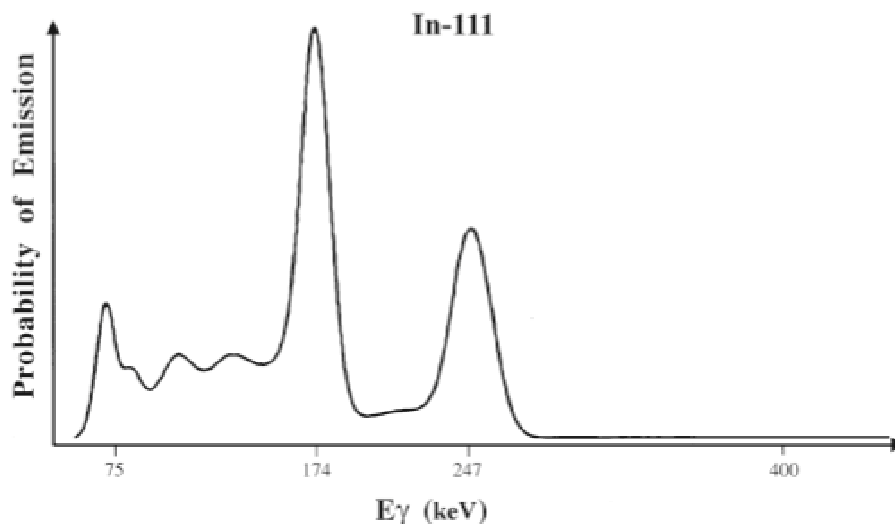
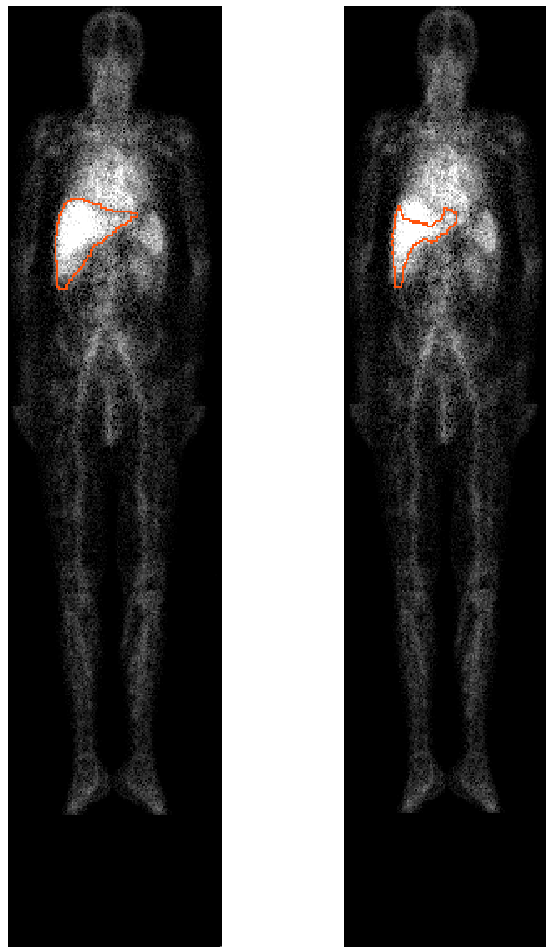


Figure 3. Spectre d'émission en énergie de l'indium avec 2 pics à 171 et 245 keV

2.4.1.1 Modes d'acquisitions en imagerie scintigraphique

- Acquisition en mode planaire par balayage corps entier (CE)

Cette méthode d'acquisition est la plus utilisée en dosimétrie clinique car elle présente le double avantage d'être la plus facile à mettre en œuvre et de permettre le calcul de la dose au corps entier. La tête de détection se déplace longitudinalement (incidences antérieure et postérieure). La distance entre la tête de détection et le patient doit être réduite au minimum et si possible constante pour un meilleur rendement de détection et une meilleure quantification. Les images obtenues représentent les projections antérieure et postérieure de la biodistribution du radiopharmaceutique. Pour déterminer l'activité fixée dans un organe source, il faut tracer sur l'image une région d'intérêt (ROI pour région of interest en Anglais) correspondant à l'organe considéré et calculer l'ensemble des coups détectés dans cette région. Initialement, le contourage de ces ROI était purement manuel et donc dépendant de l'opérateur. C'est le cas pour la plupart des études dosimétriques sur patients.⁶⁷⁻⁷⁰ On peut également utiliser l'image scanographique qui a permis la segmentation de chaque organe d'intérêt pour projeter l'image segmentée sur l'image en émission et générer un masque de mesure (figure 4) ce qui permet de corriger au moins partiellement le problème de la superposition des organes en mode planaire.



Région native

Masque de mesure

Figure 4. Régions d'intérêts et masque : l'exemple du foie

- Tomographie d' Emission Mono Photonique ou TEMP

Au cours des acquisitions TEMP, la tête de détection tourne autour du patient sur 180 ou 360°. On obtient ainsi 64 à 128 projections bidimensionnelles sous plusieurs incidences angulaires. La reconstruction tridimensionnelle de ces projections élimine complètement le problème de la superposition des organes et permet le calcul de l'activité à l'échelle du voxel (Bq/cm^3). Les inconvénients de ce mode d'acquisition sont :

- la durée des acquisitions, la quasi impossibilité de réaliser une imagerie 3D en

corps entier et la faible résolution spatiale du système (entre 10 et 20 mm) qui affecte directement la mesure des volumes tumoraux et des organes.

- la nécessité d'utiliser un processus de reconstruction qui peut entraîner des biais de quantification.

- Tomographie d'émission de positons (TEP)

La tomographie d'émission de positons ou TEP utilise des émetteurs β^+ produits par cyclotron. Le positon émis a un parcours moyen de quelques millimètres dans les tissus. Lorsqu'un positon thermalisé rencontre un électron libre ou peu lié de la matière, il y a annihilation : la collision matière (β^-)/antimatière (β^+) entraîne la disparition des deux particules et la création de deux photons emportant l'énergie totale du système. En TEP, la mesure consiste à détecter en coïncidence les photons d'annihilation de 511 keV. Ces photons sont détectés grâce à un circuit de coïncidence qui relie deux détecteurs en vis à vis et n'autorise l'enregistrement d'un évènement que si les deux photons sont détectés quasi simultanément (intervalle de temps d'environ 10 à 20 nanosecondes). Un émetteur β^+ de même numéro atomique qu'un émetteur β^- utilisé en thérapie peut être injecté au patient pour réaliser une imagerie quantitative si l'on estime que les deux émetteurs possèdent la même pharmacocinétique. Des études ont été menées sur l'isotope ^{131}I émetteur β^- de l'iode couplé à l'isotope ^{124}I émetteur β^+ ainsi que pour le couple yttrium ^{90}Y et ^{86}Y , respectivement émetteur β^- exclusif et émetteur β^+ .

En l'état, les facteurs limitant cette approche TEP sont :

- La faible abondance de ces isotopes en émissions β^+ : 33% pour l'yttrium ^{86}Y et 24% pour l'iode ^{124}I
- L'abondance significative de ces isotopes en émissions γ . Ces photons contribuent à dégrader la qualité des images en augmentant le taux de coïncidences fortuites. De plus, ces émissions augmentent le taux de comptage et peuvent induire des pertes par le phénomène de temps mort. Malgré cela, l'imagerie quantitative en TEP est supposée meilleure qu'en TEMP grâce à sa meilleure résolution spatiale, de l'ordre de 5 mm.
- La faible période physique des émetteurs de positons qui nécessite la présence d'un cyclotron à proximité

2.4.1.2 Limites physiques à la quantification par imagerie scintigraphique

Le but de l'imagerie scintigraphique est de détecter seulement les photons qui arrivent perpendiculairement à la surface du détecteur (photon primaire). La détection est difficile du fait de plusieurs phénomènes physiques qui découlent directement des interactions des rayonnements avec la matière (patient et système de détection) (Figure 5):

- l'atténuation au sein du patient (a),
- l'auto-absorption dans les sources de grand volume (b),
- la diffusion dans le patient ou dans le système de détection (c),
- la superposition des sources dans le cas de l'imagerie planaire (d),
- la pénétration septale des photons de haute énergie (e),
- la variation de la résolution spatiale en fonction de la profondeur,
- l'effet de volume partiel,
- le bruit de fond,
- le temps mort lorsque le taux de comptage est élevé,

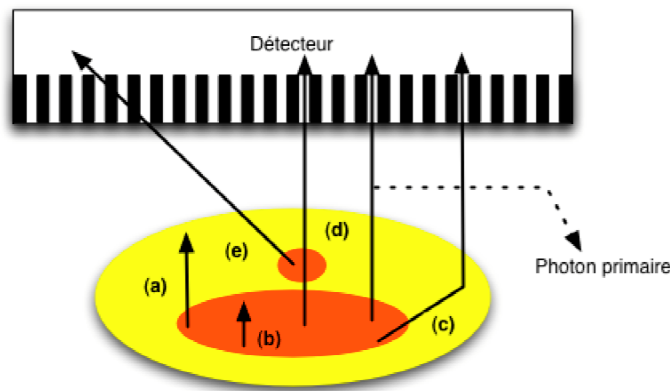


Figure 5 – illustration des principaux phénomènes physiques biaisant la détection en imagerie par simple photon.

Dans le domaine en énergie qui nous intéresse pour la RIT (50-400 keV), l'atténuation des photons et la diffusion Compton sont les principaux effets physiques perturbateurs en mode planaire. Nous n'aborderons que ces 2 aspects pour la compréhension des résultats acquis en mode planaire.

- L'atténuation

Le phénomène d'atténuation (auto-absorption des rayonnements par la matière traversée) conduit à une dégradation du signal par rapport au bruit de fond et à une sous-estimation de l'activité réelle présente dans l'organe.

✓ *Correction de l'atténuation par la méthode de la moyenne géométrique.*

La méthode de la moyenne géométrique (MG) avec correction d'atténuation est une méthode de quantification en mode planaire.⁷⁶ Cette méthode illustrée sur la figure 6 est la plus employée dans le cadre de protocole de quantification planaire car elle permet de déterminer l'activité contenue dans les organes sources à partir des images antérieures et postérieures sans avoir besoin de déterminer la profondeur de la source.

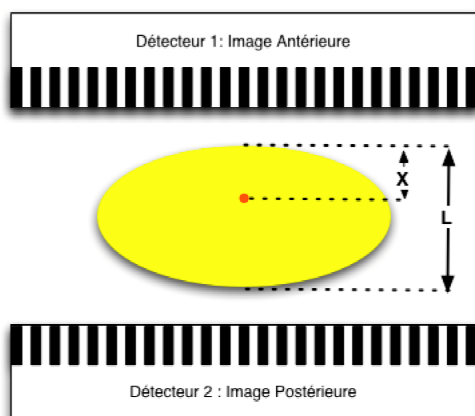


Figure 6 – Principe de détection par la moyenne géométrique.

Le principe de quantification par la MG est le suivant :

Soit une source ponctuelle d'activité A_0 située à une profondeur x d'un milieu uniforme d'atténuation de coefficient d'atténuation linéique μ et d'épaisseur totale L . La source émet un flux I_0 de photons par secondes de manière isotrope. I_A et I_P sont les flux détectés respectivement sur les vues antérieure et postérieure.

Dans les conditions d'une source ponctuelle unique et d'un faisceau étroit, on peut écrire :

$$I_A = I_0 e^{-\mu x}$$

$$I_P = I_0 e^{\mu(L-x)}$$

La moyenne géométrique est donc

$$\sqrt{I_A I_P} = I_0 \sqrt{e^{-\mu L}} \quad \text{D'où}$$

$$I_0 = \sqrt{I_A I_P} \sqrt{e^{\mu L}}$$

En appliquant directement le facteur $\sqrt{e^{\mu L}}$ sur le produit des racines carrées des images antérieures et postérieures acquises, le phénomène d'atténuation est corrigé. Nous connaissons I_A et I_P et L est une constante. Il nous reste donc à déterminer μ pour calculer I_0 précisément. Ce coefficient μ est obtenu par l'acquisition de mesures en transmission. On cherche à obtenir l'image d'une source située d'un côté du patient et du côté opposé au détecteur dans des conditions de faisceau étroit pour négliger la diffusion Compton. Initialement, cette correction se faisait par l'utilisation de sources externes très actives qui avaient l'inconvénient majeur d'exposer le patient et le personnel à une irradiation importante. On préfère maintenant avoir recours à l'imagerie scanographique.

✓ *Détermination de la carte d'atténuation par imagerie scanographique*

La TDM permet une imagerie morphologique basée sur la densité électronique des différentes structures traversées. Ces informations sont exprimées par les unités Hounsfield qui renseignent sur la densité électronique pour un pixel donné. L'imagerie TDM en transmission permet une cartographie précise des coefficients d'atténuation linéique μ avec une résolution spatiale inférieure à 1 cm.⁷⁷⁻⁷⁹

Ce processus est possible par la conversion des nombres de Hounsfield contenu dans les images TDM en coefficients d'atténuation linéiques μ à l'énergie du radioélément utilisé (par exemple 208 keV qui est l'énergie moyenne pour l'indium 111). Pour la réalisation de cette image en transmission, le scanner à rayons X ne tourne pas, seul le lit se déplace pour un balayage corps entier. Cette méthode réduit le temps d'acquisition à 2 minutes pour un corps

entier. Dans le cas de l'acquisition en émission et en transmission sur deux détecteurs différents, un recalage des données est nécessaire. Cette étape de recalage disparaît par avec l'arrivée de machines hybrides TEMP/TDM possédant un recalage automatique des jeux de données. En matière de fusion des images TDM et TEMP, on notera que l'une des difficultés provient de la différence entre les volumes acquis en TDM, où la brièveté de l'acquisition autorise l'apnée, et les volumes acquis en TEMP en présence de mouvements respiratoires.

✓ *Limites de la moyenne géométrique*

La méthode de la moyenne géométrique conduit à une surestimation de l'activité. De plus, elle ne prend pas en compte l'auto-absorption dans les sources de grand volume bien que l'on puisse considérer que ce phénomène d'auto-absorption soit négligeable dans les organes sains d'une taille < 10 cm et qu'il ne s'applique éventuellement qu'au foie.

- **Correction de la diffusion Compton**

La diffusion Compton entraîne une perte d'énergie et un changement de direction du photon incident. Il en résulte une dégradation de la résolution spatiale et du contraste qui rend l'image scintigraphique plus floue. Ce phénomène affecte la quantification de toute image d'image scintigraphique quel que soit le mode d'acquisition. L'objectif de la correction est de prendre principalement en compte les photons primaires et par conséquent de se retrouver en conditions de faisceaux étroits. Une correction adéquate de la diffusion permet d'améliorer la localisation des régions d'intérêts et donc la précision de nos comptages dans les organes et/ou tumeurs. Aucune méthode à ce jour ne corrige parfaitement de ce phénomène et de nombreuses stratégies ont été proposées dans la littérature.⁸⁰ L'une des méthodes actuellement les plus populaires est celle de la triple fenêtre qui est une méthode soustractive des photons diffusés.

✓ *Méthode de la triple fenêtre*

Notre travail étant centré sur la RIT au Zevalin, nous illustrons notre propos en prenant le spectre de l'indium 111. En regardant la forme spectrale des photons diffusés dans la fenêtre 20%, on s'aperçoit de la forme trapézoïdale de l'aire représentant les photons diffusés (Figure 7).

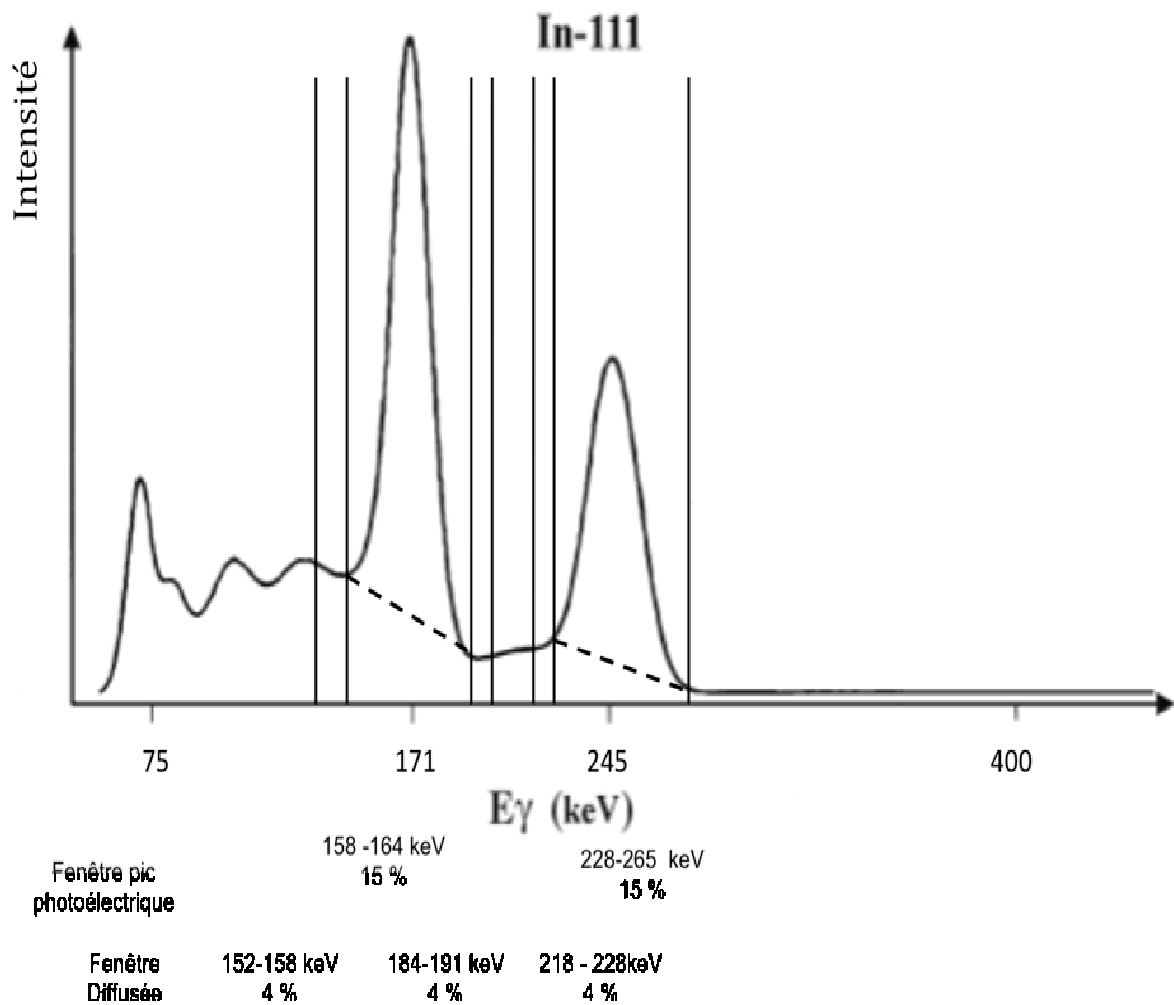


Figure 7. Illustration de la méthode de la triple fenêtre à partir d'un spectre d'indium111

La méthode de la triple fenêtre, ou TEW pour Triple Energy Window propose d'estimer la contribution des photons diffusés par le calcul de cette aire de forme trapézoïdale, en utilisant deux fenêtres latérales juxtaposées à la fenêtre principale (15-20%) pour estimer la fraction de diffusion à éliminer.^{81,82} La largeur des fenêtres latérales ne fait l'objet d'aucun consensus. Les caméras actuelles permettent d'enregistrer les trois fenêtres pour chaque pic en une seule acquisition (Figure 8).

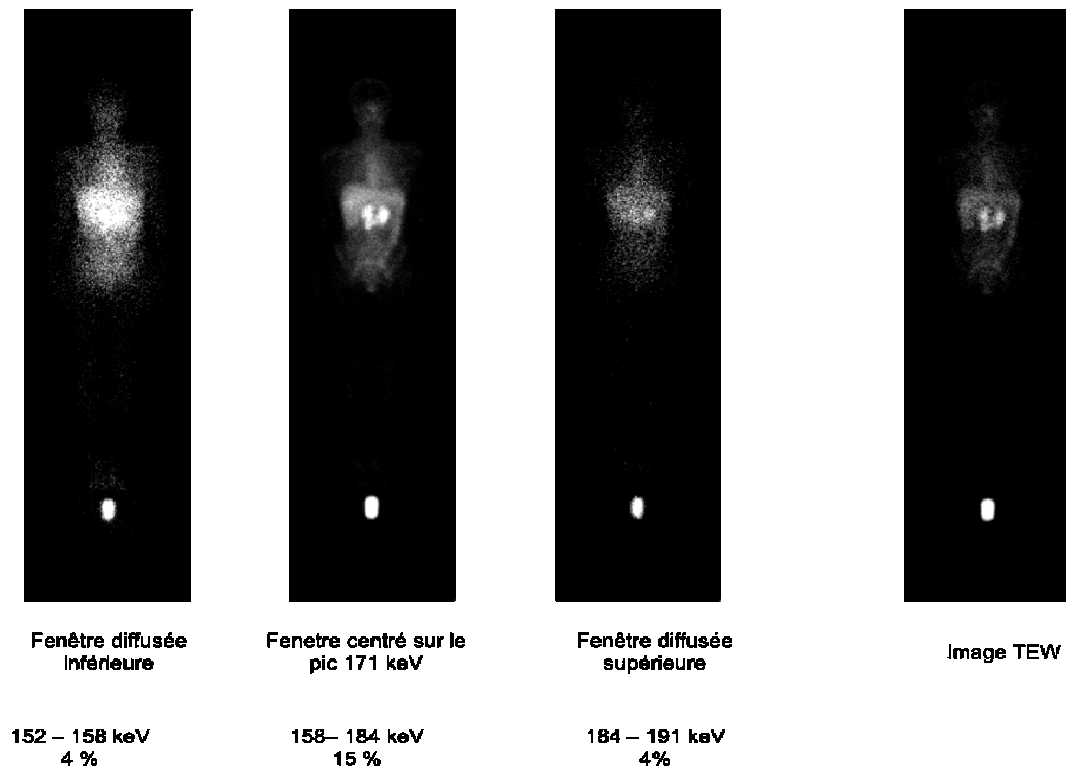


Figure 8. Acquisitions effectuées sur les 3 fenêtres du photopic à 171 KeV et de l’image TEW résultante pour une de nos patientes après injection traceuse d’indium 111

On procède ainsi pour chacun des deux fenêtres et pour les acquisitions antérieures et postérieures. On effectue ensuite la somme pixel à pixel des deux images TEW correspondant aux deux pics de l’indium 111. On obtient ainsi pour chaque session d’acquisition deux images corrigées de la diffusion : une image antérieure et une postérieure dont on calcule la moyenne géométrique.

2.4.2 METHODES SANS IMAGERIE

2.4.2.1 Prélèvements sanguins

Les échantillons sanguins prélevés chez les patients traités par radioimmunothérapie permettent une estimation de la dose absorbée par la moelle osseuse.⁸³ La séquence temporelle d’échantillonnage est en général superposable à la séquence d’imagerie. Les échantillons sont placés dans des activimètres à chambre-puits ou des passeurs d’échantillons, ce qui permet de mesurer la concentration radioactive dans le sang et d’y appliquer un calcul

correctif permettant d'extrapoler à la dose à la moelle osseuse. Nous reviendrons plus en détail sur les limites de cette estimation dans le paragraphe dédié à la dosimétrie médullaire.

2.4.2.2 *Biopsies*

Des échantillons de tissus peuvent être également obtenus par biopsie lorsque les tumeurs sont petites et facilement accessibles. Les comptages de biopsies peuvent servir à valider les mesures effectuées par d'autres méthodes. Cette procédure est difficilement concevable pour des lésions tumorales ganglionnaires ou extra-ganglionnaires en routine hématologique. Par contre des biopsies ostéomédullaires pour estimation de la dose ont été effectuées dans le cadre d'essais thérapeutiques.^{84,85} Bien qu'effectué en pratique quotidienne avant traitement, la répétition d'une biopsie ostéo-médullaire à la même fréquence que les autres sessions de mesures est inenvisageable. A l'avenir, cette approche médullaire pourrait être rediscutée pour estimation plus précise de la dose à l'échelle macroscopique mais aussi à l'échelle cellulaire avec les nouveaux moyens d'imagerie (micro TEP/IRM ou micro TEMP/IRM).

2.4.3 PRINCIPES DE MODELISATION DE LA PHARMACOCINETIQUE EN VUE D'UN CALCUL DOSIMETRIQUE DE A

L'activité cumulée est la somme de toutes les désintégrations dans une région source pendant la période d'intérêt qui s'étend de l'instant d'administration du radionucléide ($t=0$) à sa disparition complète par les processus physiques et biologiques (on choisit $t = \infty$ par commodité). L'objectif de la modélisation pharmacocinétique en dosimétrie est d'obtenir l'aire sous la courbe (AUC) de l'activité en fonction du temps, donc le calcul de cette intégrale (cf. figure 9) dans chaque organe ou région d'intérêt par le modèle à la fois le plus simple et le plus représentatif des données expérimentales.

En théorie, la pharmacocinétique, et donc le modèle de calcul de cette intégrale peuvent varier d'un organe à l'autre. On peut aussi envisager une approche compartimentale, plus « physiologique », de la biodistribution du radionucléide avec modélisation des interactions entre les différents organes d'intérêt. En pratique, la complexité des calculs

associés aux approches compartimentales fait que l'on se limite à une modélisation de la pharmacocinétique du radiopharmaceutique par des fonctions exponentielles. La variation d'activité dans un organe source comporte la phase de fixation, d'élimination rapide et d'élimination lente. Selon le profil de chaque phase, on procède à une intégration graphique (selon un triangle ou plusieurs trapèzes) ou mathématique (décroissance exponentielle). D'un point de vue mathématique, la modélisation d'une fonction exponentielle nécessite un minimum de 2 points de mesure pour un modèle mono-exponentiel, 4 points pour un modèle bi-exponentiel et 6 pour un modèle tri-exponentiel. Cet échantillonnage des points de mesure au cours du temps doit être compatible avec la période effective (T_{eff}), paramètre qui combine la période physique du radionucléide (T_p) et la période biologique (T_b) du radiopharmaceutique. Les contraintes logistiques de la réalisation de 6 sessions d'acquisitions sont difficilement acceptables en pratique clinique et l'on essaie d'obtenir 3 à 5 points de mesure encadrant la période effective : un ou 2 points avant T_{eff} , un point vers T_{eff} et un ou 2 points après T_{eff} . Le fascicule 16 du MIRD ⁶⁶ expose les erreurs d'estimations de \tilde{A} résultant d'une modélisation avec fixation immédiate (surestimation de \tilde{A}) ou, de la non prise en compte de la phase d'élimination lente (sous-estimation de \tilde{A}).

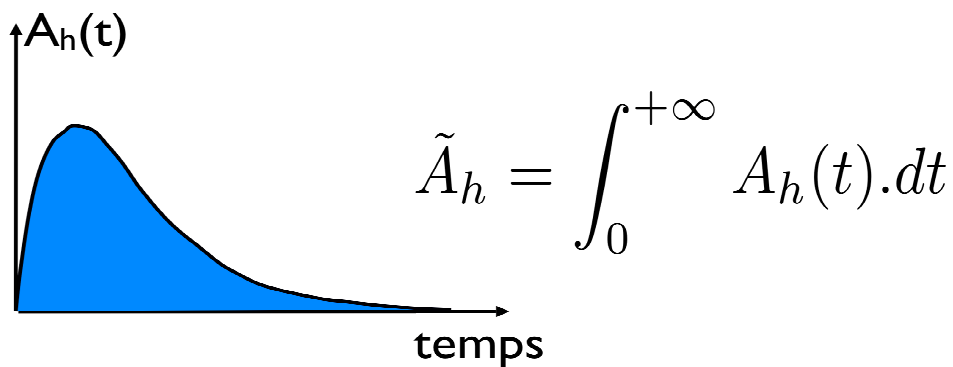


Figure 9. Intégration de l'activité en fonction du temps

✓ *Cas particulier de la détermination de \tilde{A} pour une RIT à l'Yttrium 90*

En radioimmunothérapie, la mise en place d'une dosimétrie pré-thérapeutique par injection d'une faible activité (i.e. injection traceuse) peut être exécutée pour déterminer la dose absorbée délivrée aux différents organes d'intérêt. Dans le cas de l'yttrium 90, émetteur bêta pur, l'injection traceuse est basée sur l'indium 111 pour la réalisation de sessions

d'imagerie quantitative. Pour déterminer \tilde{A} après injection thérapeutique du vecteur cette fois couplé à l'yttrium 90, Il convient d'ajuster l'activité initiale A_0 pour tenir compte des différences d'activité injectée entre la phase dosimétrique (185 MBq d'indium) et la phase thérapeutique (11,1 à 15 MBq/ kg d'yttrium). La période effective est également ajustée même si les périodes physiques de l'indium et de l'yttrium sont proches.

On obtient donc :

$$\frac{1}{T_{eff}^{90Y}} = \frac{1}{T_{Bio}} + \frac{1}{T_{phys}^{90Y}}$$

$$A_{0^{90Y}} = A_{0^{111In}} \times \frac{A_{90Y \text{ injectée}}}{A_{111In \text{ injectée}}}$$

Soit en terme d'activité cumulée pour un modèle mono exponentiel :

$$\tilde{A}_{90Y} = A_{0^{90Y}} \times \frac{T_{eff}^{90Y}}{\ln(2)}$$

✓ Notion de temps de résidence (τ_h)

Le temps de résidence (τ_h) se définit comme le temps pendant lequel l'intégralité de l'activité injectée (A_0) est retrouvée au niveau de la région d'intérêt en considérant qu'il n'y a aucune décroissance physique ou élimination biologique (figure 10).

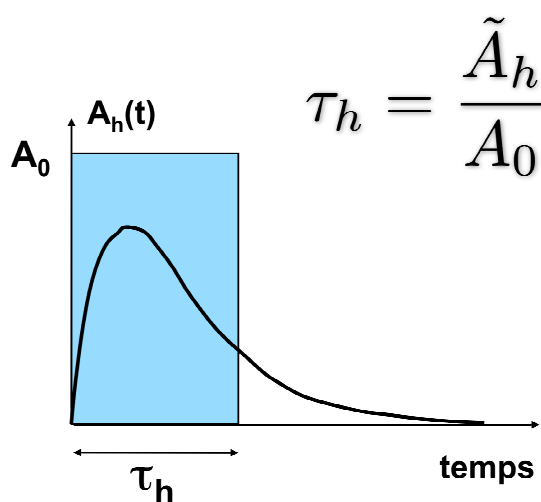


Figure 10. Temps de résidence τ_h

Cette grandeur est utilisée dans certains logiciels pour le calcul de la dose absorbée par unité d'activité administrée conformément à la formule du MIRD.

$$\bar{D}/A_0 = \tau \cdot S$$

2.5 CALCUL DE LA DOSE ABSORBEE

Des logiciels ont été développés pour calculer les doses absorbées en utilisant le formalisme MIRD. Ces logiciels contiennent les valeurs de S calculés pour chaque organe au sein d'un fantôme anthropomorphique donné et une large gamme de radionucléides. Le calcul nécessite le choix d'un fantôme et l'introduction des valeurs de l'activité pour chaque session de mesure et de l'activité cumulée ou du temps de résidence pour les volumes sources. Le principe de ces logiciels est identique et nous citerons les plus adaptés à notre problématique (MIRDOSE 3, OLINDA/EXM et ZevMIRD).

2.5.1 MIRDOSE3

C'est le logiciel actuellement le plus utilisé en dosimétrie clinique.⁶² Il a été notamment adopté pour nombre d'études de RIT avec Iode 131^{25,86} ou Zevalin.^{87,88} Ce logiciel contraint à l'utilisation de masses d'organes standardisées, exclut par définition toute lésion tumorale et présente l'inconvénient pratique de ne pas fonctionner pas sous l'environnement Windows N.

2.5.2 OLINDA /EXM

Une nouvelle version du logiciel MIRDOSE 3, baptisée OLINDA /EXM Personal computer code (Organ Level Internal Dose Assessment ; <http://www.doseinfo->

radar.com/OLINDA.html)⁶³ présente plusieurs avantages :

- fonctionnement sous Java avec par conséquent compatibilité avec l'ensemble des systèmes d'exploitation disponibles,
- mise à disposition d'une modélisation de la cinétique (EXM),
- calculs avec 600 radionucléides,
- choix de 10 fantômes + 5 « organes détaillés » (cavité péritonéale, prostate, tête et cerveau, reins et sphères),
- une dosimétrie osseuse optimisée,
- possibilité d'ajuster la masse des organes en prenant en compte la masse calculée par imagerie anatomique.

2.5.3 ZEVMIIRD

Ce logiciel développé par Ryan Belanger Associates est dédié à la dosimétrie du Zevalin. Il reprend les valeurs de S du fascicule 11 du MIRD⁵⁷ pour seulement 2 fantômes anthropomorphiques (homme et femme).

L'utilisateur doit fournir :

- les paramètres relatifs à l'injection traceuse d'indium 111 (activité administrée, la date et l'heure du début de l'injection du Zevalin marqué à l'indium),
- les paramètres relatifs au tube de calibration (activité, date et heure, de l'acquisition scintigraphique en mode planaire, nombre de coups détectés)
- le nombre de coups détectés dans 4 ROI (foie, rate, somme des 2 reins et somme des 2 poumons) pour chaque jeu de données scintigraphiques acquises en mode planaire selon la méthode des vues conjuguées (incidence antérieure et postérieure) en précisant la date, l'heure et la durée de chaque session.

La calibration de la caméra est effectuée à partir du nombre de coups détectés lors de la première acquisition effectuée juste après l'injection du Zevalin-Indium et avant miction (activité maximale dans le corps entier).

2.5.4 CEDIPE

Ce logiciel ⁸⁹ offre une interface conviviale pour le calcul de la dose à l'échelle du voxel dans le cadre d'une approche dosimétrique tridimensionnelle. Il permet la génération d'histogrammes dose-volume (HDVs) qui autorisent une meilleure approche de la problématique d'une distribution non uniforme. Ce logiciel offre également la possibilité de simuler la propagation des radiations par des méthodes Monte Carlo qui nécessitent un temps de calcul important et un équipement informatique adéquat. L'intérêt de tels calculs pour des distributions uniformes semble nul. La question n'est pas tranchée avec l'utilisation d'émetteurs bêta pur.

2.6 CAS PARTICULIER DU CALCUL DOSIMETRIQUE

MEDULLAIRE

La moelle osseuse est clairement le tissu limitant la dose que l'on peut administrer en radioimmunothérapie et ceci même en dehors de pathologies hématologiques malignes. ⁹⁰⁻⁹⁴ On peut compenser ce risque de myélosuppression par l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques ou par un support de cellules souches hématopoïétiques autologues mais il faut pouvoir identifier les patients qui sont le plus à risque. La prédiction au cas par cas de la myélosuppression et le développement des nouvelles modalités d'administration de RIT renforcent l'intérêt pour l'approche dosimétrique médullaire.

Si l'on sait qu'une myélosuppression survient constamment pour une dose $> 1\text{Gy}$ après irradiation externe corporelle totale et que la dose de 4Gy est létale pour 50% des patients à 30 jours, la dose toxique réellement limitante (DLT) en radioimmunothérapie est inconnue et non standardisable. On définit la dose maximale tolérée (DMT) comme la dose au delà de laquelle le patient sera susceptible de présenter une myélosuppression l'exposant à un risque de complication jugé cliniquement inacceptable dans le cadre d'un traitement ambulatoire.

Les paramètres à prendre en compte pour estimer le risque de myélosuppression sont

liés au patient et au radiopharmaceutique choisi :

✓ *Paramètres liés au patient*

- le type de pathologie (leucémie, lymphome etc.)⁸³ et l'importance de la distribution spatiale de l'infiltration médullaire.
- Les variations de la distribution de moelle osseuse rouge hématopoïétique en proportion du tissu graisseux (moelle jaune) en fonction de l'âge du patient.
- La richesse médullaire en tissu hématopoïétique sain qui varie avec l'âge, le type de pathologie et les antécédents thérapeutiques du patient.
- La radiosensibilité individuelle qui varie également selon le type de pathologie et les antécédents thérapeutiques du patient.

✓ *Paramètres liés au radiopharmaceutique choisi*

- Radionucléide : type d'émission, énergie du rayonnement, affinité osseuse ou médullaire spécifique comme dans le cas de l'Yttrium 90.
- Vecteur (anticorps, peptide).

✓ *Couple patient/radiopharmaceutique*

- Pharmacocinétique et métabolisme du radiopharmaceutique choisi pour un patient donné (métabolisme hépatique préférentiel, présence d'antigènes circulants).
- le risque de myélosuppression sera différent pour une RIT ciblant les antigènes CD45, CD33, CD66 ou le CD20.

Au plan dosimétrique, on distingue schématiquement 2 approches :

- La méthode de référence proposé par Sgouros en 1993⁹¹ basée sur des comptages sanguins.
- Une deuxième méthode basée sur l'imagerie de l'os spongieux au niveau des vertèbres lombaires L2-L4⁹⁵ ou de l'os sacré.⁶³

2.6.1 DOSE A LA MOELLE A PARTIR DES DONNEES SANGUINES

Après injection intraveineuse d'anticorps marqué, il se crée rapidement un équilibre entre concentration plasmatique et concentration médullaire extracellulaire. Il est possible de mesurer facilement les concentrations en radiopharmaceutique au niveau plasmatique et donc la dose à la moelle à condition de déterminer le rapport entre l'activité plasmatique et l'activité extracellulaire médullaire. Ce rapport entre la moelle osseuse et le sang (RMBLR pour Red Marrow to Blood Ratio) peut alors se définir comme :

$$RMBLR = \frac{RMECFF}{1 - HCT}$$

Le terme RMECFF (pour Red Marrow Extracellular Fluid Fraction) désigne la fraction de fluide extracellulaire dans la moelle (fixée à 0,19) et HCT, l'hématocrite du patient.

On peut alors définir l'activité cumulée dans la moelle osseuse et la dose absorbée par la moelle comme suit :

$$\tilde{A}_{RM} = RMBLR \times C_{plasma} \times m_{RM}$$

$$D_{RM} = RMBLR \times C_{plasma} \times m_{RM} \times S_{(RM \leftarrow RM)}$$

Avec m_{RM} étant la masse de la moelle hématopoïétique (Red Marrow) et C_{plasma} la concentration plasmatique du radiopharmaceutique.

Si l'on tient compte de la dose délivrée à la moelle par l'activité résiduelle corps entier (RB pour Reminder of the Body), la formule devient :

$$D_{RM} = RMBLR \times C_{plasma} \times m_{RM} \times S_{(RM \leftarrow RM)} + \tilde{A}_{RB} \times S_{(RM \leftarrow RB)}$$

Il est à noter que la très faible valeur du facteur S associée à cette activité RB n'influence que très légèrement la dose à la moelle. En cas de RIT à l'Yttrium 90, l'estimation de la concentration sanguine peut se faire pour la dose traceuse d'indium ou après l'injection thérapeutique. On utilisera un passeur gamma pour réaliser les comptages d'indium et un passeur bêta, basé sur la scintillation liquide, pour les comptages d'Yttrium 90. Dans tous les cas, il est nécessaire d'effectuer une calibration préalable afin de pouvoir déterminer les activités sanguines (plasmatiques) à partir des comptages sanguins.

Les principales limites de cette approche sanguine sont :

- L'absence de prise en compte de la variabilité inter-patient de la masse médullaire ; cette masse est supposée maximale entre 20 et 30 ans et son estimation fluctue selon les modèles standardisés entre 1120 g chez l'homme et 1050 g chez la femme ^{96,97} et 1500g (homme) et 1180g (femme) selon les recommandations du MIRD. ⁹⁸ Le calcul de S suivant la méthode d'Eckerman est censé être une amélioration de l'estimation du MIRD.
- L'absence de prise en compte d'une éventuelle infiltration tumorale médullaire.
- L'absence de prise en compte de l'affinité osseuse de certains radionucléides comme l'yttrium 90 libéré après catabolisme hépatique du radiopharmaceutique ce qui conduit à sous estimation de la dose absorbée au niveau médullaire.

Ces limites ont conduit à envisager une approche par imagerie scintigraphique au niveau du tissu osseux riche en moelle hématopoïétique.

2.6.2 DOSE A LA MOELLE BASEE SUR L'IMAGERIE LOMBAIRE

On estime la répartition de la moelle hématopoïétique rouge comme suit : 28,4% dans les vertèbres, 26,1% au niveau de la ceinture inférieure (os iliaques et têtes fémorales), 13,9% au niveau du sacrum et 13,1% au niveau de la tête, les 18,5% restant se répartissant entre les côtes, la ceinture supérieure (omoplates, têtes humérales) et le sternum. L'imagerie du sacrum ⁹⁹⁻¹⁰² et des vertèbres lombaires ⁹⁵ a été la plus utilisée en dosimétrie planaire.

Dans l'approche de Shen et al, le calcul de la masse de la moelle rouge se fait pour chaque patient en utilisant l'imagerie anatomique TDM pour déterminer précisément le volume d'os trabéculaire des vertèbres L2 à L4 que l'on estime contenir 6,7% de la moelle rouge. Ceci permet d'ajuster le volume de ces 3 vertèbres par rapport au volume du modèle de référence.

Considérant que le calcul de la dose à la moelle sans ajustement spécifique pour le patient s'effectue comme suit :

$$D_{RM} = \frac{\tilde{A}_{RM(L2-L4)}}{0,067} \times S_{(RM \leftarrow RM)}$$

Le calcul de la dose à la moelle avec ajustement par le volume L2-L4 devient :

$$D_{RM} = \tilde{A}_{RM} \times S_{(RM \leftarrow RM)} \times \frac{V_{L2-L4\text{référence}}}{V_{L2-L4\text{patient}}}$$

Avec $V_{L2-L4\text{référence}} = 67 \text{ cm}^3$ et \tilde{A}_{RM} l'activité cumulée déterminée selon le principe développé ci dessus pour l'imagerie scintigraphique.

Cette dernière méthode accessible en clinique et qui offre une possibilité de prendre en compte la masse médullaire propre du patient permettrait selon Shen une meilleure corrélation entre la dose médullaire et la myélosuppression.

2.6.3 AUTRES METHODES

D'autres auteurs proposent d'utiliser l'imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRMN) qui permet une meilleure estimation du volume médullaire que la TDM. On peut coupler l'IRMN à la spectroscopie pour distinguer la moelle rouge de la moelle jaune mais le bénéfice clinique d'une telle attitude n'a pas été démontré et l'on conçoit les difficultés logistiques et le coût d'une telle approche dans le cadre d'un essai multicentrique.¹⁰³

L'imagerie en TEP semble également intéressante : l'estimation de l'activité cumulée par l'approche TEP-Yttrium 86 semble meilleure que celle obtenue par l'imagerie scintigraphique à l'indium 111 dans des modèles murins⁷⁴ et mieux corrélée à la myélotoxicité, notamment le nadir plaquettaire chez l'homme.¹⁰⁴

2.7 DONNEES DOSIMETRIQUES DE REFERENCE AVEC ZEVALIN

Les données de référence pour la dosimétrie du Zevalin sont celles obtenues par Wiseman dans le cadre des essais d'enregistrement.^{88,105} Les mesures ont été obtenues par imagerie scintigraphique bidimensionnelle CE (méthode des vues conjuguées) pour les organes sains et les lésions tumorales et à la fois par imagerie scintigraphique (lombaire et sacrée) et comptage sanguin pour la moelle osseuse. Une correction approximative globale de l'atténuation a été effectuée indirectement en utilisant le nombre de coups enregistrés après la première acquisition corps entier suivant l'injection du radio-pharmaceutique et avant miction, pour définir le facteur de calibration. De fait, ce facteur de calibration, en établissant une relation entre le nombre de coups détectés et l'activité supposée maximale (avant décroissance) au sein du patient, représente l'atténuation globale générée par le patient. En multipliant les mesures suivantes par ce facteur de calibration, on obtient une correction approximative de l'atténuation. Il n'a pas été effectué de correction de la diffusion. Le calcul de la dose moyenne absorbée a été fait avec le logiciel MIRDOSE3 et basé sur le principe de la moyenne géométrique en utilisant majoritairement les masses standardisées d'organes. L'image scanographique a été utilisée pour l'estimation de la masse des lésions tumorales et pour une partie des patients, du foie et de la rate. La dose de [¹¹¹In]-Zevalin permettant l'imagerie a toujours été administrée immédiatement après une perfusion de 250 mg/m² de rituximab. Les acquisitions du corps entier et les échantillons sanguins, utilisés pour déterminer le temps de résidence dans la moelle osseuse ont été effectués jusqu'à huit reprises. La modélisation mono exponentielle a été jugée satisfaisante pour rendre compte de la cinétique du Zevalin dans les principaux organes.

Le tableau 1 montre les estimations de la dose absorbée au niveau des différents organes après l'administration de Zevalin à des activités de 15 MBq/kg et de 11 MBq/kg pour 179 patients traités dans quatre études cliniques. Les estimations de la dose irradiante absorbée par les organes sains ont été nettement inférieures aux limites supérieures de sécurité admises. Les résultats dosimétriques chez les différents patients n'ont pas permis de prévoir la toxicité du [⁹⁰Y]-Zevalin. Ces données ont été validées par les autorités de santé qui ont entériné le fait que la dosimétrie n'était pas nécessaire en terme de tolérance avant administration aux doses conventionnelles, ce qui a conduit à un certain désintérêt pour cette procédure.

Tableau 1. Estimations des doses irradiantes absorbées après l'administration de [⁹⁰Y]-Zevalin

Organe	[⁹⁰ Y]-Zevalin mGy/MBq	
	Médiane	Extrêmes
Rate ¹	9,4	1,8 - 20,0
Foie ¹	4,8	2,9 - 8,1
Paroi inférieure du gros intestin ¹	4,7	3,1 – 8,2
Paroi supérieure du gros intestin ¹	3,6	2,0 – 6,7
Paroi cardiaque ¹	2,9	1,5 - 3,2
Poumons ¹	2,0	1,2 - 3,4
Testicules ¹	1,5	1,0 – 4,3
Intestin grêle ¹	1,4	0,8 – 2,1
Moelle hématopoïétique ²	1,3	0,6 - 1,8
Paroi de la vessie ³	0,9	0,7 - 1,3
Surfaces osseuses ²	0,9	0,5 - 1,2
Ovaires ³	0,4	0,3 - 0,5
Utérus ³	0,4	0,3 - 0,5
Surrénales ³	0,3	0,2 - 0,5
Cerveau ³	0,3	0,2 - 0,5
Seins ³	0,3	0,2- 0,5
Paroi de la vésicule biliaire ³	0,3	0,2 - 0,5
Muscle ³	0,3	0,2 - 0,5
Pancréas ³	0,3	0,2 - 0,5
Peau ³	0,3	0,2 - 0,5
Estomac ³	0,3	0,2 - 0,5
Thymus ³	0,3	0,2 - 0,5
Thyroïde ³	0,3	0,2 - 0,5
Reins ¹	0,1	0,2 - 0,3
Corps entier ³	0,5	0,4 - 0,7

1 Zone d'intérêt de l'organe

2 Zone d'intérêt du sacrum

3 Zone d'intérêt du corps entier

2.8 CONCLUSION

Par comparaison avec la radiothérapie externe, l'estimation de la dose absorbée en radiothérapie vectorisée est très variable d'un patient à l'autre. D'une part, les paramètres biologiques et pharmacocinétiques changent en fonction des patients. D'autre part, la dose dépend fortement de la méthodologie employée pour la calculer. Le formalisme du comité MIRD propose une approche du calcul de la dose absorbée. Cette approche divise la dose en deux grandeurs distinctes et autorise donc un calcul séparé de ces deux grandeurs. Le facteur S dépend du choix d'utiliser les masses issues du modèle anthropomorphe ou celles obtenues d'après l'étude anatomique du patient en scanographie. L'activité cumulée par imagerie quantitative dépend des méthodes d'acquisition et du traitement des données. La comparaison des estimations dosimétriques rapportées dans les essais cliniques ne vaut qu'avec le détail de la méthodologie, qui permet d'en cerner les limites.

Dans une large étude multicentrique, l'hétérogénéité des équipements incite à définir un protocole dosimétrique accessible au plus grand nombre et qui puisse servir de référence lors de la publication des doses estimées. C'est cette philosophie qui a été adoptée dans l'essai FIT pour la partie dosimétrique (cf. Chapitre 3).

Pourtant, nous avons vu qu'en mode planaire simple, la distribution et l'estimation de l'activité cumulée sont faussées par l'absence de prise en compte de l'atténuation, de la diffusion et de la superposition d'organes. La résultante est une mésestimation de la dose absorbée qui peut expliquer l'absence de corrélation dose efficacité et toxicité observée en clinique. Ceci vient s'ajouter à la surestimation de la dose absorbée provenant d'une sous estimation de la masse des organes en utilisant le facteur S des différents modèles anthropomorphe du MIRD.

On sait maintenant que les données de dosimétrie en mode planaire peuvent être partiellement corrigées en prenant en compte l'anatomie du patient par imagerie tridimensionnelle pour déterminer la masse des organes, obtenir une carte d'atténuation plus fiable basée sur l'anatomie du patient, et affiner la précision du tracé des zones d'intérêt (masque important pour le calcul ajusté de \tilde{A}). La dosimétrie en mode planaire mérite donc être réévaluée en clinique en tenant compte des spécificités du patient. Le développement des

technologies couplant TEMP et imagerie anatomique et du calcul informatique offre la possibilité de tester une approche dosimétrique tridimensionnelle en parallèle de cette dosimétrie en mode planaire optimisée.

Cette approche dosimétrique personnalisée plus complexe peut être testée dans un essai de phase II limité à quelques centres, pour en valider la faisabilité et l'utilité clinique en terme de prédiction de la relation dose efficacité et toxicité. C'est l'approche que nous avons choisie dans le cadre de l'essai FIZZ où la RIT est proposée en traitement inaugural selon un schéma fractionné (cf. chapitre 4).

CHAPITRE 3

**ETUDE FIT : CONSOLIDATION PAR ZEVALIN EN
TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE**

3.1 INTRODUCTION

L'étude FIT est un essai de phase 3 international prospectif randomisé étudiant l'intérêt d'une injection unique de Zevalin en consolidation du traitement de première ligne chez des patients atteints de lymphomes folliculaires. L'étude FIT a été enregistrée sur le site ClinicalTrials.gov sous la référence NCT00185393.

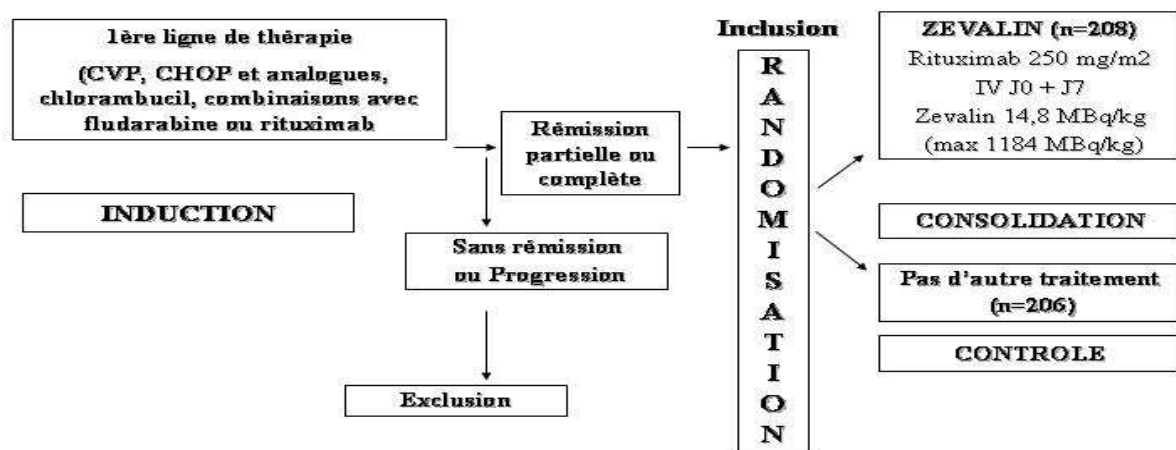


Fig. 1. Schéma du protocole FIT

Dans l'étude FIT les patients en réponse partielle (RP) ou complète (RC/RCu) au terme du traitement d'induction ont été randomisés entre l'abstention thérapeutique (bras contrôle ou témoin) ou la consolidation par ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Figure 1).

3.2 TRAITEMENTS

Six à 13 semaines après la fin du traitement d'induction, les patients randomisés dans le bras Zevalin ont reçu le schéma standard comprenant 2 perfusions of rituximab 250 mg/m² à une semaine d'intervalle, la deuxième administration étant rapidement suivie par l'injection

intraveineuse lente (10 minutes) de l'⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan à la dose 14.8 MBq/kg (sans dépasser une dose totale de 1184 MBq). En cas d'évaluation dosimétrique, la première perfusion de rituximab a été suivie d'une injection traceuse ¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan à la dose de 185 MBq.

3.3 OBJECTIFS

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la survie sans progression après l'administration de Zevalin® en tant que traitement de consolidation.

Les objectifs secondaires étaient :

- l'évaluation des taux de réponse complète,
- de la survie globale et de la qualité de la réponse,
- le taux de conversion de réponse partielle en réponse complète
- le taux de réponse moléculaire apprécié par la négativation de la PCR quantitative évaluant l'hyper-expression de bcl2.
- L'évaluation de la toxicité de Zevalin en consolidation.
- Etude dosimétrique avec recherche d'une corrélation dose-toxicité.

3.4 CRITERES D'ELIGIBILITE

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patients d'âge >18 ans, volontaires informés et consentants, atteints d'un lymphome folliculaire de grade 1 ou 2 selon la classification de l'OMS, ^{106,107} stade III ou IV de la classification d'Ann Arbor, une formule sanguine normale : polynucléaires neutrophiles (PNN) $\geq 1.5 \times 10^9/L$; taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 9 g/dL; et numération plaquettaire $\geq 150 \times 10^9/L$ dans la semaine précédant la randomisation, et une réponse complète ou partielle selon les critères IWRC (International Workshop Response Criteria) ¹⁰⁸ après le traitement d'induction (le type de chimiothérapie et l'adjonction d'une immunothérapie par rituximab étaient laissés au choix de l'investigateur); moins de 25% d'infiltration tumorale à la biopsie ostéo-médullaire. Les patients étaient exclus en cas d'irradiation préalable, d'autogreffe de cellules souches périphériques, d'atteinte du système nerveux central, de séropositivité connue pour le VIH, de bilirubine sérique totale >

1.5 N et transaminases >2.5 N.

3.5 EFFICACITE

3.5.1 CRITERES D'EVALUATION

La survie sans progression SSP a été calculée de la date de randomisation à la date de progression tumorale, rechute documentée ou décès quelle qu'en soit la cause. La survie globale était définie comme l'intervalle entre la date de randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause. La réponse tumorale, basée sur les critères IWRC, ¹⁰⁸ était évaluée à 14 semaines et 6 mois de la randomisation puis tous les 6 mois. Toutes ces évaluations ont fait l'objet d'une revue centralisée des données. L'étude du réarrangement *BCL2-JH* par PCR quantitative en temps réel était effectuée à l'inclusion puis à 14 semaines, 6 mois, 1an puis de façon annuelle.

3.5.2. ANALYSE STATISTIQUE

Au départ de l'étude, il était prévu un effectif de 350 patients pour détecter une augmentation de la SSP de 30 à 50% à 4 ans après consolidation par ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan avec une puissance de 80% ($\alpha=0.05$). Cet effectif a été ajusté à 364 patients pour autoriser l'inclusion de patients traités avec rituximab en induction, ceux-ci ayant une SSP plus importante que les patients traités uniquement par chimiothérapie. L'efficacité a été évaluée en intention de traiter (ITT), c'est à dire chez tous les patients randomisés. La tolérance a été évaluée sur tous les patients randomisés pour lesquels des données de suivi étaient disponibles. La SSP et la SG ont été analysées d'après la méthode de Kaplan-Meier et les courbes ont été comparées par le test bilatéral de log-rank stratifié (niveau de significativité $\alpha=0.05$). Les patients sans données de suivi en raison d'un retrait du consentement ont été censurés au temps 0. Les différences entre bras de traitement en terme de conversion de RP en RC/RCu ont été analysées avec le test de Fisher bilatéral. Les évaluations de la réponse en PCR (conversion d'une PCR positive en PCR négative) et la toxicité ont fait l'objet de statistiques descriptives.

3.5.3 RESULTATS

3.5.3.1 *Survie sans progression*

Au total, 414 patients ont été inclus et répartis de manière équilibrée entre le Groupe Zevalin (n = 208) et le Groupe Contrôle (n = 206) puis stratifiés selon le traitement d'induction et la qualité de la réponse obtenue après induction (distinction entre répondeurs complets (RC/RCu) et répondeurs partiels (RP)). Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1. Les patients ont en majorité reçu un traitement par CHOP (30%) ou assimilé (16%) et CVP (26%) ; le contingent de patients traité par rituximab en association à la chimiothérapie est de 15%. La plupart de ces derniers patients ont été inclus dans les derniers mois du recrutement. Le score FLIPI a été obtenu rétrospectivement pour 71% des patients puisque non publié à l'initiation de l'étude FIT. Dans le groupe Zevalin, la répartition des patients selon le score FLIPI est proche de celle retrouvée dans la publication princeps.

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Contrôle (n=205)	⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan (n=204)	Valeur de p
Sexe masculin, n (%)	103 (50.2)	97 (47.5)	0.59
Age médian, an (extrêmes)	53 (27-74)	55 (29-78)	0.14
Poids médian, kg (extrêmes)	75 (44-124)	74 (43-124)	0.16
Stade Ann Arbor, n (%)			0.15
Stade I	0 (0)	1 (0.5)	
Stade II	6 (2.9)	1 (0.5)	
Stade III	63 (30.7)	72 (35.3)	
Stade IV	136 (66.3)	130 (63.7)	
Symptômes B, n (%)			0.59
absents	162 (79.0)	156 (76.5)	
présents	42 (20.5)	46 (22.5)	
Réponse après induction, n (%) [*]			0.76
RC/RCu	109 (53)	107 (51)	
RP	97 (47)	101 (49)	
Traitement d'induction, n (%)			0.98
Chlorambucil	19 (9.3)	20 (9.8)	
CVP/COP	54 (26.3)	52 (25.5)	
CHOP	58 (28.3)	64 (31.4)	
CHOP-like	31 (15.1)	30 (14.7)	
Avec Fludarabine	11 (5.4)	11 (5.4)	
Avec Rituximab	32 (15.6)	27 (13.2)	
PCR <i>Bcl-2</i> positive à la randomisation, n (%) [†]	59 (39)	68 (46)	0.04
Scores FLIPI, n (%) [‡]			0.62
Faible risque (0-1) facteurs	62 (42.5)	56 (37.3)	
Risque intermédiaire (2 facteurs)	54 (37.0)	58 (38.7)	
Haut risque (3-5 facteurs)	30 (20.5)	36 (24.0)	

RC= réponse complète; RCu = réponse complète incertaine ; CHOP = cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine (Oncovin), prednisone; CVP/COP = cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), prednisone; FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index; RP = réponse partielle; PCR = polymerase chain reaction.

^{*}Pourcentage basé sur la population analysée en intention de traiter (contrôle, n=206; ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, n=208).

[†]Pourcentage basé sur la population de 186 patients avec données cliniques disponibles, un échantillon sanguin disponible à la randomisation et au moins un prélèvement de suivi.

[‡]Score FLIPI obtenu rétrospectivement pour 71% de la population analysée en intention de traiter (contrôle, n=146; ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, n=150).

Après un suivi médian de 42 mois, la médiane de survie sans progression est de 36.5 mois en cas de consolidation par Zevalin et 13.3 mois dans le bras contrôle (hazard ratio [HR]=0.465 ; $p<0.0001$). (Figure 2A)

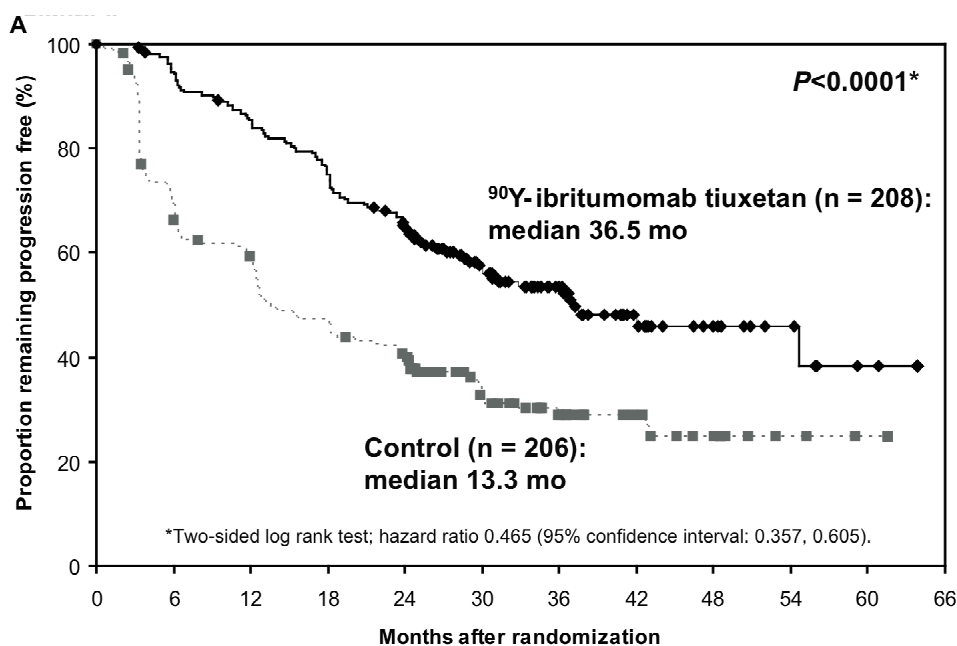


Fig 2 A. Survie sans progression de l'ensemble des patients randomisés (Zevalin versus contrôle)

Dans le sous-groupe des patients en RP, la médiane de SSP est de 29.3 mois pour le bras consolidation et 6.2 mois pour le bras contrôle (HR=0.304; $P<0.0001$) (Figure 2B). Pour les patients en RC/RCu après induction, la SSP est de 53.9 pour le bras Zevalin et 29.5 mois pour le bras contrôle.

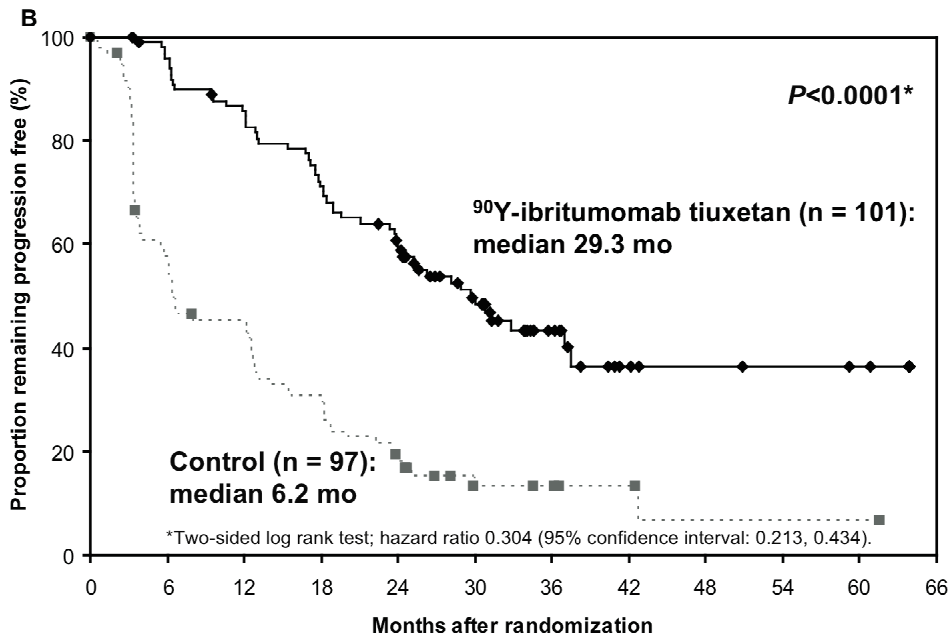


Fig 2 B. Survie sans progression des patients en RP après induction selon la randomisation (Zevalin versus contrôle).

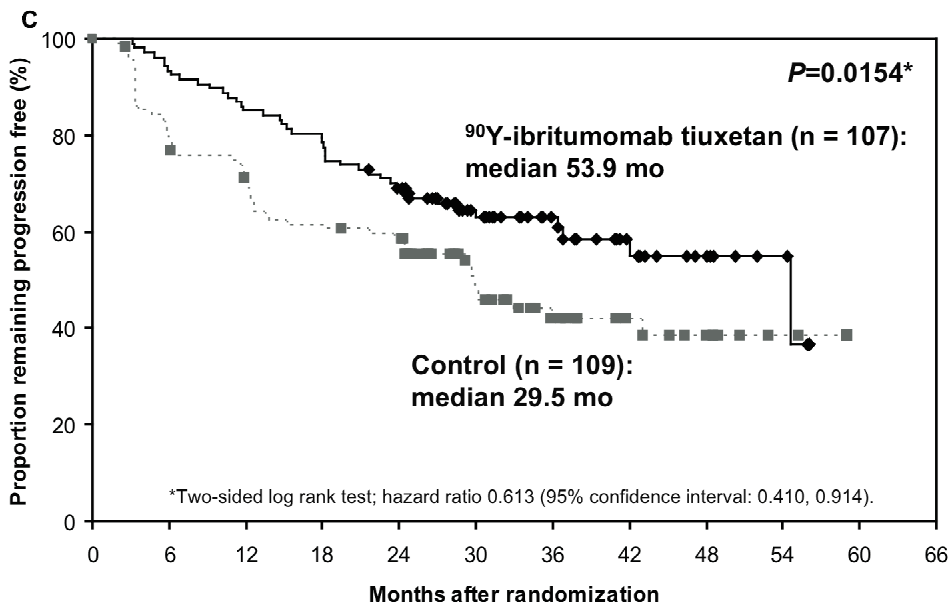


Fig 2 C. Survie sans progression des patients en RC/RCu après induction selon la randomisation (Zevalin versus contrôle).

Le tableau 2 présente les résultats de SSP en fonction des différents traitements d'induction et du score FLIPI. Le suivi actuel est trop court pour observer une différence de survie globale entre les 2 bras.

Tableau 2. Médiane de la survie sans progression (SSP) en fonction du traitement d'induction et du score FLIPI

	Contrôle		⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan		HR (95% CI)	p *
	n	SSP, mois	n	SSP, mois		
Induction						
Chlorambucil	19	11.9	20	NA	0.344 (0.150, 0.793)	=0.0088
CVP/COP	53	7.9	53	28.5	0.383 (0.235, 0.625)	=0.0001
CHOP	61	12.5	66	35.9	0.391 (0.246, 0.622)	<0.0001
CHOP-like	31	29.2	30	NA	0.474 (0.219, 1.029)	=0.0533
Avec Fludarabine	11	24.3	11	41.4	0.884 (0.283, 2.769)	=0.8332
Avec Rituximab	31	NR	28	NA	0.722 (0.304, 1.714)	=0.4583
Score FLIPI						
Risque faible	62	24.1	56	NR	0.599 (0.357, 1.006)	=0.0502
Risque intermédiaire	54	11.3	58	53.9	0.227 (0.134, 0.385)	<0.0001
Risque élevé	30	6.5	36	23.8	0.587 (0.322, 1.070)	=0.0789

CHOP = cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine (Oncovin), prednisone; CVP/COP = cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), prednisone; FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index; HR = hazard ratio; NA = médiane non atteinte; SSP = survie sans progression.

*Test du log-rank.

3.5.3.2 Réponse clinique

Après Zevalin, 78 des 101 patients (77%) en RP au terme du traitement d'induction obtiennent une RC/RCu contre seulement 17 des 97 patients (17.5%) en RP dans le bras contrôle ($P<0.001$). Ce taux significativement plus élevé de conversion de RP en RC après

Zevalin est retrouvé pour tous les sous-groupes à l'exception du sous groupe de patients ayant reçu du rituximab en induction où les taux sont plus élevés sans que cette différence soit statistiquement significative (Tableau 3). Le taux final de RC/RCu est de 87.4% après Zevalin contre 53.3% dans le bras contrôle.

Table 3. Amélioration de la qualité de réponse (taux de conversion de RP en RC/RCu selon le type de traitement d'induction)

Traitement d'induction	Contrôle n / N (%)*	⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan n / N (%)*	p value
Totalité des patients	17/97 (17.5)	78/101 (77.2)	<0.001
Chlorambucil	1/13 (7.7)	11/13 (84.6)	<0.001
CVP / COP	3/29 (10.3)	16/22 (72.7)	<0.001
CHOP	8/32 (25.0)	31/41 (75.6)	<0.001
CHOP-like	0/8 (0)	10/13 (76.9)	<0.005
Avec Fludarabine	0/3 (0)	5/5 (100.0)	<0.05
Avec Rituximab	5/12 (41.7)	5/7 (71.4)	=0.34

CHOP = cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine (Oncovin), prednisone; CVP/COP = cyclophosphamide, vincristine (Oncovin), prednisone.

*pourcentage de patients en RP après l'induction qui obtiennent une RC/RCu au cours du suivi après randomisation

3.5.3.3 Réponse moléculaire

Parmi les 186 patients informatifs pour le réarrangement *BCL2-JH* et évaluables en PCR quantitative, 127 étaient positifs à la randomisation. Après Zevalin, 61 des 68 patients (90%) positifs en PCR ont obtenu une réponse moléculaire contre 21 des 59 patients (36%) dans le bras contrôle. La SSP des patients qui obtiennent une réponse moléculaire est meilleure dans le groupe Zevalin (Figure 3).

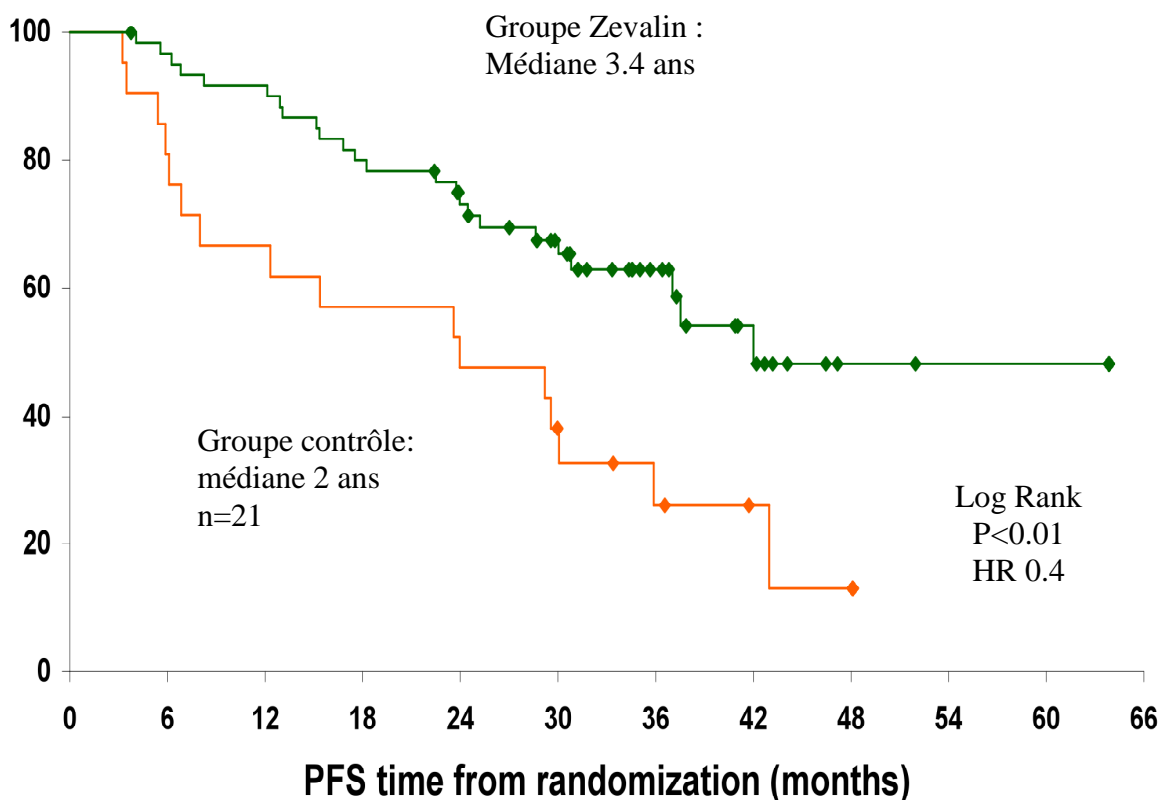


Fig 3. Survie sans progression des patients qui obtiennent une réponse moléculaire après étude en PCR quantitative selon le bras de traitement (Zevalin versus contrôle)

3.5.4 DISCUSSION DE L'EFFICACITE

L'objectif de la consolidation est d'améliorer rapidement la qualité de réponse obtenue après induction afin d'augmenter la durée de réponse et d'obtenir un meilleur contrôle de la maladie. Dans cette étude chez des patients en réponse au moins partielle au terme du traitement d'induction, la consolidation par Zevalin a permis de prolonger la survie sans progression d'environ deux ans par rapport aux patients en abstention thérapeutique. Ce résultat est statistiquement significatif et c'est la première fois qu'il est observé après radioimmunothérapie. Il est intéressant de constater que ce bénéfice d'environ 2 ans obtenu par Zevalin est observé à la fois chez les patients en réponse partielle mais aussi chez ceux en réponse complète au terme du traitement d'induction. Ce bénéfice observé chez les patients en réponse complète s'accorde bien avec l'excellent taux de réponse moléculaire, chiffré à 90% au niveau sanguin après Zevalin et suggère que le Zevalin est efficace sur la maladie

résiduelle minimale. Ce bénéfice de SSP est observé dans les 3 groupes pronostiques selon le FLIPI ; même s'il n'est statistiquement significatif que pour les patients à risque faible ou intermédiaire, les chiffres obtenus dans le groupe à haut risque (23.8 mois après Zevalin *contre* 6.5 mois dans le bras contrôle) parlent d'eux même et l'absence de significativité provient probablement de la taille de l'effectif considéré. La médiane de SSP observé pour les patients à risque FLIPI intermédiaire ou élevé apparaît similaire à celle observée pour des patients à risque identique traités par R-CHOP ou R-CVP (SSP de 39-52 mois pour les patients à risque intermédiaire; 26-30 mois pour les risques élevés).^{14,109} Le bénéfice observé après Zevalin chez les patients à risque élevé est une donnée importante puisque l'on sait que ce sont ceux dont le pronostic est le plus mauvais en dépit de l'amélioration conférée par l'adjonction du rituximab.¹¹⁰

La majeure partie des patients traités dans l'étude FIT n'a pas reçu de rituximab en induction alors que cette association est maintenant considérée comme un standard dans la prise en charge. On rappellera que le bénéfice du rituximab est surtout net chez les patients ayant un FLIPI à haut risque et que l'on peut se poser la question de l'intérêt d'adjoindre le rituximab chez les patients à risque intermédiaire et faible au vu des excellents résultats observés après consolidation par Zevalin chez les patients traités par chimiothérapie seule en induction. Il n'existe actuellement pas de données permettant une comparaison directe de l'efficacité d'un traitement de première ligne associant chimiothérapie et rituximab avec un traitement par chimiothérapie suivi d'une consolidation par RIT. A cet égard, les résultats de l'essai de phase 3 comparant R-CHOP et CHOP-Bexxar (NCT00006721 ; ClinicalTrials.gov) seront déterminants.

L'étude FIT montre également qu'une seule injection de Zevalin permet l'obtention d'une réponse complète (RC/RCu) pour 77% des patients qui n'avaient obtenu qu'une réponse partielle au terme du traitement d'induction. Il s'agit là du taux de conversion de RP en RC le plus élevé observé dans les essais de phase 3 randomisés y compris ceux testant une autre stratégie de consolidation, cette fois plus intensive, par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques,^{9,11 16} où ce taux est compris entre 38% et 69%. Notre étude confirme également amplement les résultats des études de phase 2 avec consolidation par Bexxar (¹³¹I-tositumomab), où les taux de conversions en RC pour des patients en maladie stable ou réponse partielle sont respectivement de 49%, 60% et 84% après un traitement d'induction par CHOP, CVP ou fludarabine.¹¹¹⁻¹¹³

Dans l'étude de phase 2 testant un schéma par CHOP suivi de Bexxar en première ligne, la SSP est estimée à 67% à 5ans. ¹¹¹⁻¹¹³

Il s'agit là d'un résultat supérieur à celui obtenu dans l'étude FIT ; c'est d'ailleurs le meilleur publié à ce jour en matière de lymphome folliculaire mais une comparaison directe de ces données avec celles de l'étude FIT est impossible en raison des différences de conception, de suivi médian et de l'hétérogénéité du traitement d'induction. Toutefois, nos résultats ont été obtenus dans le cadre d'une large étude de phase 3 multicentrique et ont donc méthodologiquement plus de poids que ceux d'une étude de phase 2 monocentrique où les patients sont souvent fortement sélectionnés.

Les patients qui ont reçu du rituximab dans le cadre du traitement d'induction semblent également bénéficier d'une consolidation par Zevalin si l'on regarde les taux de conversion de RP en RC mais cette différence n'est pas statistiquement significative. Deux études récentes de phase 2 testant le concept de consolidation par Zevalin après une induction comportant 3 cycles de R-CHOP mais jusqu'à 7 perfusions de rituximab en association montrent des taux de conversion en RC de 54% et 81%. ^{114,115} Ces résultats corroborent les nôtres et suggèrent fortement que Zevalin peut effectivement améliorer la qualité de réponse après un traitement d'induction comportant du rituximab. Il est possible que le bénéfice observé dans ces 2 études s'explique partiellement par la brièveté de la chimiothérapie d'induction et qu'il ne soit pas similaire après 6 à 8 cycles de R-CHOP ; l'on se souviendra néanmoins que le taux de réponse complète n'était que de 20% après 6 R-CHOP dans l'essai du GLSG. Il n'en demeure pas moins que l'étude FIT ne montre pas de bénéfice en SSP pour le groupe des patients ayant reçu du rituximab en induction. Un plus long suivi s'impose avant toute conclusion pour ces patients ayant reçu du rituximab puisque la médiane n'a été atteinte dans aucun des 2 bras ; il est toutefois possible qu'aucun bénéfice n'apparaisse car cet essai n'a pas été initialement conçu ni doté de la puissance statistique nécessaire pour détecter des différences de SSP au niveau des sous groupes.

3.6 TOLERANCE ET TOXICITE HEMATOLOGIQUE

3.6.1 METHODES

3.6.1.1 Critères d'évaluation CTC-NCI

La tolérance était évaluée par l'incidence des événements indésirables (EI) et les critères de toxicité du National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (version 2).

3.6.1.2 Dosage FLT3-L

En cours d'étude, un amendement protocolaire a été mis en place pour évaluer la valeur du taux plasmatique de la cytokine FLT3-L, ligand de la tyrosine-kinase 3 (apparenté à FMS) comme marqueur prédictif de la myélosuppression³⁵ et ce, en priorité dans les centres ayant accepté de participer à l'étude dosimétrique. Chaque patient inclus après consentement signé a fait l'objet d'un prélèvement sanguin avant la première perfusion de rituximab administré en semaine 1 et le sérum a été stocké à -70° C jusqu'au dosage centralisé.

3.6.2 RESULTATS

3.6.2.1 Tolérance

La toxicité observée après Zevalin est principalement hématologique comme en témoigne l'incidence d'évènements indésirables de grade 3 ou 4 (Tableau 4). Soixante six pour cent des patients ont présenté une neutropénie de grade 3 ou 4, avec nadir respectifs après 45 jours (extrêmes, 14-775 jours) et 46 jours (extrêmes, 11-70 jours), et récupération en 20 jours (extrêmes, 4-388 jours) et 28 jours (extrêmes, 6-385 jours). Soixante pour cent des patients ont présenté une thrombopénie de grade 3 ou 4, avec nadir respectifs après 35 jours (extrêmes, 14-64 jours) et 40 jours (extrêmes, 36-55 jours), et récupération en 20 jours

(extrêmes, 4-654 jours) et 35 jours (extrêmes, 24-847 jours). Après Zevalin, 36 patients (17,6%) ont reçu des facteurs de croissance granulocytaire et 42 (20,6%) ont nécessité un support transfusionnel plaquettaire. Sept patients ont présenté une anémie de Grade 3 ou 4 et 4 ont été transfusés. Les EI non hématologiques les plus fréquents affectant plus de 10% des patients ont été de grade 1 ou 2 et incluent fatigue (32.8%), rhinopharyngite (19.1%), nausées (18.1%), asthénie (14.2%), arthralgie (11.8%), toux (11.3%), céphalées (11.3%), diarrhée (10.8%), et hyperthermie (10.3%). Les évènements indésirables graves (EIG) (Grade 3 or 4) non hématologiques affectant au moins 5 patients après Zevalin étaient dus à des infections motivant l'hospitalisation (7,9%; 1 seul grade 4) et une hypertension artérielle (2,9%; pas de grade 4). Une toxicité de grade 4 n'a été observée que pour 5.4% of patients après Zevalin et 5.9% dans le bras contrôle (Tableau 4).

Tableau 4. Résumé des évènements indésirables de grade 3 ou 4 *

Evènements indésirables	Contrôle (n=205)		⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan (n=204)	
	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
Hématologiques				
Lymphopénie	22 (10.8)	--	123 (60.3)	--
Neutropénie	4 (2.0)	1 (0.5)	82 (40.2)	54 (26.5)
Thrombocytopénie	0	0	120 (58.8)	4 (2.0)
Anémie	0	0	6 (2.9)	1 (0.5)
Non hématologique				
Grade 3 ou 4	27 (13.2)	12 (5.9)	48 (23.5)	11 (5.4)
Infections	5 (2.4)	0	14 (6.9)	2 (1.0)
Fièvre	0	0	5 (2.5)	1 (0.5)
Hypertension	1 (0.5)	0	6 (2.9)	0

*Evènements indésirables touchant au moins 5 patients.

Dans le groupe contrôle, la toxicité hématologique n'a été documentée que chez 203 patients.

3.6.2.2 Causes de décès

Au suivi médian de 32 mois, 11 patients sont décédés dont 6 patients après Zevalin et 5 dans le bras contrôle. Les causes de décès après Zevalin se résument comme suit : sepsis sévère après chimiothérapie de rattrapage (n=1), cancer du pancréas (n=1), leucémie aigue myéloblastique (LAM) 2 ans après l'injection de Zevalin, (n=1) et progression tumorale (n=3). Le patient qui a présenté une LAM avait reçu 8 cycles de CHOP en induction. Dans le bras contrôle, 4 patients sont décédés de progression tumorale et un patient de sepsis sévère après rattrapage.

3.6.2.3 Résultats FLT3-L

Soixante onze des 208 patients traités par Zevalin ont été prélevés. La valeur du dosage de référence était comprise entre 48,3 et 173,8 pg/mL. La valeur moyenne du dosage pour l'ensemble de la population testée était de 140,8 pg/mL (extrêmes : 49,5 - 300 pg/mL). Le coefficient de corrélation entre le dosage de FLT3-L et le nadir médian de la numération plaquettaire, de celui des polynucléaires neutrophiles et du nadir du taux d'hémoglobine était respectivement de 0,10, -0,25 et 0,18. Ces résultats ne montrent aucune corrélation significative entre le dosage de cette cytokine et l'intensité de la myélosuppression induite par Zevalin.

3.6.3 DISCUSSION DE LA TOXICITE

La toxicité du Zevalin en consolidation est principalement hématologique. La cinétique et l'incidence des cytopénies est comparable à ce qui observé en situation de rechute dans les essais d'enregistrement (cf. Chapitre 1). La majeure partie des patients présentant une toxicité hématologique de grade 3 ou 4 n'a pas nécessité de support transfusionnel ou de facteur de croissance hématopoïétique. Le pourcentage de patients hospitalisés pour infection est faible (7.4%) en dépit d'une incidence élevée de neutropénie de grade 3 ou 4, et là encore comparable aux données des essais d'enregistrement en monothérapie.^{24,55} On ne peut tirer

aucune conclusion à ce stade du seul cas de leucémie aigue myéloïde survenue 2 ans après Zevalin et un suivi plus long est nécessaire pour estimer l'incidence de myélodysplasie/LAM.

Blumenthal et al ont montré que le taux plasmatique de la cytokine FLT3-L constituait un indicateur plus sensible de la radiosensibilité médullaire que la numération formule sanguine après traitement de patients avec tumeur solide par Iode 131.³⁵ Plus précisément, le dosage de FLT3-L a permis de prédire avec une sensibilité de 86% les patients susceptibles de présenter une myélosuppression de grade 3 après traitement cytotoxique additionnel. Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans notre étude sur 71 patients.¹¹⁶

3.7 LA DOSIMETRIE DANS L'ETUDE FIT

Cinq de nos patients ont participé à cette étude dosimétrique, coordonnée par A. Bishof.¹¹⁷ Les résultats obtenus sont mis en perspective avec les données de toxicité sanguine que nous avons rapportées.^{116,118}

3.7.1 METHODES

La dosimétrie était optionnelle. Dans ce contexte multicentrique avec hétérogénéité des équipements et du personnel dédié à l'étude, le choix s'est porté sur la méthodologie utilisée par Greg Wiseman¹⁰⁵ soit un protocole dosimétrique simple basé sur la méthode des vues conjuguées (antérieure et postérieure) en mode planaire, balayage CE avec 5 sessions de mesures (acquisitions scintigraphiques et comptage sanguins) (figure 4 ci-dessous).

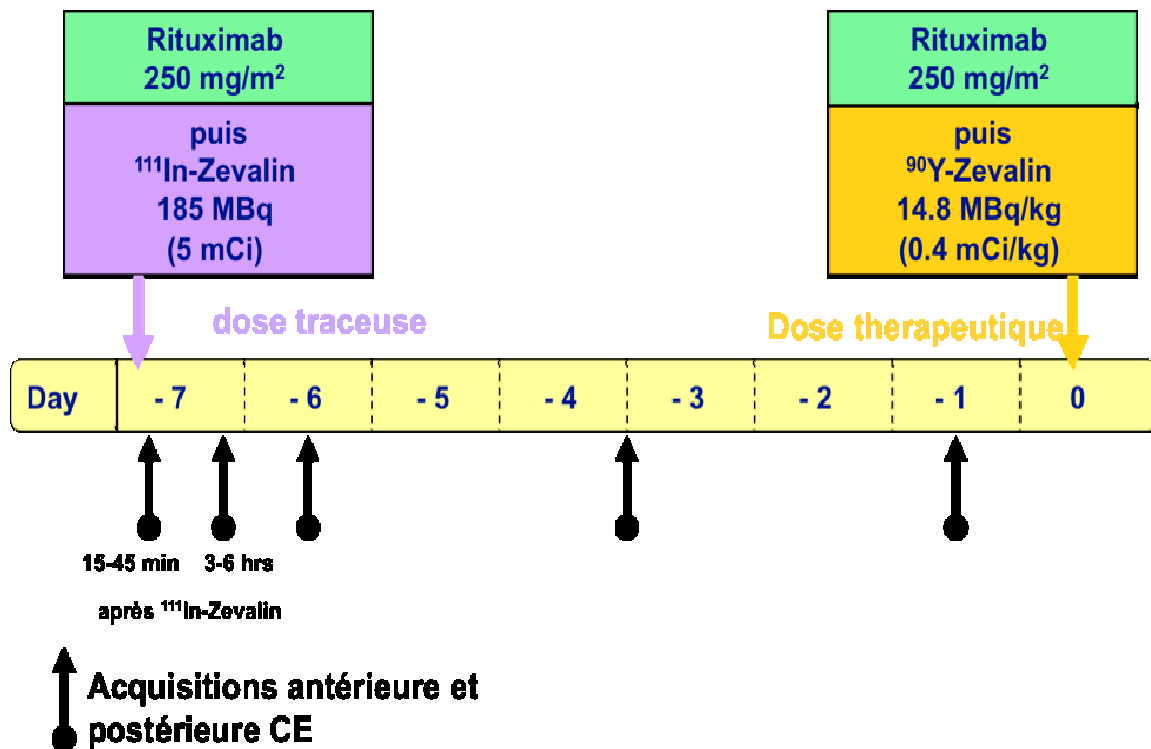


Fig 4. Calendrier des acquisitions corps entier effectué dans le cadre de l'essai FIT

Le calcul de la dose a été effectué selon la méthode de la moyenne géométrique en utilisant logiciel MIRDOSE 3. Les principales exigences étaient relatives au contrôle qualité des gamma caméras (homogénéité, bruit de fond, stabilité). Il n'était pas proposé d'autre correction que celle du bruit de fond lors de la mesure de l'activité rénale. De même, le protocole ne prévoyait de mesure de la masse spécifique des principaux organes par scanographie. Une relecture centralisée de l'ensemble des données a été effectuée dans 2 centres ; cette relecture comportait un nouveau tracé de toutes les régions d'intérêt (ROI) sur les images natives transmises et la vérification du calcul de la dose absorbée par la moelle sur les résultats des comptages des échantillons sanguins fournis par chaque centre.

3.7.2 RESULTATS DE L'ETUDE DOSIMETRIQUE

Soixante-dix patients ont eu reçu la dose traceuse d'¹¹¹In-Zevalin. Un patient n'a pas effectué l'ensemble des acquisitions et soixante-neuf patients ont eu une estimation de la dose absorbée par l'équipe de chaque investigateur. Les données transmises pour 57 des 69 patients ont fait l'objet d'une relecture centralisée dans 2 centres différents (21 patients dans le centre 1 et 36 patients dans le centre 2).

Tableau 5 : dose absorbée par les principaux organes.

Dose moyenne absorbée, cGy (extrêmes)				
Organe	Dosimétrie locale n=69	Dosimétrie lilloise n=5	Dosimétrie centrale I n=21	Dosimétrie centrale II n=36
Poumons	348 (87-1749)	342(280-460)	169 (104-268)	102 (57-241)
Foie	344 (116-858)	380(260-483)	346 (191-582)	356 (108-860)
Rate	707 (67-1820)	500(447-671)	748 (288-1702)	742 (384-1416)
Reins	438 (70-1598)	270(221-352)	354 (155-858)	284 (162-495)
Moelle	101(29-85175)*	105(70-158)	104 (28-327)	98 (29-239)
Corps entier	73 (52-3515)*	72(62-85)	75 (46-106)	71 (55-96)

*Données obtenues pour 68 patients.

Le tableau 5 présente les résultats obtenus par chaque centre investigateur pour les 69 patients avec le détail des 5 patients lillois ayant participé à l'étude dosimétrique et ceux obtenus pour 57 patients après relecture centralisée dans les 2 centres de référence.

Si l'on se limite à ces 57 patients, les résultats utiles dans une optique d'exposition aux radiations se résument comme suit:

- Dose moyenne absorbée par la moelle : 102 cGy (28-327)
- Dose moyenne absorbée par le corps entier: 74 cGy (46-106)

La dose absorbée n'a dépassé la limite supérieure fixée dans le protocole pour les principaux organes sains (2000 cGy) chez aucun patient. Par contre, 2 des 57 patients ont eu une dose médullaire supérieure à la limite de 300 cGy fixée par le protocole. Pour l'un des patients, la dose absorbée au niveau médullaire était estimée à 85175 cGy en local mais rectifiée à 94 cGy après réévaluation centralisée (erreur de mesure). Pour le deuxième patient, la dose était estimée à 327 cGy après revue centralisée alors qu'elle n'était que de 155 cGy après estimation locale. Aucun des 2 patients n'a présenté de complication hématologique.

Plus généralement, comme le montre le tableau 6, il n'a pas été observé de corrélation entre la toxicité hématologique (grade CTC) et la dose moyenne absorbée au niveau médullaire.

Tableau 6. Corrélation entre toxicité et dose moyenne absorbée

Toxicité hématologique (grade CTC)	Dose moyenne absorbée par la moelle en cGy (déviatiion standard)
Neutropénie	
Grade 3 ou 4	110 (53)
Grade 0-2	96 (37)
Thrombocytopénie	
Grade 3 ou 4	106 (49)
Grade 0-2	106 (35)

3.7.3 DISCUSSION DES RESULTATS DE DOSIMETRIE

Ces résultats illustrent la difficulté de toute étude dosimétrique dans le cadre d'un essai multicentrique d'envergure. La méthodologie dosimétrique était la plus simple possible et conforme aux exigences des autorités de santé (FDA, EMEA) en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché dans une nouvelle indication. L'illustration type de cette démarche est l'utilisation du logiciel MIRDose 3, seul disponible dans tous les centres participants à la phase dosimétrique, et reconnu par la FDA.

Les biais d'acquisitions ont été peu ou pas pris en compte : pas de correction de la diffusion et correction approximative globale de l'atténuation effectuée indirectement en utilisant la première acquisition corps entier suivant l'injection du radio-pharmaceutique, avant miction, pour définir le facteur de calibration.

De même, le calcul de la dose a été basé sur les masses standardisées d'organes et non les masses spécifiques pour chaque patient. Dans un travail monocentrique effectué en parallèle sur 5 patients de l'étude FIT, K.Assie ¹¹⁹ montre qu'un calcul basé sur les masses d'organes spécifiques du patients (m_{TDM}) conduit à réduire l'estimation de la dose absorbée au niveau rénal et splénique. Cette dernière publication compare également la méthode bidimensionnelle (2D) de Wiseman avec une dosimétrie personnalisée tridimensionnelle (3D)

par TEMP/TDM et montre que les doses estimées par la méthode 3D (foie, rate, reins) sont plus basses mais aussi plus fiables (comparaison avec fantôme). Cette surestimation en dosimétrie 2D simplifiée peut aller jusqu'à 70% pour la rate et 50% pour les reins.

La méthodologie dosimétrique simplifiée adoptée est reproductible. On note une compatibilité entre les résultats locaux et centralisés dans la majorité des cas sauf 2 patients. Les résultats de l'étude FIT sont globalement en accord avec ceux de Cremonesi¹²⁰ et Wiseman⁸⁸ à l'exception toutefois de la dose absorbée par les reins qui est nettement inférieure à 0,23 Gy (extrêmes : 0-0,73) dans l'étude de Wiseman. Dans toutes ces études, la dosimétrie sanguine n'est pas prédictive de la toxicité hématologique, ce qui reste un écueil majeur.

L'étude FIT ne permettait pas d'estimation de la dose délivrée à la tumeur puisque l'on s'adressait à des patients en situation de maladie résiduelle, soit mesurable mais de petite taille (RP), soit minime (RC/RCu avec PCR positive) et que l'imagerie anatomique scanographique utilisée pour l'appréciation de la réponse au Zevalin n'était pas transmise. Il n'était donc pas possible d'effectuer de corrélation dose-efficacité. On sait maintenant que l'estimation dosimétrique en 2D simplifiée est médiocre pour les lésions de petite taille, avec jusqu'à 80% de sous estimation pour des lésions sphériques de 20mm de diamètre dans des études sur fantôme avec activité connue et qu'une étude 3D serait préférable.¹¹⁹

Bien qu'acquises avec une méthodologie simplifiée, ces données sont importantes car c'était la première fois que le Zevalin était évalué à courte distance de la chimiothérapie, 6 à 13 semaines après le dernier cycle et surtout dans un contexte de faible masse tumorale ou de maladie résiduelle minime. Certaines équipes craignaient une modification de la biodistribution avec surdosage au niveau des principaux organes et une majoration de l'hémo-toxicité. Les résultats montrent qu'il n'en est rien et que les doses estimées sont superposables à celles observées dans les essais d'enregistrement.

3.8 CONCLUSION GLOBALE DE L'ETUDE FIT

En conclusion, la consolidation par Zevalin est bien tolérée et prolonge significativement la survie sans progression de 2 ans, tant pour les patients en réponse

partielle que pour ceux en réponse complète au traitement d'induction. Le taux de réponse moléculaire (Bcl2 négatif) de 90 % après Zevalin ¹²¹ conforte cette donnée et s'accorde bien avec le bénéfice observé en survie sans progression. Une amélioration de la SSP est observée quel que soit le risque FLIPI au diagnostic même si les effectifs sont insuffisants pour que ce bénéfice (24 mois après Zevalin contre 6 mois pour le groupe contrôle) soit considéré comme statistiquement significatif. ¹¹⁸ Le suivi actuel, encore court, n'autorise pas d'évaluation en survie globale. On note avec intérêt qu'un taux significativement plus élevé de conversion de RP en RC/RCu (>71%) est observé quelque soit la chimiothérapie utilisée en induction y compris des polychimiothérapies réputés moins actives comme le CVP ou le chlorambucil. Ces données illustrent bien le potentiel du Zevalin à améliorer la qualité de la réponse tumorale sans avoir recours à des polychimiothérapies agressives. Il s'agit là d'un point particulièrement important pour les sujets plus âgés ou souffrant de co-morbidités sévères qui sont inéligibles pour ces traitements plus intensifs comme le CHOP ou l'autogreffe de cellules souches périphériques.

La toxicité hématologique est superposable à celle observée dans les essais d'enregistrement et n'est pas prédite par la dosimétrie sanguine, ¹¹⁷ ou le dosage de FLT3-L. ¹¹⁶

En résumé, le profil de tolérance favorable et l'excellente efficacité observés dans l'étude FIT suggèrent qu'une consolidation par Zevalin est l'une des options à considérer dans les algorithmes de traitement de première ligne du lymphome folliculaire, ^{122,123} au même titre que la maintenance par rituximab. ¹²⁴ L'AMM a été élargie en Europe pour autoriser cette consolidation en première ligne des lymphomes folliculaires sur la base des résultats de cet essai et cette extension d'AMM est en cours aux USA.

CHAPITRE 4

**ETUDE FIZZ : ZEVALIN EN TRAITEMENT INAUGURAL
FRACTIONNE DU LYMPHOME FOLLICULAIRE**

4.1 INTRODUCTION

L'étude FIZZ permet d'étudier simultanément les 3 aspects suivants :

- Le bénéfice possible d'un traitement inaugural par RIT chez des patients présentant un lymphome folliculaire avec forte masse tumorale
- Le bénéfice possible d'un fractionnement de la RIT en 2 doses
- L'intérêt d'une étude dosimétrique personnalisée, tout particulièrement dans ce contexte de traitement inaugural.

Suite aux travaux préliminaires d'Illidge et al avec ^{131}I Rituximab chez des patients porteurs de lymphome folliculaire en rechute, ⁵⁴ il est attendu que 2 fractions de Zevalin à la dose diminuée de 11MBq/kg permettront une irradiation tumorale globale plus élevée et une plus grande uniformité de la distribution de l'activité dans la tumeur qu'une seule dose de Zevalin et ce, sans majorer le risque de myélosuppression ou la toxicité au niveau des organes sains. L'étude dosimétrique conduite dans l'essai FIZZ a été conçue pour explorer ces aspects et la relation dose-effet.

4.2 TRAITEMENT A L'ETUDE

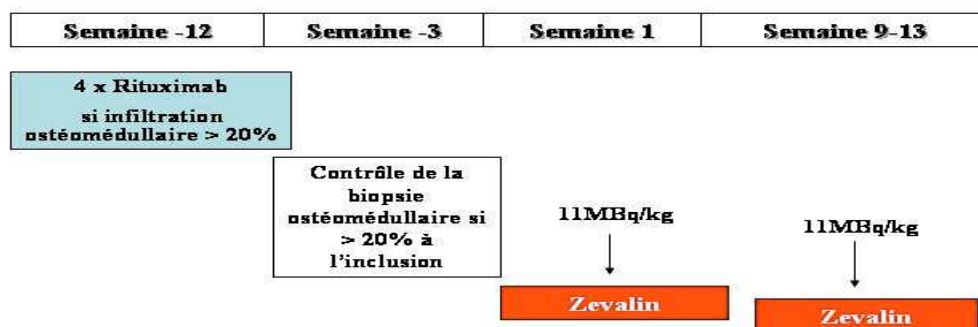


Fig 1. Schéma de l'étude FIZZ

Le traitement à l'étude consiste en 2 injections de ⁹⁰Y Zevalin (11.1 MBq/kg) faites à 9-13 semaines d'intervalle (Figure 1). En cas d'étude dosimétrique, une dose de 185 MBq d'¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan ([¹¹¹In]Zevalin) est administrée après la première perfusion de Rituximab (Semaine 0). L'administration d'une deuxième fraction de Zevalin est autorisée dès l'obtention d'une récupération plaquettaire à $100 \cdot 10^9/L$ et de polynucléaires neutrophiles (PNN) à $1,5 \cdot 10^9/L$.

Les patients présentant un envahissement médullaire supérieur à 20 % reçoivent une injection hebdomadaire de Rituximab ($375 \text{ mg}/\text{m}^2$) pendant 4 semaines. Après une nouvelle biopsie médullaire, seuls les patients avec un envahissement inférieur à 20% après rituximab poursuivent le protocole (Figure 2).

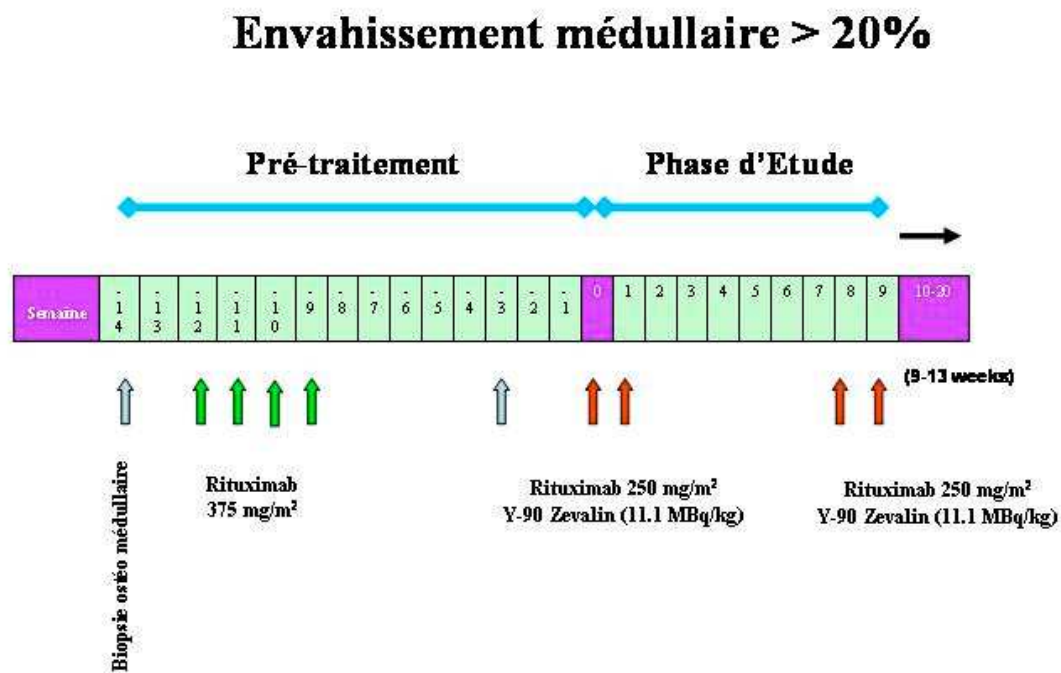


Fig 2. Calendrier du pré-traitement par Rituximab en cas d'envahissement médullaire > 20%

4.3 OBJECTIFS

- L'objectif principal est l'évaluation de taux de Réponse Global (RG) et de Réponse Complète (RC/RCu)
- Les objectifs secondaires sont :
 - La durée de la Réponse au traitement
 - La survie globale (SG)
 - La tolérance
 - L'étude de la relation dose-efficacité, dose-toxicité, de la pharmacocinétique et de la biodistribution par dosimétrie personnalisée pour chacune des 2 fractions

4.4 CRITERES D'INCLUSION

- Patients âgés de 18 ans ou plus.
- Patients atteints d'un lymphome folliculaire CD20 + histologiquement prouvé (classification WHO).
- Patients présentant au moins l'un des symptômes suivants nécessitant l'initiation d'un traitement (comme défini par les critères BNLI/GELF modifiés ci-dessous) :
 - Masse tumorale > 5cm dans son plus grand diamètre
 - Signes généraux (symptômes "B")
 - Elévation du taux sérique de LDH ou de β 2-microglobuline > 3 mg/L
 - Atteinte d'au moins 3 sites nodaux (chacun d'un diamètre supérieur à 3cm)
 - Splénomégalie symptomatique
 - Syndrome compressif
- Patients ayant un indice d'activité ECOG inférieur ou égal à 2 et une espérance de vie estimée supérieure à 6 mois.
- Patients présentant un nombre absolu de PNN supérieur ou égal à $1,500/\text{mm}^3$, un taux de plaquettes supérieur ou égal à $100.000/\text{mm}^3$ et un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 8g/l (hormis si ces anomalies sont liées à la progression du lymphome). En cas d'invasion médullaire initial > 20%, ces critères doivent être obtenus quatre semaines après le traitement par Rituximab.

- Patients ayant une fonction rénale adéquate (définie par une clairance de la créatinine calculée \geq 30ml/mn, une fonction hépatique adéquate (définie par une Bilirubine totale $< 1.5 \times N$ et un taux de transaminases AST $< 5 \times N$).
- Les patients doivent avoir donné leur consentement écrit avant l'entrée dans l'étude.

4.5 CRITERES D'EXCLUSION

- Toute autre affection maligne ou antécédent d'une affection maligne, à l'exception des épithéliomas baso-cellulaires cutanés et des carcinomes du col utérin au stade 0 ou de tout autre cancer pour lequel le patient est en rémission depuis au moins 5 ans.
- Envahissement médullaire intra-trabéculaire moyen supérieur à 20% sur la biopsie de la moelle osseuse réalisée après l'induction par Rituximab.
- Insuffisance cardiaque congestive de stade III ou IV de la classification NYHA, infarctus du myocarde ou angor instable dans les 6 derniers mois ou fraction d'éjection ventriculaire gauche $< 40\%$.
- Maladie concomitante sévère et/ou mal contrôlée qui empêcherait l'évaluation du traitement à l'étude.
- Présence d'anticorps humains anti-murins (HAMA).
- Patients ayant un épanchement pleural ou péritonéal symptomatique.
- Séropositivité connue pour le VIH, le virus de l'hépatite C, l'antigène Hbs ou toute autre infection active non stabilisée par un traitement.
- Femme enceinte ou en période d'allaitement, ou adulte des deux sexes en âge de procréer et n'utilisant pas de méthode contraceptive efficace durant l'étude et pendant au moins 12 mois suivant le traitement par ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan.
- Hydronéphrose obstructive active.
- Masse tumorale initiale $> 10\text{cm}$ de grand axe.
- Hypersensibilité connue aux protéines et anticorps d'origine murine.

4.6 RECRUTEMENT EN L'ETAT

A ce jour, l'étude a été initiée dans 6 centres dont 3 sélectionnés pour l'étude dosimétrique (Lille, Nantes, Manchester). Les 2 centres français ont été activés en février

(Lille) et avril 2008 (Nantes) avec au minimum 18 mois de retard dus à la complexité des démarches administratives consécutives à la promotion académique de l'essai par l'Université de Manchester (Obtention de l'assurance pour la France, CPP, AFSSAPS, signature des contrats entre institutions). Ces démarches administratives ont été coordonnées par le centre lillois (promotion déléguée). 19 patients ont été inclus et 11 ont acceptés de participer à l'étude dosimétrique dont 9 en France et 2 en Grande Bretagne. Nous ne présentons ici que les caractéristiques, données de réponse, données de toxicité et résultats dosimétriques relatifs aux 6 patients qui ont reçu l'intégralité du protocole et participé à l'étude dosimétrique avec des données exploitables (5 patients français et un anglais).

4.7 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Caractéristiques	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Sexe, M/F	F	F	M	M	M	M
Age (an)	34	77	65	58	69	62
Poids (kg)	64	76	70	108	78	98.5
Symptômes B (oui/non)	oui	oui	non	oui	non	non
Infiltration médullaire (%)	15%	non	non	non	20%	15%
Atteinte splénique	non	oui	non	non	non	non
Score FLIPI	2	4	4	1	4	3
ECOG	1	2	0	0	1	0
LDH (UI/L)	317	522 (> N)	544 (> N)	297	376	301.2
β 2-microglobuline (mg/L)	2.44	2,8	2.18	2.79	3,1	5.8
Nbre de critères du GELF	2	2	2	2	2	2
Taille de la lésion la + volumineuse (mm)	43 x 21	51 x 36	44 x 30	60 x 48	61	30 x 30
Prétraitement par rituximab	non	non	non	non	oui	non

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Le tableau 1 récapitule les caractéristiques des patients. Tous les patients avaient des critères de forte masse tumorale selon le GELF et 66% d'entre eux avaient un score FLIPI \geq 3

(formes à risque élevé à l'inclusion). Trois patients (50%) avaient un envahissement médullaire estimé à 15-20%.

4.8 TRAITEMENT DELIVRE

Seul le patient N°5 a reçu un prétraitement par 4 perfusions de rituximab (envahissement médullaire > 20%), qui a permis de normaliser la moelle. Cinq patients ont pu recevoir les 2 fractions de Zevalin à 8 semaines d'intervalle comme spécifié dans le protocole en raison d'une récupération hématologique suffisante après la première dose. La deuxième dose a été différée d'un mois pour le patient N°6 en raison d'une thrombopénie modérée persistante (grade 1). Pour les patients participants à l'étude dosimétrique, il est important de préciser que la perfusion de rituximab a été administrée 18 à 24 heures avant l'injection de Zevalin (typiquement le mercredi après-midi pour une administration de Zevalin, dose traceuse ou thérapeutique, le Jeudi matin) pour des raisons à la fois logistiques (administration des traitements et acquisitions scintigraphiques dans des lieux distants géographiquement) et pour éviter de perturber les acquisitions par les possibles symptômes observés lors de la (des) première (s) perfusion(s) du rituximab. Le traitement prophylactique de ces symptômes associait paracétamol et anti histaminiques mais pas de corticoïdes.

4.9 EFFICACITE

4.9.1 CRITERES D'EVALUATION

La réponse tumorale, basée sur les critères IWRC¹⁰⁸ a été évaluée 7 semaines après la première dose de Zevalin, 3 mois et 6 mois après de la deuxième dose puis tous les 6 mois. La réalisation d'une scintigraphie au FDG (TEP-FDG) pour affiner la réponse tumorale était optionnelle. Le suivi est bref et n'autorise pas à analyser les paramètres de survie.

4.9.2 REPONSE IWRC ET TEP-FDG

Cinq des 6 patients ont eu une évaluation de la réponse tumorale à l'issue de la première dose. Cinq sur 6 ont été évalués après la deuxième dose (tableau 2). Le taux de réponse globale est de 100% et le taux de RC/RCu est de 50%. La réponse complète a été à chaque fois obtenue dès la semaine 7. Parmi les 3 patients (N°2, 4 et 5) en réponse partielle avec persistance d'une hyperfixation pathologique en TEP-FDG au terme de la première dose, 2 sont en progression d'après la TEP-FDG à 3 mois de la deuxième fraction et un patient n'a pas été évalué ; sur ces deux patients, l'un (N°4) est en progression et l'autre (N°2) toujours en RP selon les critères IWRC. Néanmoins, ces deux patients ont eu un bénéfice clinique indiscutable et sont actuellement en abstention thérapeutique étant donnée l'absence de retentissement clinique à 3 (patient N°5) et 6 mois (patient N°2) de la deuxième dose de Zevalin.

Caractéristiques	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Délai entre les fractions de Zevalin (semaines)	8	8	8	8	8	12
Réponse IWC après Zevalin N°1	RC	RP	RC	RP	NE	RCu
Résultat TEP-FDG	négatif	positif	négatif	positif	NE	positif
Réponse IWC 3 mois après Zevalin N°2	RC	RP	RC	PD	RP	NA
Résultat TEP-FDG	négatif	positif	négatif	positif	NE	NA

Tableau 2. Réponse IWRC et TEP après chaque dose de Zevalin

NE : non évalué, RC : réponse complète, RP : réponse partielle, PD : progression

4.9.3 DISCUSSION DE L'EFFICACITE

Nos données préliminaires montrent une bonne faisabilité du schéma fractionné avec administration d'une deuxième dose de 11 MBq/kg à 8 semaines de la première. Le taux de

réponse complète est de 50% pour nos patients alors qu'il est de 72% après une seule dose de Bexxar en traitement inaugural dans la série de Kaminski. Cependant, environ 50% des patients de cette série n'avaient pas de critères de forte masse tumorale à l'inclusion et ne nécessitaient peut-être pas de traitement.⁴⁵ Les taux de RC d'après le schéma FIZZ sont également inférieurs à ceux observés après RIT fractionnée par anticorps anti CD22 couplé à l'Yttrium 90 (2 doses de 20mCi/m² espacées d'une semaine)¹²⁵ chez des patients en situation de rechute mais là encore, seuls 30% d'entre eux avaient des critères de forte masse tumorale. En situation de forte masse tumorale, notre schéma fractionné semble pour l'instant légèrement inférieur à une chimiothérapie de type CHVP combinée au rituximab donnant des taux de réponse complète de 67% mais le groupe FLIPI à haut risque ne représentait que 46% dans cette série du GELA contre 66% pour les patients FIZZ.¹⁷ Si la masse tumorale est un paramètre déterminant en RIT, l'activité injectée à chaque dose et l'intervalle entre les deux doses sont sûrement également des facteurs importants. Dans notre cas, la deuxième dose à 8 semaines d'intervalle s'apparente davantage à une consolidation comme dans l'essai FIT.

4.10 TOLERANCE ET TOXICITE HEMATOLOGIQUE

4.10.1 METHODES

La tolérance était évaluée par l'incidence des événements indésirables (EI) et les critères de toxicité CTC (Common Toxicity Criteria) du National Cancer Institute (NCI) (version 3).

4.10.2 TOXICITE HEMATOLOGIQUE

Le tableau 3 résume les différentes toxicités hématologiques au décours de chacune des 2 doses (la durée du grade CTC est indiquée entre parenthèses uniquement si supérieure à une semaine).

Toxicité hématologique (grade le plus élevé)						
Traitement	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6
Zevalin N°1						
Neutropénie	0	0	3	0	2	3
Thrombocytopénie	0	0	0	0	2	3
Anémie	1	1	0	0	1	1
Zevalin N°2						
Neutropénie	2	2	3 (5 sem)	0	3 (5 sem)	3
Thrombocytopénie	2	2	3 (2sem)	3	4 (8 sem)	4
Anémie	1	2	1	1	2	2
Transfusion (CE)		2 CE			2 CE	
Transfusion de plaquettes (CPA)					4 CPA	

Tableau 3. Toxicité hématologique.

CPA : concentré plaquettaire d'aphérèse ; CE : concentré érythrocytaire.

L'incidence de thrombopénie de grade 3 ou 4 est de 66% après la deuxième dose alors qu'elle n'est que de 16% après la première dose. La durée de cette thrombopénie est également plus importante après la deuxième dose : le patient N°5 a présenté une thrombopénie de grade 4 pendant 8 semaines avec support transfusionnel plaquettaire à 2 reprises. Il n'y a pas eu de neutropénie de grade 4. L'incidence de neutropénie de grade 3 est de 33% après la première dose et de 50% avec durée plus importante après la deuxième dose. L'anémie n'a été symptomatique qu'après la deuxième dose (33% de grade 2 avec support transfusionnel). Tous les patients ont eu une récupération hématologique satisfaisante à 3 mois de la deuxième injection.

4.10.3 TOXICITE NON HEMATOLOGIQUE

Il n'a été observé aucune toxicité de grade 3 ou 4. Deux patients ont présenté des symptômes de grade 1 en rapport avec la première perfusion de rituximab. Trois patients ont présenté une toxicité de grade 2, tous dans les suites de la deuxième perfusion : Infection pulmonaire (patient N°1) avant la phase de neutropénie et rapidement résolutive sous

antibiothérapie orale, douleurs articulaires diffuses prédominant aux épaules et hanches pendant 1 à 2 semaines (patient N°1 et N°2), diarrhée (patient N°2), prurit (patient N°2 et N°3).

4.10.3.1 Immunisation post Zevalin

Pour chaque patient, des prélèvements ont été effectués à l'inclusion, 7 semaines après la première dose et 3 puis 6 mois après la deuxième dose à la recherche d'anticorps anti anticorps chimériques (HACA) et murins (HAMA). Les prélèvements effectués pour les 6 patients jusqu'à 3 mois de la deuxième dose sont tous négatifs.

4.10.4 DISCUSSION DE LA TOXICITE

La première dose de Zevalin a été très bien supportée au plan hématologique avec seulement 2 patients présentant une neutropénie de grade 3, asymptomatique. La cinétique de myélosuppression est superposable à ce qui a été décrit dans les essais d'enregistrement. La myélosuppression a été plus marquée au décours de la deuxième injection avec 66% de thrombopénie de grade 3 % (50%) ou 4 (50%) dont une durable (8 semaines) nécessitant un support transfusionnel plaquettaire à 2 reprises (patient 05); Ce patient avait un envahissement médullaire à l'inclusion mais la biopsie ostéomédullaire était considérée comme stérilisée après les 4 injections de rituximab et donc avant la première dose de Zevalin. Trois des 6 patients (50%) ont présenté une neutropénie de grade 3 après la deuxième dose, dont 2 d'une durée de 5 semaines et cela sans conséquence infectieuse. Pour le patient N°5, cette neutropénie est clairement en rapport avec la deuxième dose de Zevalin alors que pour le patient N°3, qui n'a lui présenté qu'une thrombopénie de grade 3 associée pendant une semaine, le délai de survenue de cette neutropénie est davantage compatible avec une neutropénie retardée induite par le rituximab. L'anémie est également plus marquée au décours de la deuxième dose et pourrait, si l'incidence se confirme sur un nombre plus important de patient, conduire à proposer un support systématique par érythropoïétine. En conclusion, la toxicité hématologique du schéma de l'étude FIZZ qui propose une dose totale de 22MBq/kg est comparable avec celle d'une dose unique de 15MBq/kg (cf. chapitre 1). La toxicité générale a été modérée et compatible avec les symptômes déjà décrits pour ce type de traitement bien qu'elle semble plus marquée au décours de la deuxième dose.

4.11 LA DOSIMETRIE DANS L'ETUDE FIZZ

4.11.1 METHODES

Avec l'aide de Manuel Bardiès (Nantes) et après discussion avec l'équipe de Manchester, nous avons défini un nouveau protocole dosimétrique personnalisé. L'un des objectifs était de valider la faisabilité logistique de ce protocole à l'échelon multicentrique. Estimant qu'il y avait des données publiées suffisantes pour étude comparative avec une dose unitaire de 11 MBq/kg, nous n'avons pas appliqué en parallèle l'ancienne méthodologie simplifiée.⁸⁸

Equipements requis

- Tous les centres participants sont équipés d'une caméra hybride TEMP-TDM (tableau 4) et d'un compteur à scintillation liquide pour le comptage des échantillons sanguins. A Lille, les acquisitions pour les premiers patients inclus en 2008 ont été effectuées au Centre Anticancéreux Oscar Lambret (COL) alors seule institution équipée d'une caméra hybride de type Hawkaye (GEMS) sur le site universitaire. A compter de septembre 2008, les acquisitions ont été faites dans le nouveau service de médecine nucléaire à l'hôpital Claude Huriez équipé d'une caméra hybride de type Symbia T2 (Siemens). Les centres de Nantes et Manchester ont une Gamma Caméra équivalente.
- Toutes les caméras et les compteurs font l'objet d'un contrôle qualité régulier avec preuve à l'appui, fournie par chaque centre participant.

		T2 Siemens	Hawkeye GEMS
<i>Performances à 140 keV pour un détecteur de 3/8 pouces</i>			
Résolution spatiale intrinsèque (mm)	FWHM	< 3,9	< 3,9
	FWTM	< 7,7	< 7,2
Linéarité spatiale intrinsèque (mm)	Absolue	< 0,7	< 0,5
	Différentielle	< 0,2	< 0,1
Uniformité intrinsèque (%)	Absolue	< 3,7	< 3,6
	Différentielle	< 2,7	< 2,3
Résolution énergétique intrinsèque (%)		< 9,9	< 9,8
Taux de comptage standard (cps)		310 000	460 000
Nombre de fenêtres d'énergie indépendantes et simultanées		8	4
Acquisition pas à pas pour le corps entier		Non	Oui

Tableau 4. Performances du gamma caméras utilisées lors de l'essai.

On constate que les caractéristiques des gamma caméras sont tout à fait équivalentes en terme de performances et compatibles avec une étude multicentrique. Cependant, deux différences ont eu une influence sur la méthodologie :

- Le nombre de fenêtres spectrométriques indépendantes et simultanées qui a imposé une correction de diffusion à l'aide de quatre fenêtres.
- L'impossibilité d'effectuer des acquisitions corps entier pas à pas, qui a nécessité le recours à un balayage corps entier. Cette méthode d'acquisition, moins efficace en cas de correction de temps mort s'avère toutefois suffisante au regard des activités traceuses injectées (185MBq d'indium 111).

4.11.1.2 Acquisitions tomodensitométriques et scintigraphiques

Avant l'injection d'¹¹¹In-ibritumomab tiuxetan, chaque patient a fait l'objet d'une imagerie anatomique scanographique corps entier (CE) sous la supervision d'un physicien médical (ou toute autre personne compétente) pour s'assurer que la position du patient ne change pas pendant la durée des différentes phases d'acquisitions. Lors des acquisitions, les patients avaient les bras maintenus le long du corps pour que les images soient superposables à celles acquises en TEMP (cales ou marqueurs externes identiques).

En raison de considérations logistiques (injection de la dose traceuse à l'hôpital Huriez et acquisitions au Centre Oscar Lambret (COL) géographiquement distant (transport en ambulance), l'acquisition TDM a été effectuée dans la semaine précédent l'injection pour les premiers patients lillois ; lorsque les injections traceuses et les acquisitions ont pu être effectuées sur le même site, l'acquisition TDM a été effectuée dans l'heure précédent l'injection de la dose traceuse de Zevalin-indium afin de limiter les déplacements du patient.

Les acquisitions TDM ont été réalisées avec différents scanographes (de type Symbia (Siemens) et discovery STE (GEMS)), dans les conditions suivantes : 140 kV et 240 mAs, une épaisseur de coupe de 5 mm et une matrice d'acquisition 512x512 (soit 500 x 500 mm).

Pour chaque scanographe utilisé lors de l'étude, il a été nécessaire d'effectuer une calibration au préalable et ce afin de pouvoir générer la carte d'atténuation. Nous avons utilisé le fantôme CIRS 062 lors de la calibration de la Symbia T2 au CHRU de Lille.

Nous avons couplé une imagerie bidimensionnelle (2D) planaire corps entier basée sur la méthode des vues conjuguées (série de 2 images planaires à 180°, en général antérieure et postérieure) et une imagerie tridimensionnelle (3D) basée sur des acquisitions tomographiques (TEMP, tomographie à émission monophotonique).

4.11.1.3 Acquisitions planaire en mode balayage corps entier (planaire CE)

Les images antérieures et postérieures en balayage corps entier ont été acquises sur caméra hybride TDM-TEMP, dans les conditions suivantes :

- Matrice d'acquisition 256x1024 (taille du pixel : 2,21mm).
- Une vitesse de balayage permettant une statistique de comptage satisfaisante à chacune des sessions de mesure (de 10-12 cm/min pour les points précoces (J0-1h, J1) et diminution jusqu'à 5 cm/min pour le point tardif (J7)) selon la sensibilité de la caméra.

4.11.1.4 Acquisitions TEMP

Les acquisitions TEMP ont été effectuées au niveau thoraco-abdomino-pelvien le plus souvent en 2 temps pour couvrir l'ensemble de l'aire d'intérêt.

- Matrice d'acquisition 128x128 (taille du pixel : 4,79x 4,79 mm)
- Nombre de projection par fenêtre spectrométrique : 64

4.11.1.5 *Caractéristiques communes pour les acquisitions TEMP et planaires CE*

- La correction de l'atténuation basée sur l'imagerie TDM en transmission acquise sur la caméra hybride
- La correction de la diffusion effectuée par la méthode de la triple fenêtre (TEW pour triple energy window).
- Acquisitions d'un minimum de 4 fenêtres spectrométriques (tableau 5).

Fenêtres spectrométriques		
Largeur (keV)	Largeur (%)	Description
152 - 158 *	4	Fenêtre diffusée inférieure pic 171 keV
158 - 184 *	15	Fenêtre principale pic 171 keV
184 - 191	4	Fenêtre diffusée supérieure pic 171 keV
201 - 209 *	4	Fenêtre moyenne utilisée comme fenêtre supérieure pour le pic de 171 keV et inférieure pour le pic de 245 keV.
218 - 228	4	Fenêtre diffusée inférieure pic 245 keV
228 - 265 *	15	Fenêtre principale pic 245 keV
265 - 275	4	Fenêtre diffusée inférieure pic 245 keV

* Fenêtres spectrométriques toujours disponibles quelque soit le centre investigateur.

Tableau 5. Récapitulatif des fenêtres spectrométriques pour les acquisitions

4.11.1.6 *Calendrier des sessions d'acquisitions ou de mesures*

Temps	CE	TEMP	TDM***	Prélèvement sanguin
Jour 0 1h	X			X
Jour 0 4h		X	X	X
Jour 1	X	X**	X	X
Jour 4*	X	X**	X	X
Jour 7	X	X**	X	X

Tableau 6. Calendrier des sessions d'acquisition

- * ce point peut être avancé de 24 heures conformément au schéma proposé Wiseman et la disponibilité des caméras. L'important est d'avoir un échantillonnage compatible avec la période effective de l'indium.
- ** Au vu de la durée des acquisitions et de la contrainte que cette procédure représente pour le patient, il est possible de prévoir une pause entre les acquisitions CE et TEMP.
- *** TDM du thorax de l'abdomen et du pelvis
- Les prélèvements sanguins prévus pour estimation de la dose à la moelle sont collectés avant chaque session d'imagerie.

4.11.1.7 Traitement des images

Le traitement des images a été centralisé à Lille. l'ensemble des images natives a été récupéré sous format DICOM et importé via le logiciel Osirix (V3.2.1).Le choix du format DICOM a été retenu pour conditionner et transmettre les jeux d'images sous forme de CD-rom d'un centre à l'autre. Ce format, de par la richesse des informations qu'il intègre (informations relatives à la date et la durée de l'acquisition, fenêtres spectrométriques, taille du pixel ...) s'avère particulièrement utile pour l'automatisation des corrections envisagées. Les différentes étapes du traitement des images se résument comme suit :

- Imagerie TDM CE et imagerie planaire en mode balayage CE:
 - Modélisation des images anatomiques en transmission (TDM CE) en tenant compte de la variation de la résolution avec la profondeur et projection bidimensionnelle pour générer la carte d'atténuation (Figure 3).

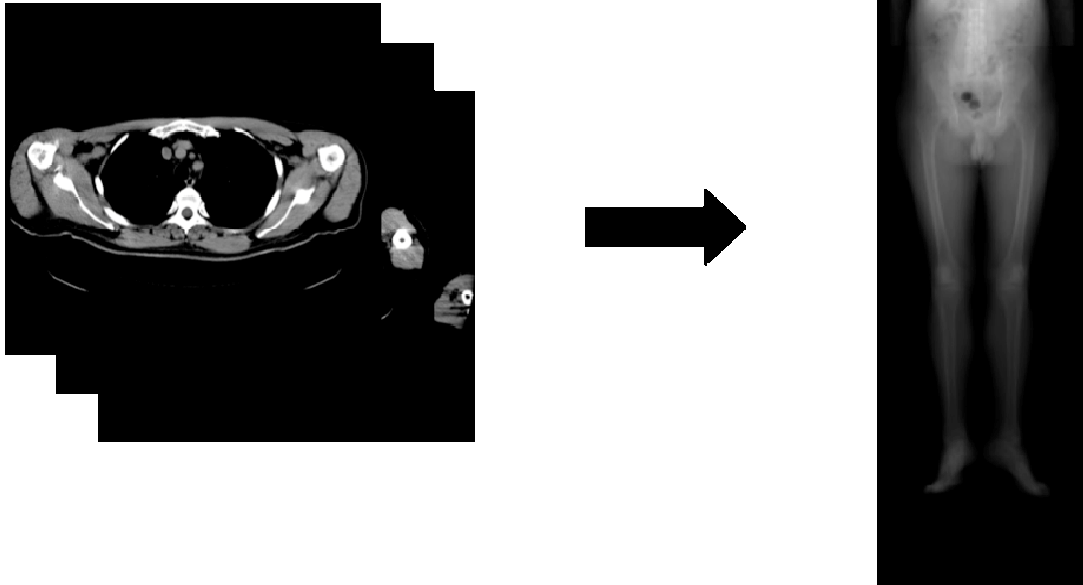
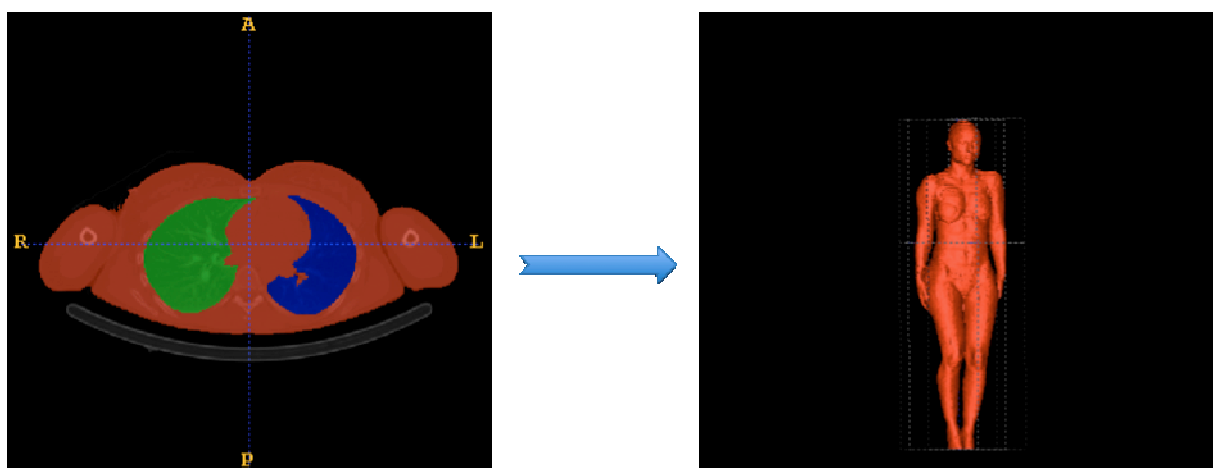


Image ACF

Fig 3. Utilisation de l'imagerie scanographique pour obtenir la carte d'atténuation (Image ACF : pour atténuation correction Factor)

- Segmentation et étiquetage (labellisation) des principaux organes et tissus (os, poumons, foie, reins) et des lésions tumorales (maximum de 6 lésions par patient) en utilisant le logiciel ITK-snap (V 1.6)



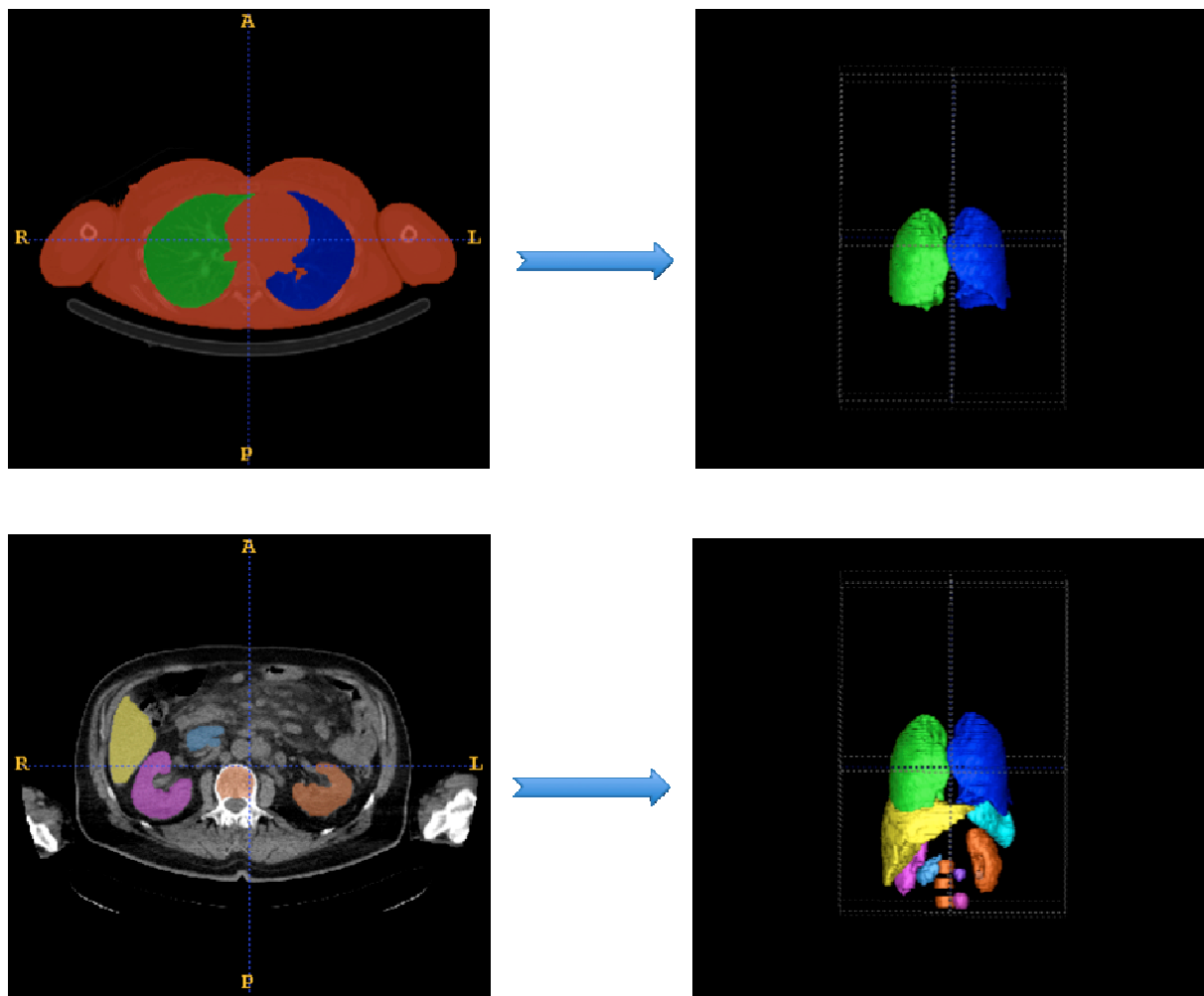
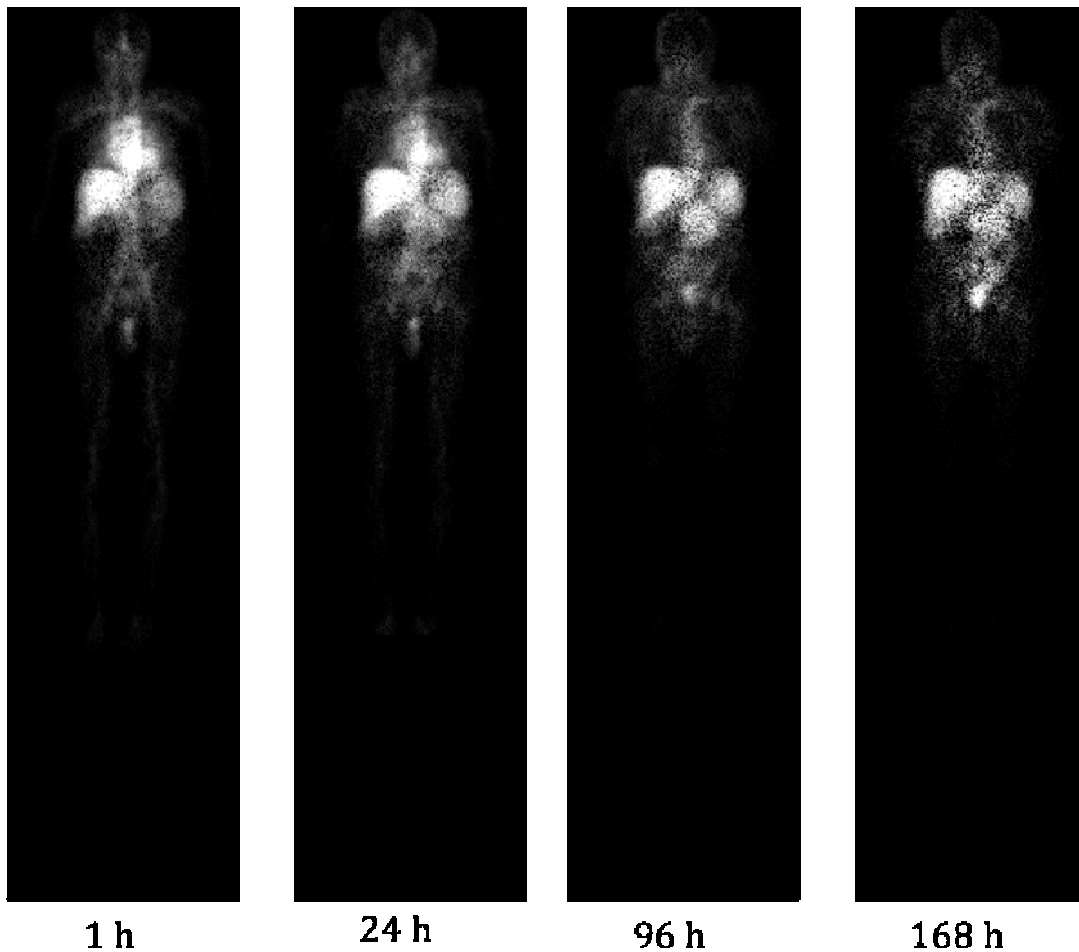


Fig 4. Segmentation automatique du corps entier et des poumons puis segmentation manuelle pour les différents organes.

- Correction des pertes de comptage dues au temps mort,
- Correction de la diffusion (méthode TEW) sur les images CE en émission
- Recalage et mise à une échelle commune des pixels des acquisitions en transmission et en émission (corrigées de la diffusion) à l'aide du logiciel Image J (plugin : Turboreg). La référence utilisée pour le recalage est l'image anatomique TDM qui a permis de générer la carte d'atténuation (image ACF) mais sert également à projeter les régions d'intérêt (ROI) pour générer les masques de mesure.
- Obtention d'un jeu d'image recalées et corrigées de la diffusion et de l'atténuation après fusion avec l'image ACF (carte d'atténuation).



Exemple d'acquisitions scintigraphiques après correction de diffusion et d'atténuation

Fig 5. Exemple d'images scintigraphiques obtenues pour chaque point de mesure après correction de diffusion et d'atténuation

- Images acquises en TEMP:
 - Enregistrement et fusion des jeux de données.
 - Correction de l'atténuation et de la diffusion.
 - Reconstruction des projections selon l'algorithme OSEM (ordered subset Expectation maximisation).
 - Correction de l'effet de volume partiel.
- Images scanographiques associées aux acquisitions TEMP
- Modélisation des images en tenant compte de la variation de la résolution avec la profondeur pour générer la carte d'atténuation

- Segmentation des principaux organes (os, poumons, foie, reins, tissus...) et des principales cibles tumorales (sélection d'un maximum de 6 lésions par patient).
- Calibration (conversion du nombre de coups en activité):
 - L'image CE du J0 1h est utilisée en priorité comme standard de calibration pour déterminer l'activité (prise en compte de la géométrie, rendement du détecteur).
 - Un tube de calibration (standard de calibration) placé au pied du patient sert à vérifier la calibration de la caméra tout au long du protocole et peut permettre également de déterminer l'activité.

4.11.1.8 Calcul de la dose absorbée

- Le calcul de l'activité cumulée dans chaque masque de mesure a été effectué en intégrant la courbe d'activité de l' ^{111}In au cours du temps puis corrigé pour obtenir celle de l' ^{90}Y (cf. chapitre dosimétrie).
- Le calcul de dose a été effectué en prenant en compte la spécificité du patient, c'est à dire en utilisant la masse propre des organes et lésions tumorales obtenue par TDM (m_{TDM}).
- Le logiciel Olinda (avec ajustement de la masse standardisée par la m_{TDM}) a été utilisé pour calculer la dose moyenne absorbée.¹²⁶ Comme l' ^{90}Y est un émetteur bêta pur, il a été considéré qu'il n'y avait pas d'irradiation croisée entre les différents organes ou tumeurs.
- Pour l'étude 3D, nous aurons recours au logiciel Oedipe⁸⁹ pour générer les histogrammes dose-volume des régions d'intérêt. Dans ce contexte de traitement par ^{90}Y , il n'est pas prévu de faire appel aux méthodes Monte Carlo pour modéliser une propagation des radiations et le logiciel ne sera utilisé que pour effectuer un calcul de dose à l'échelle du voxel.
- Le calcul de la dose absorbée au niveau médullaire a été estimé en parallèle par 2 méthodes : la méthode de référence basée sur les comptages sanguins⁹¹ et la méthode basée sur l'imagerie lombaire L2-L4 en mode planaire.⁹⁵ Le calcul dosimétrique au niveau sanguin a été effectué de 4 façons pour étudier les variations dues à une prise en compte de l'hématocrite du patient et celles dues à l'utilisation des 2 masses médullaires de référence, celle du MIRD et celle d'Eckerman (cf. paragraphe dosimétrie médullaire, chapitre 2).

4.11.2 RESULTATS DOSIMETRIQUES

Bien que les acquisitions en mode planaire et TEMP aient été effectuées pour les 6 patients, seules les données de dosimétrie en mode planaire sont disponibles à ce stade.

4.11.2.1 *Calcul de l'activité*

La modélisation pharmacocinétique peut effectivement se faire selon un modèle exponentiel la plupart du temps sauf au niveau des reins, de la rate et surtout des lésions tumorales où la fixation est maximale à 24H (illustration des différentes courbes d'activité/t dans les organes et la tumeur pour le patient N°4 en annexe à la fin du chapitre). Pour ces organes, le calcul de l'activité a pris en compte cette fixation retardée par l'adjonction d'une intégration graphique (cf. chapitre 2) mais cette correction pour la première partie de la courbe ne change pas beaucoup l'estimation de la dose absorbée. Pour chacun des 5 patients le profil pharmacocinétique observé est semblable pour les 2 doses de Zevalin (courbes du patient N°4).

4.11.2.2 *Estimation de la dose absorbée par les organes sains et lésions tumorales*

Les figures 6 et 7 montrent respectivement la dose moyenne absorbée (Gy) et la dose moyenne absorbée par unité d'activité (mGy/MBq) au niveau des organes sains et des principales cibles tumorales pour les 6 patients. Les données dosimétriques acquises à l'occasion de la deuxième dose du patient N°6 n'ont pas encore été transmises. La figure 8 montre la valeur des masses propres d'organes (m_{TDM}) en comparaison de celles du MIRD.

Récapitulatif par patient - Méthodologie FIZZ avec ajustement de masse.

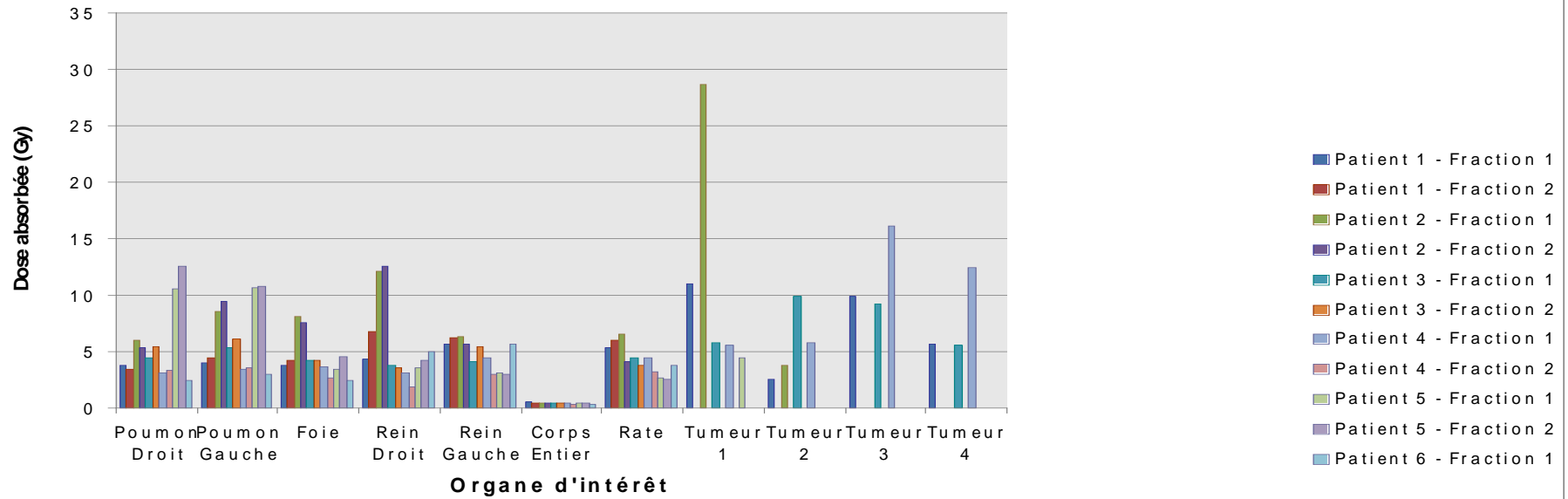


Fig 6. Récapitulatif par patient. Estimation de la dose absorbée (Gy) par méthodologie FIZZ avec ajustement de masse (m_{TDM})

Récapitulatif par patient - Méthodologie FIZZ avec ajustement de masse.

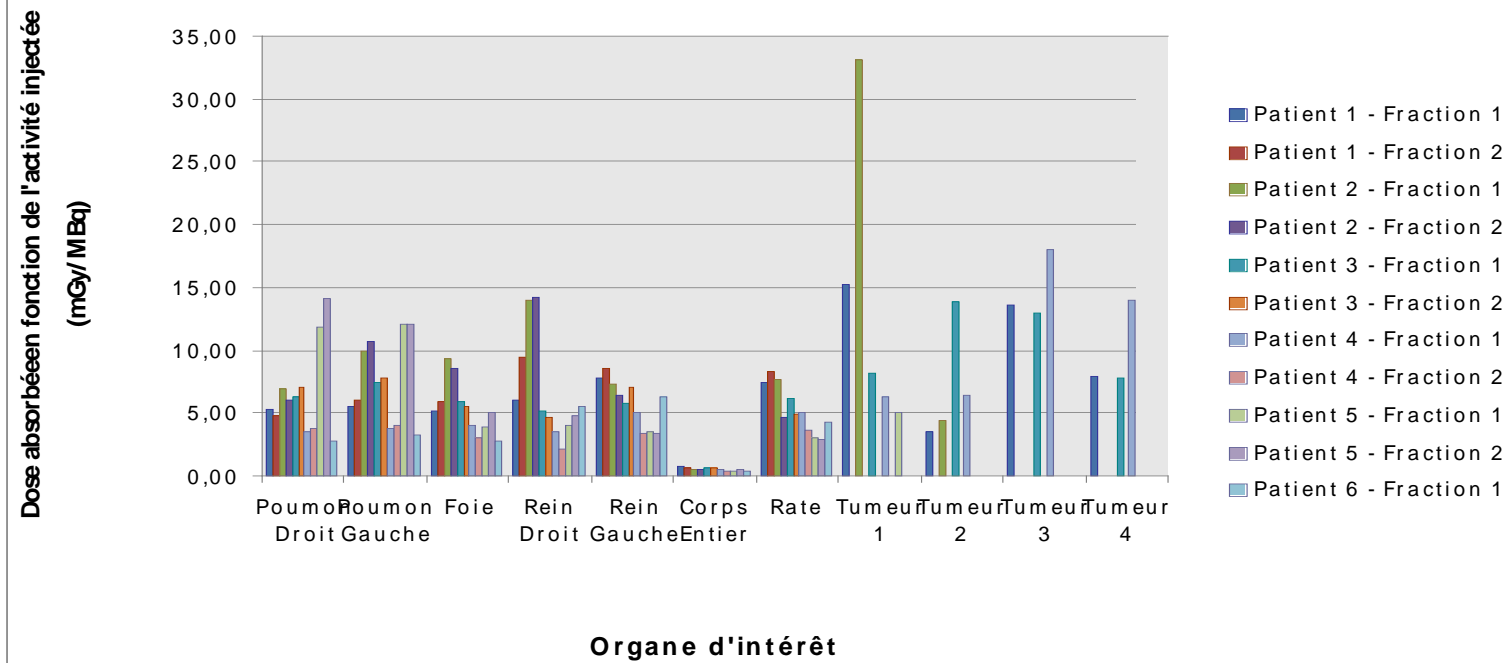


Fig7. Récapitulatif par patient. Estimation de la dose absorbée/par unité d'activité (mGy/MBq) selon méthodologie FIZZ avec ajustement de masse.

Répartition de la masse des organes après segmentation et comparaison avec la référence du MIRD

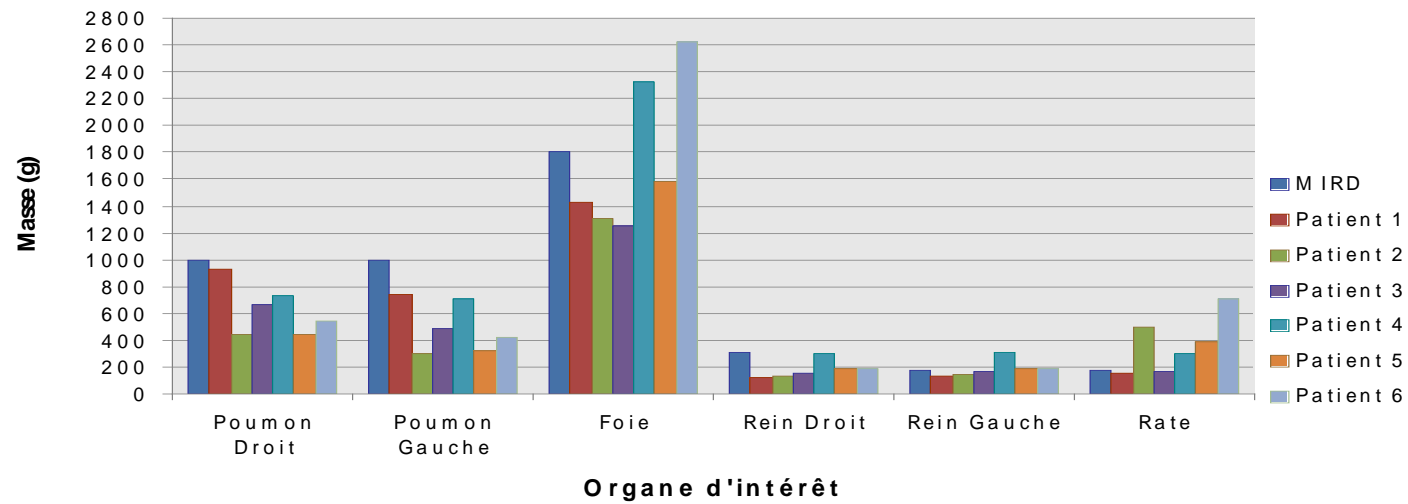


Fig 8. Répartition de la masse des organes (m_{TDM}) et comparaison avec la masse référence du MIRD

La dose absorbée par les organes sains semble relativement homogène pour l'ensemble des patients. On note cependant des valeurs aberrantes au niveau du poumon gauche et du rein droit pour le patient N°2 et au niveau des 2 poumons pour le patient N°5. Cette augmentation de la dose absorbée au niveau pulmonaire et rénal est en partie en rapport avec un calcul basé sur la masse propre des organes (m_{TDM}) qui est plus faible pour ces 2 patients (Figure 8). Pour le patient N°5, il faut également préciser que les acquisitions ont été perturbées (mouvements importants en raison d'un malaise). Les masses des reins droit et gauche du patient N°2 sont comparables mais l'activité est bien supérieure dans le rein droit alors que la courbe d'activité/t a le même profil. La segmentation éliminant au moins partiellement le problème de la superposition d'organes (foie/rein droit), nous n'avons pas d'explication satisfaisante à proposer. Pour chaque patient, on note avec intérêt que la dose absorbée est globalement similaire après chaque fraction de Zevalin.

Concernant la dose absorbée par les lésions lymphomateuses, nous n'avons ici pris en compte que la dose délivrée aux quatre principales cibles tumorales après la première fraction en classant les tumeurs de 1 à 4 par ordre décroissant de masse (figures 6 et 7). Une estimation de la dose absorbée après la deuxième fraction nécessite une nouvelle segmentation des masses résiduelles après la première fraction et ce travail est en cours.

La dose absorbée par les lésions tumorales est en moyenne de l'ordre de 9 Gy et une seule lésion a absorbé près de 30 Gy (patient N°2) ; Nous n'avons pas utilisé le rapport tumeur/foie pour donner une estimation du rapport dose à la tumeur/dose aux organes sains puisque le foie n'est pas l'organe sain le plus irradié dans notre série.⁸⁸

4.11.2.3 Dosimétrie médullaire

Nos résultats de dosimétrie sanguine sont homogènes quelque soit la méthode choisie (Figure 9 et 10). Les différences ne sont pas majeures si l'on utilise l'hématocrite du patient ou si l'on applique la méthode de Sgouros sans autre correction. La dose absorbée reste en dessous du seuil de 3Gy pour chaque fraction à l'exception du patient N°5. Il n'a pas été observé de différence majeure entre les 2 fractions après estimation par méthode sanguine à l'exception du patient N°5 ou la dose est estimée à 4,5Gy après la deuxième fraction contre 3Gy après la première (Figure 10). La dose absorbée estimée par imagerie lombaire est en moyenne 2 fois supérieure à la dose estimée par méthode sanguine.

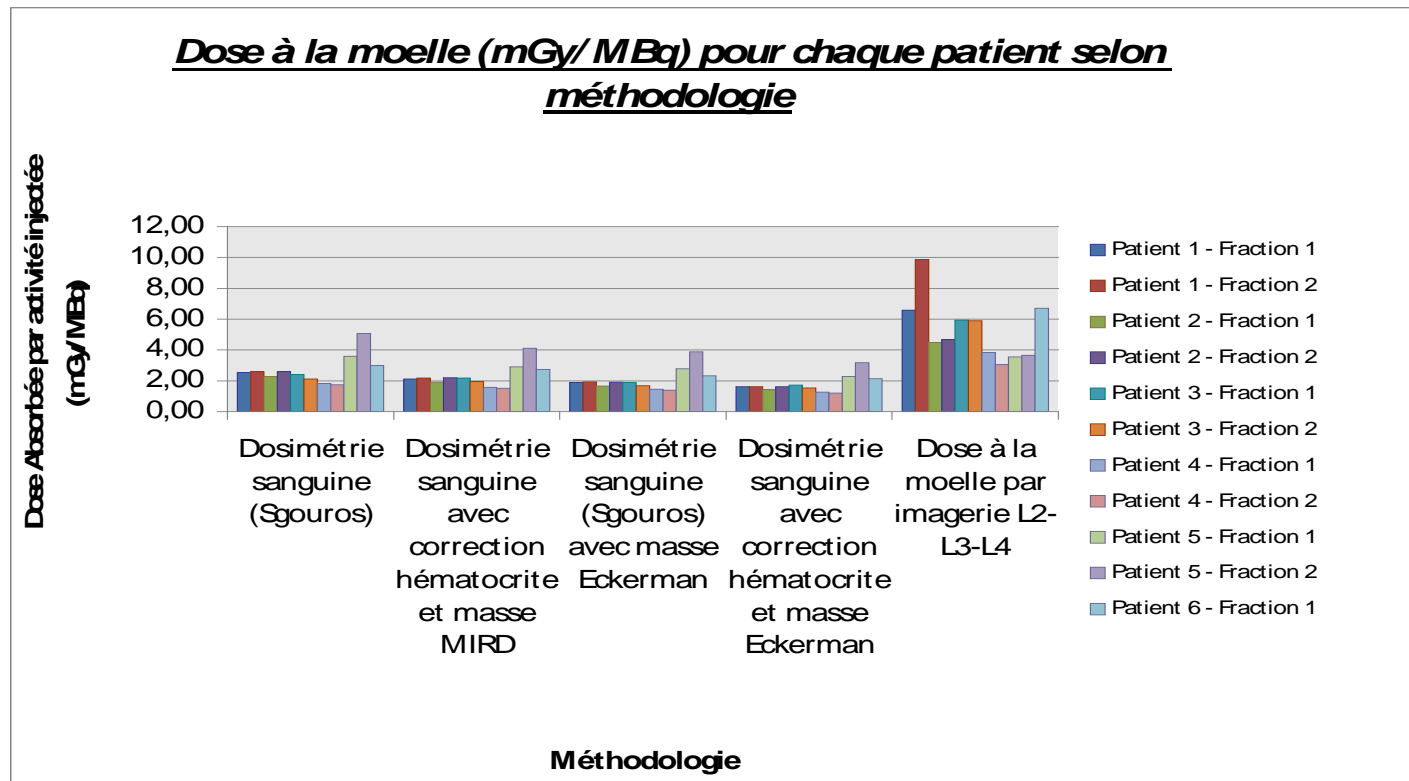


Fig 9. Dose à la moelle (mGy/MBq) pour chaque patient selon méthodologie

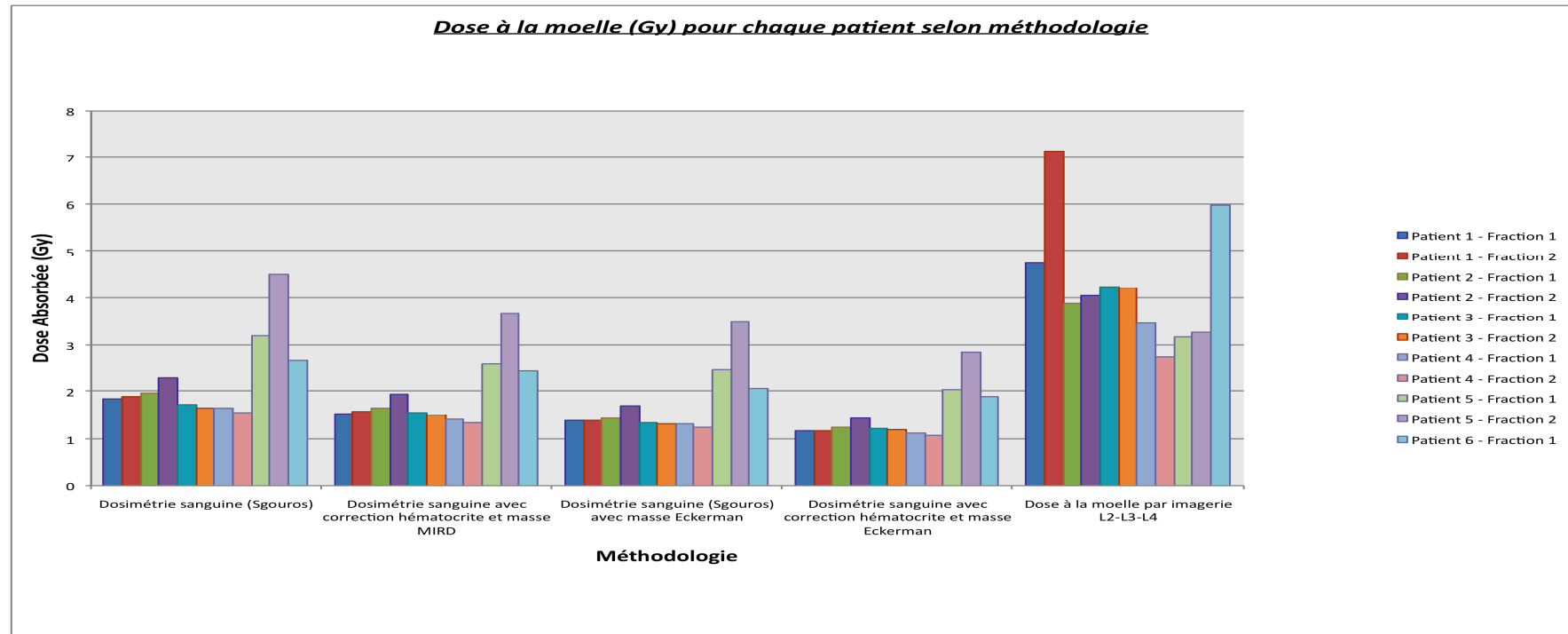


Fig 10. Dose à la moelle (Gy) pour chaque patient selon méthodologie

4.11.2.4 Relation dose toxicité

Sur les 11 fractions administrées pour lesquelles la toxicité est évaluable, on observe que la dose à la moelle par méthode sanguine reste en dessous du seuil de 3Gy pour chaque patient à l'exception du patient 5. Pour ce patient, la dose sanguine était estimée à 4,5 Gy après la 2^{ème} fraction de Zevalin et c'est le seul à avoir effectivement présenté une myélosuppression importante à cette occasion (Tableau 3). Par contre, l'imagerie lombaire n'est pas prédictive : la valeur observée pour le patient N°5 ayant présenté une toxicité plus marquée est de l'ordre de 3Gy alors que la valeur obtenue pour les patients N°1 et N°6 est supérieure à 6 Gy sans entraîner de toxicité hématologique cliniquement significative. La prise en compte des zones vasculaires et l'explication la plus probable pour ces valeurs élevées calculées par imagerie lombaire.

4.11.2.5 Relation dose efficacité

Il est extrêmement difficile de faire des corrélations à ce stade. On notera que les 2 patients en réponse complète ont eu des doses n'excédant pas 10 cGY sur les cibles tumorales alors que les patients 02 et 04 qui ont eu de doses supérieures sur certaines lésions et ont bien répondu après la première injection de Zevalin, ont des lésions résiduelles actives jusqu'à 6 mois après la deuxième dose.

4.11.2 DISCUSSION DE LA PARTIE DOSIMETRIE

Dans l'essai FIZZ, la dosimétrie est optionnelle, proposée par l'investigateur au patient en se basant sur l'état général et les possibilités logistiques du centre (équipement fonctionnel, personnel dédié suffisant à un moment donné). Il est important que le patient comprenne bien les contraintes logistiques qu'imposent les multiples sessions d'acquisitions d'imagerie, soit en état de s'y soumettre et en accepte le principe sachant que cette étape ne comporte pas de bénéfice individuel direct. A Lille, tous les patients inclus ont accepté la procédure et s'y sont soumis en dépit des contraintes logistiques avec déplacement sur 2 sites différents. Cette proportion n'est que de 20% à Manchester qui a pourtant recruté le même

nombre de patients sur l'ensemble de l'étude hors dosimétrie. Ceci illustre les difficultés à faire entrer la dosimétrie en pratique quotidienne, même dans un centre sensibilisé à cette procédure.

Afin d'éviter tout biais de sélection, il a été proposé l'intégralité de la procédure dosimétrique et thérapeutique à chacun des nouveaux patients présentant un lymphome folliculaire. Ceci explique la différence d'âge et de présentation clinique même si tous ces patients avaient des critères de forte masse tumorale et nécessitaient un traitement. Il n'y a pas eu de difficultés pour les 3 centres impliqués dans l'étude dosimétrique à respecter le protocole d'acquisition défini ou à transférer les données.

Nos résultats en mGy/MBq au niveau du foie, de la rate et du CE sont compatibles avec les données de la littérature (Figure 11).^{42,88,105,119,120} Ils sont nettement plus élevés au niveau des poumons et des reins, ceci probablement en raison de la différence de segmentation des ROI par imagerie anatomique mais aussi de la prise en compte de la masse propre des organes qui était en moyenne inférieure de 50% à celle du MIRD pour nos patients (Figure 8). On voit d'ailleurs que l'on se rapproche des doses observées avec la méthodologie 2D simplifiée si le calcul des patients FIZZ est basé sur la masse du MIRD (Figure 11).⁸⁸ L'aspect de variabilité de la segmentation entre observateur pourrait être évoqué mais cette segmentation a été faite sous la surveillance d'un radiologue expérimenté pour toutes les observations et a été retrouvée identique à celle effectuée dans le centre d'origine pour les patients extérieurs à Lille (Patients N°5 et N°6).

Dose absorbée en fonction de l'activité injectée pour le 90Y-Zevalin® basé sur une dosimétrie 111In-Zevalin®. Comparaison des résultats publiés.

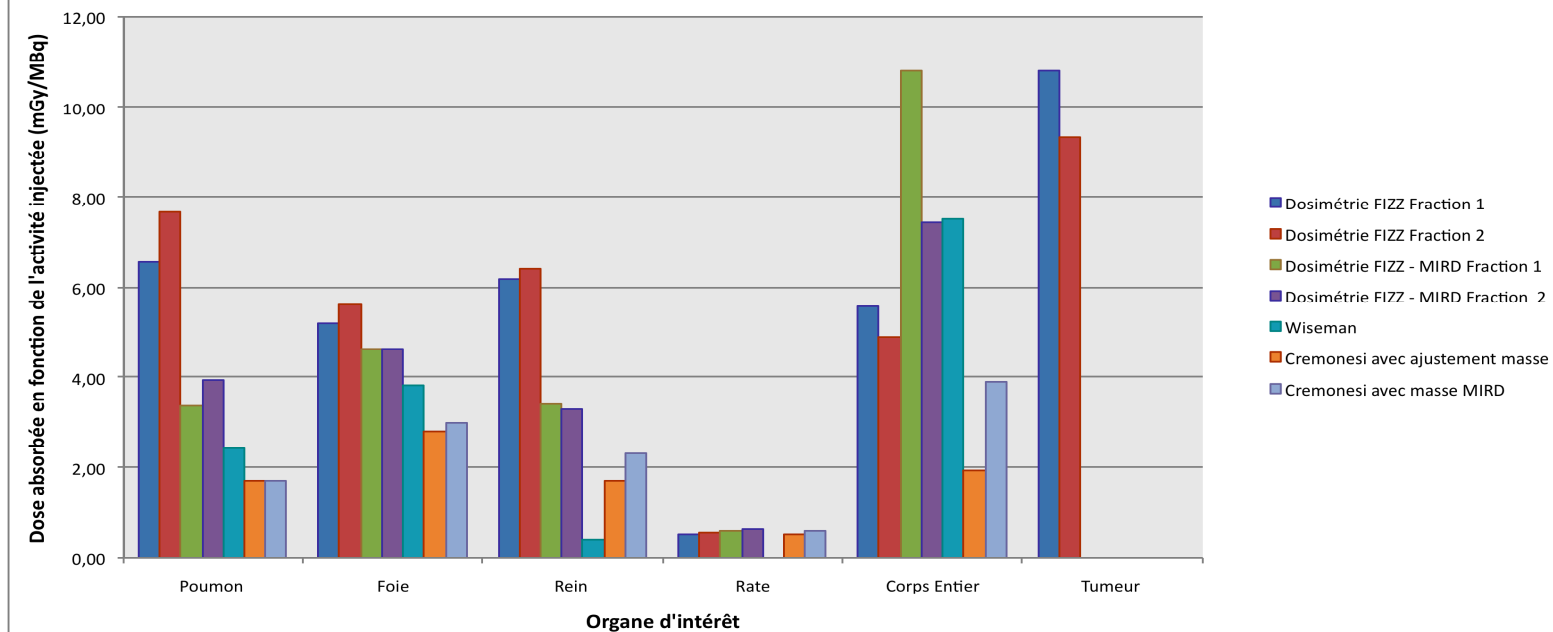


Fig 11. Dose absorbée par la moelle en mGy/MBq. Comparaison de méthodologie dans les articles publiés.

Dose absorbée par la moelle en mGy/MBq.
Comparaison de méthodologie et des résultats publiés

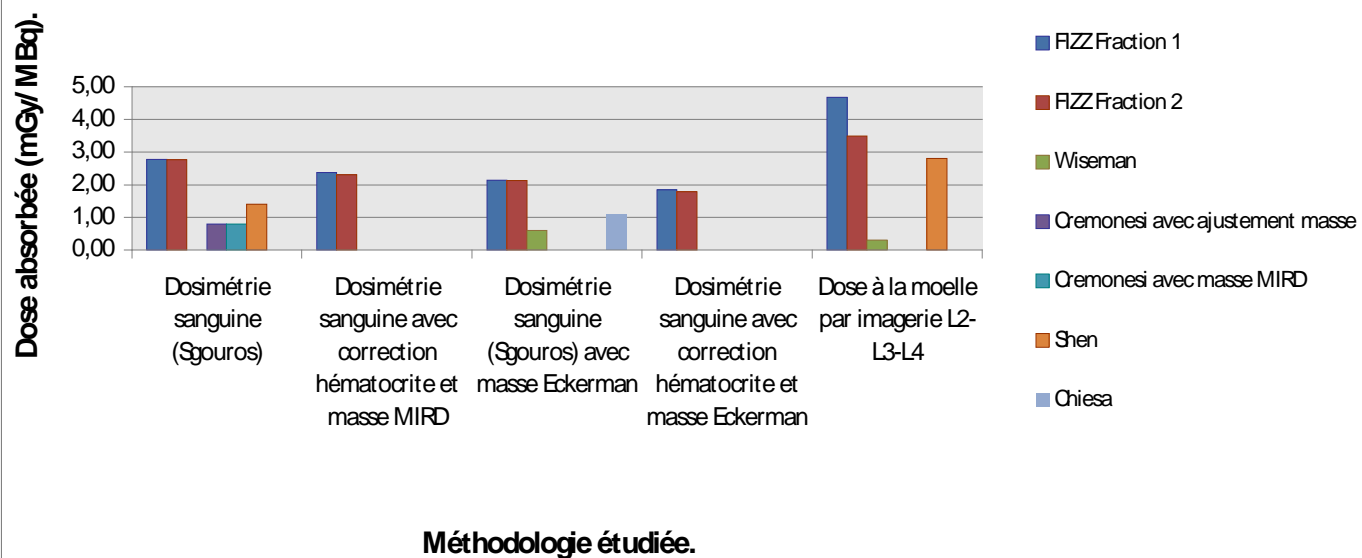


Fig 12. Dose absorbée par la moelle en mGy/MBq. Comparaison de méthodologie dans les articles publiés.

Il est plus difficile d'établir la part due à notre procédure de correction d'atténuation et de la diffusion. Dans l'étude d'Assie, les acquisitions 2D n'étaient pas corrigées de l'atténuation et de la diffusion et le calcul utilisant les masses propres était limité aux reins, au foie et à la rate ; les différences de doses sont surtout nettes pour les reins (2 fois plus grandes dans notre étude) mais l'on note également que les masses rénales de nos patients sont 2 fois plus petites.¹¹⁹

Cremonesi rapporte les résultats dosimétriques de 22 patients étudiés avec une méthodologie plus complète associant calcul basé sur la masse propre des organes, correction de l'atténuation par l'acquisition d'une source externe (galette de Cobalt 57) en transmission et correction de la diffusion dans 3 fenêtres d'acquisitions.¹²⁰ Avec cette méthode, la dose absorbée par unité d'activité semble significativement diminuée au niveau des poumons, du foie et des reins par rapport à la méthodologie planaire simplifiée.⁸⁸ En comparaison de l'étude de Cremonesi, nos résultats avec prise en compte des masses propres, correction d'atténuation par imagerie scanographique et correction de la diffusion par méthode TEW montrent des résultats 2 fois supérieurs en dose absorbée par unité d'activité au niveau des poumons et des reins. Une nouvelle fois, il semble que la différence de masse propre des organes soit une des explications notamment au niveau rénal. Quelles que soient les variations observées par rapport aux données dosimétriques publiées avec Zevalin, les doses estimées dans notre étude sont toutefois loin des valeurs limites considérées comme toxiques fixées à 20 Gy pour les organes sains ; les doses sont également similaires pour chacune des 2 fractions, ce qui montre la reproductibilité de notre méthodologie.

Les données sont trop limitées pour rechercher une relation entre la dose moyenne à la tumeur et l'efficacité. La dose absorbée moyenne à la tumeur est de l'ordre de 9 Gy après la première fraction contre 17 Gy pour Wiseman pour une dose identique de 11MBq/Kg. Il est impossible de tirer des conclusions sur la dose absorbée lors de la deuxième fraction car les patients avec maladie résiduelle mesurable n'ont pas été re-segmentés. La seule information disponible à ce stade est que ces patients avec maladie résiduelle mesurable ont bien eu une fixation tumorale en scintigraphie après la deuxième dose thérapeutique. La majorité de ces lésions résiduelles mesurant entre 1 et 3 cm de plus grand diamètre, il est probable que seule la dosimétrie 3D permette une première approximation fiable de la dose absorbée par ces lésions. Une dosimétrie à l'échelle du voxel sera particulièrement intéressante chez les patients en RC/RCu avant la deuxième dose (patients N°1 et N°3).

Nous avons testé plusieurs méthodes de dosimétrie sanguine pour prendre en compte les différentes masses de référence utilisées dans la littérature. Nos calculs ont donc été faits soit avec la masse du MIRD (1500 mg)⁵⁷ soit avec celle d'Eckerman (1120 ou 1050 selon le sexe).^{97,127} Nous avons donc testé ces 2 masses avec ou sans prise en compte de l'hématocrite du patient. Il n'a pas été retrouvé de grosses différences que l'on applique ou non la correction de l'hématocrite chez ces patients dont l'hémogramme était peu perturbé au diagnostic (Figure 12). La correction de l'hématocrite et la prise en compte de la masse de référence publiée par Eckerman donne les résultats les plus proches de ceux publiés par Wiseman et Cremonesi. La dose par unité d'activité est toutefois toujours supérieure d'un facteur 2 à 3 par rapport à la littérature.^{95,105,120} Pour les 11 fractions de Zevalin administrées avec toxicité évaluable, la dosimétrie sanguine, toutes méthodes confondues, s'est avérée la plus prédictive, étant clairement plus élevée chez le seul patient qui a présenté une toxicité de grade 4 de longue durée avec nécessité de support transfusionnel répété.

La dose estimée par imagerie lombaire est environ 2 fois supérieure à la dose sanguine. Cette différence est comparable à celle observée par Shen dont nous utilisons la méthode.⁹⁵ La méthode par imagerie lombaire donne des doses jusqu'à 10 fois supérieures à ce qui est décrit dans la littérature au niveau sanguin (Figure 12). De plus, elle ne semble pas prédictive de la toxicité. Contrairement à Shen, la majorité des auteurs s'accorde à dire que l'imagerie lombaire est la moins fiable en raison du compartiment vasculaire (notamment l'aorte) et les adénopathies lomboaortiques^{105,128} et que l'imagerie sacrée serait plus reproductible.⁹⁹

Nos résultats de dosimétrie par imagerie lombaire sont conformes à l'expérience de la majorité des équipes mais il reste intéressant d'explorer cette zone de tissu osseux trabéculaire à l'échelle du voxel en dosimétrie personnalisée 3D car elle est la plus représentative du volume médullaire. Quelque soit la méthode choisie dans notre étude, dosimétrie sanguine ou imagerie, la dose absorbée au niveau des médullaire semble là encore globalement identique pour chacune des 2 dose de Zevalin (à l'exception du patient N°5) alors que la myélosuppression semble un peu plus prononcée lors de la deuxième dose.

Enfin, s'il a été prouvé que l'injection thérapeutique de Zevalin pouvait même être effectuée jusqu'à 3 semaines après la première prédose de rituximab. L'impact de l'intervalle de 18 à 24H entre rituximab et Zevalin sur la biodistribution du Zevalin comparativement à

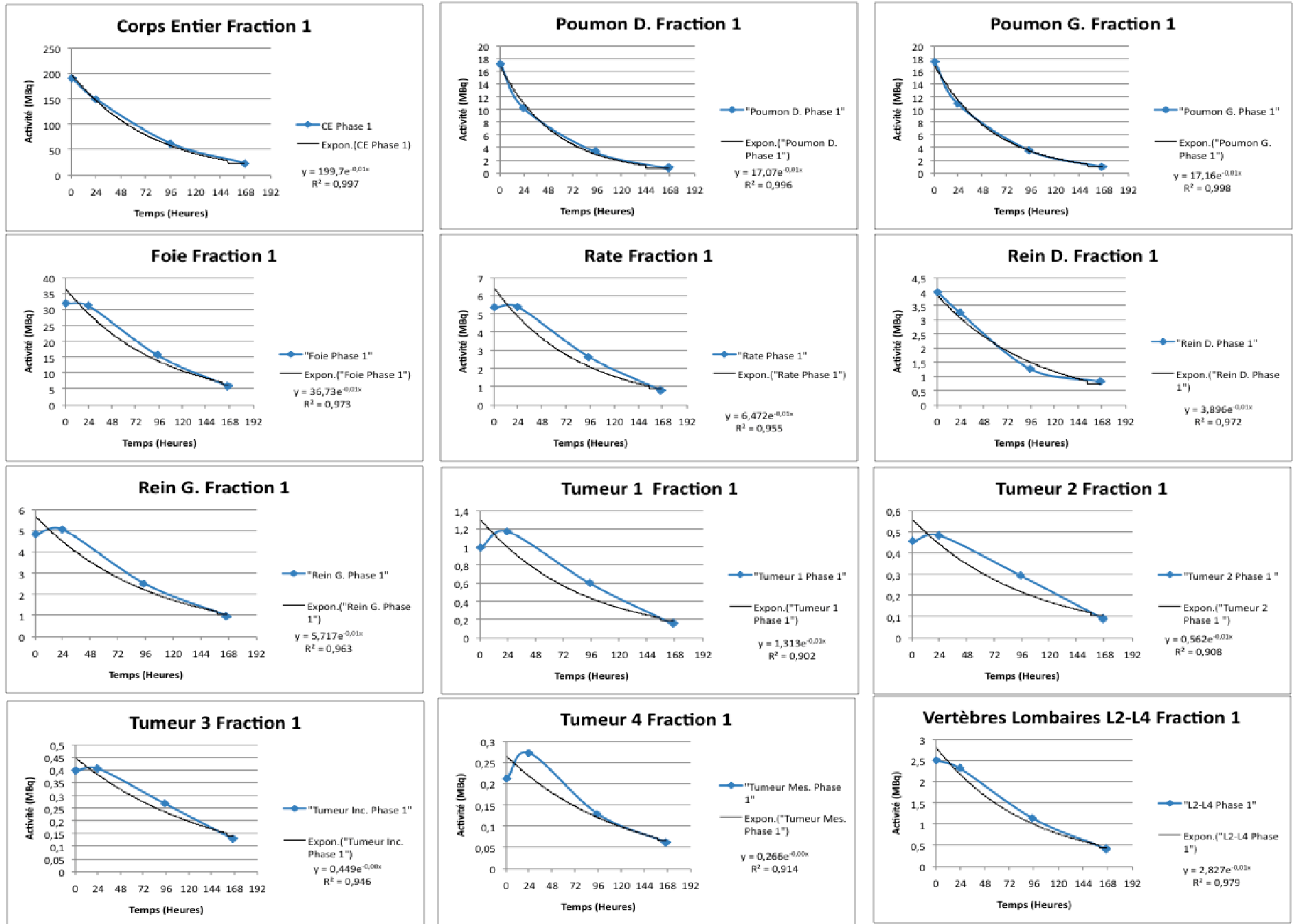
une injection dans les 2H suivant la fin du rituximab est difficile à apprécier. La corrélation entre des taux sanguins de rituximab avant chaque injection de Zevalin et le profil de biodistribution apportera des informations intéressantes sur ce point précis.

4.12 CONCLUSION

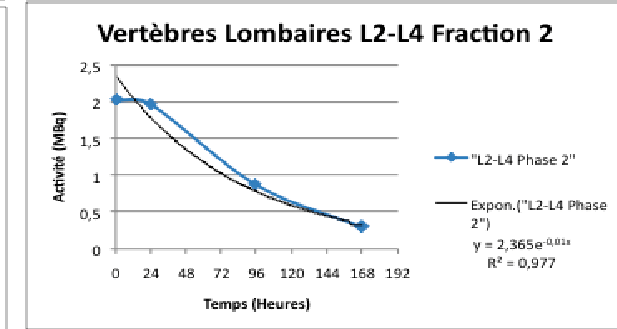
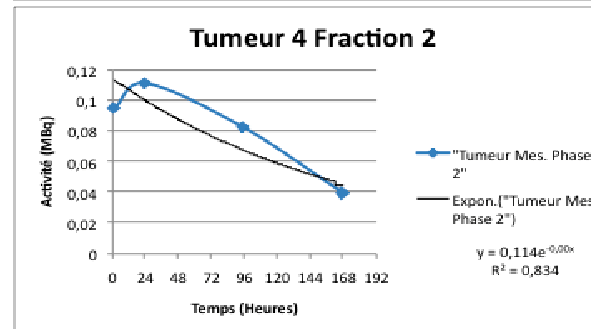
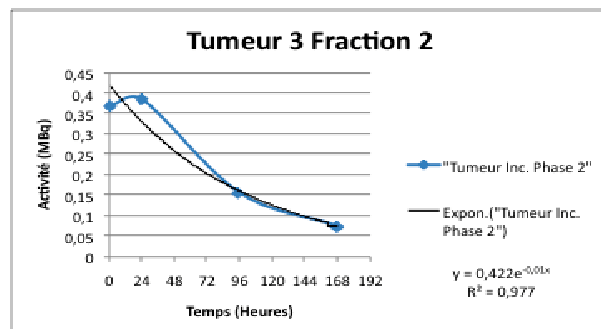
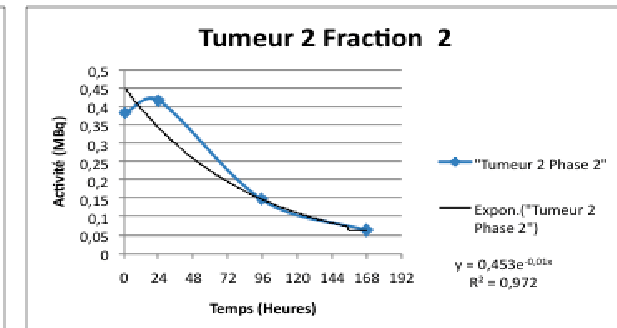
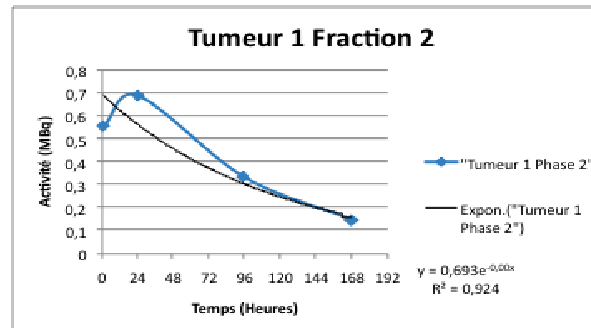
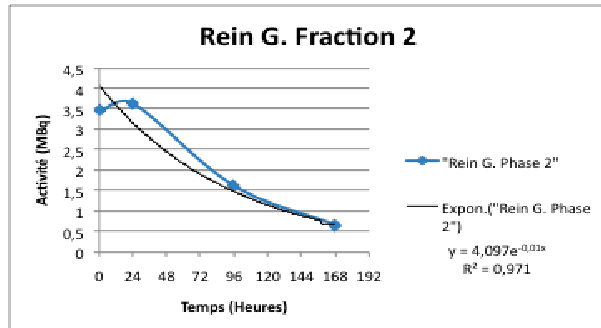
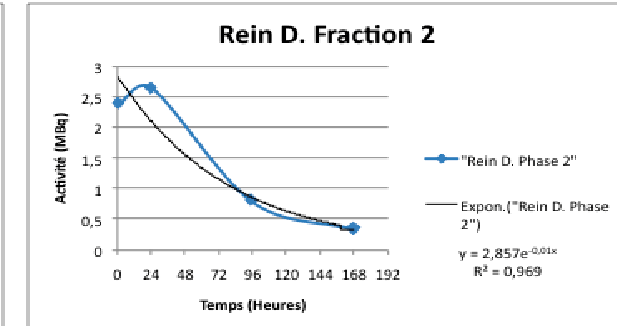
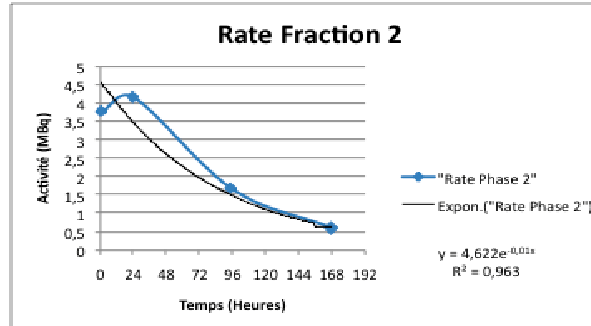
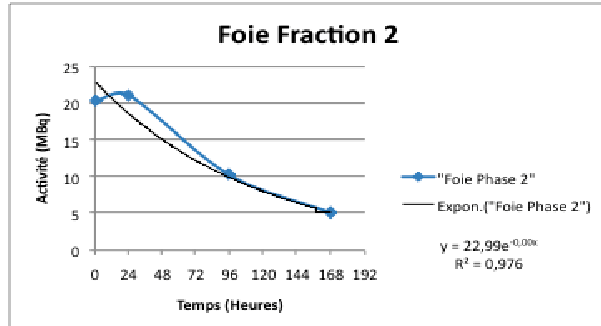
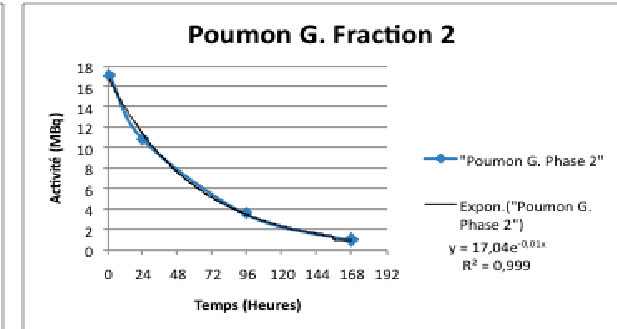
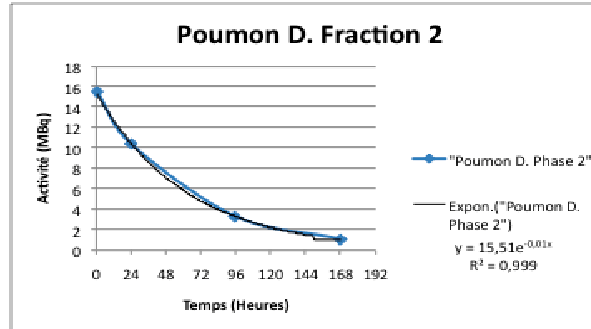
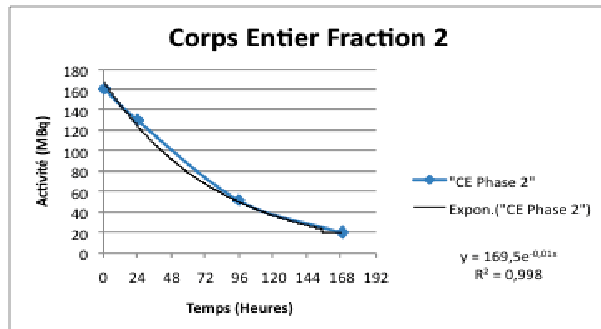
Le schéma thérapeutique fractionné proposé dans l'étude FIZZ est bien toléré et semble prometteur d'après les résultats préliminaires. Le protocole de dosimétrie planaire optimisé mis en place pour l'essai FIZZ montre l'importance de prendre en compte les spécificités anatomiques du patient pour estimer de la dose absorbée. Dans notre expérience, c'est particulièrement net pour les reins et les poumons où l'on observe une augmentation de la dose liée à une moindre masse de ces organes par rapport aux standards du MIRD. Le bénéfice de notre protocole de correction d'atténuation et de diffusion en mode planaire CE est plus difficile à cerner. La dosimétrie sanguine reste utile alors que la dosimétrie par imagerie lombaire en mode planaire est sujette à caution et peu prédictive. Les données obtenues sur un effectif plus important avec prise en compte des informations dosimétriques tridimensionnelles obtenues par TEMP/TDM permettront de préciser ces points et de réévaluer la relation dose effet.

ANNEXE DU CHAPITRE 4

Courbes d'activité en fonction du temps pour les principaux organes et tumeurs après 1^{ère} dose de Zevalin (Patient N°4)



Courbes d'activité en fonction du temps pour les principaux organes et tumeurs après 2^{ème} dose de Zevalin (patient N°4)



CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons évalué deux modalités thérapeutiques différentes de RIT par Zevalin en traitement de première ligne du lymphome folliculaire : Zevalin en consolidation après chimiothérapie de réduction tumorale (Etude FIT) et un traitement inaugural par Zevalin fractionné en 2 doses diminuées (Etude FIZZ).

Cette évaluation comportait un volet dosimétrique optionnel adapté à l'échelle l'essai : méthodologie conventionnelle imposée pour l'essai FIT et conception d'un protocole dosimétrique personnalisé pour l'essai FIZZ.

Les résultats de l'étude FIT avec Zevalin en consolidation du traitement de première ligne sont considérés comme une avancée majeure dans le traitement des lymphomes folliculaires.¹²⁹ Ces résultats ont permis une extension d'AMM en Europe en 2008 et prochainement aux Etats-Unis d'Amérique. Les conséquences de l'étude FIT sont essentielles au plan conceptuel et pour la pratique quotidienne. On peut en résumer l'apport en 4 points :

- C'est à ce jour le premier essai randomisé démontrant un bénéfice de la RIT en terme de survie sans progression. Ceci n'avait pas été le cas pour l'étude de phase III comparant Zevalin à rituximab ;²⁴ dont l'objectif principal de cette étude, à savoir un bénéfice en terme de taux de réponse globale avait été atteint, mais il n'en demeure pas moins que l'absence de différence significative en SSP dans cette étude a été le message perçu en priorité par la communauté médicale, ce qui a considérablement desservi l'image de la radioimmunothérapie et sa prescription. L'essai FIT vient mettre un terme à cette incertitude.
- L'essai FIT valide le principe de consolidation par RIT avec une dose unique de Zevalin délivrée en ambulatoire chez les patients en réponse à l'issue du traitement d'induction. A ce jour, l'efficacité de ce concept n'avait été que suggérée par un certain nombre d'essai de phase II. La démonstration de l'efficacité est maintenant chose faite avec le bénéfice de 2 ans observé en SSP pour la population globale.
- Le bénéfice en SSP après consolidation est observé pour les patients en réponse partielle au terme de l'induction mais aussi les patients en réponse complète (RC/RCu). Ce dernier point qui démontre l'efficacité de la RIT en situation de maladie résiduelle minime, mesurable à l'échelle moléculaire, est conceptuellement très intéressant car

nombreux étaient les cliniciens avant cette étude à ne pas concevoir ce mécanisme d'action pour la RIT ou à craindre qu'une RIT sans cible identifiable n'augmente l'irradiation des tissus sains. Cette crainte d'irradiation inappropriée des tissus sains, notamment du tissu médullaire, était encore plus forte avec l'Yttrium 90 qu'avec l'iode 131 en raison du parcours plus important des émissions bêta. L'essai FIT démontre que la tolérance est tout à fait identique à ce qui est observé en situation de masse tumorale mesurable. L'apport de la dosimétrie en terme de tolérance, même avec une méthodologie simplifiée seule concevable dans ce contexte multicentrique large, est très important car il vient à l'appui des données cliniques.

- Le bénéfice de la consolidation par RIT est également illustré par les taux de conversion (> 71%) de RP en RC/RCu et ce quelle que soit la chimiothérapie d'induction ce qui, compte tenu de l'excellent profil de tolérance, permet d'ouvrir le champ d'application de la RIT en consolidation à un nombre beaucoup plus important de patients y compris très âgés ou fragilisés et incapables de recevoir un traitement chimiothérapique intensif. Une réduction tumorale par une brève chimiothérapie d'intensité modérée suivie d'une consolidation par RIT est envisageable pour presque tous les patients.

Seuls 15% des patients de l'essai FIT ont reçu une combinaison chimiothérapie et rituximab en induction. La critique majeure de l'essai FIT est l'absence de conclusion à ce stade quant à un bénéfice identique d'une consolidation par Zevalin pour ces patients ayant reçu du rituximab dans le cadre de l'induction, attitude considérée comme la référence en première ligne que depuis 2004. Le suivi de l'étude FIT est actuellement insuffisant pour montrer une différence en SSP dans ce sous groupe où la médiane n'a été atteinte dans aucun des 2 bras. Il est possible que l'essai n'ait pas la puissance statistique nécessaire pour conclure sur ce point. S'il existe des données de phase II suggérant que la consolidation par Zevalin est aussi bénéfique après Rituximab en induction, il n'y aura pas d'autre essai de phase III évaluant cette question. Ceci risque à nouveau d'avoir des conséquences sur le développement de la RIT.

L'essai FIZZ est le premier essai à aborder la RIT par Zevalin en traitement inaugural chez des patients présentant une forte masse tumorale selon des critères précisément définis. C'est donc le seul à ce jour à pouvoir ultérieurement permettre une comparaison avec les essais actuels de référence combinant chimiothérapie et rituximab en première ligne. Si les résultats de cette phase II s'avèrent au moins équivalents, cela permettra de franchir une étape importante dans les concepts thérapeutiques actuels, à savoir la possibilité d'envisager un traitement sans chimiothérapie dans la prise en charge inaugurale du lymphome folliculaire en stade étendu avec critères de forte masse

tumorale. C'est également le premier essai à examiner la valeur du fractionnement par Zevalin en 2 doses modérément diminuées mais identiques (11MBq/kg). Nos résultats sur 6 patients confirment la faisabilité de cette approche en terme de tolérance. S'ils ne permettent à ce stade aucune conclusion quant à l'efficacité de ce schéma sans chimiothérapie, ils laissent à penser que les vrais répondeurs partiels après la première dose, c'est à dire ceux qui restent fortement positifs en TEP-FDG auront une faible probabilité d'être en réponse complète avec ce schéma. Par contre, particulièrement si l'on considère les résultats de l'essai FIT, il sera intéressant de voir ce que la deuxième dose administrée en situation de réponse complète (RC/RCu) après la première dose, confère comme avantage en terme de survie sans progression et de survie globale en première ligne. Il est possible qu'un pourcentage significatif de patients n'ait pas besoin de chimiothérapie en première ligne. Il reste à les identifier.

Si au terme de l'étude, les résultats sont bons mais jugés insuffisants en comparaison de la chimiothérapie combinée au rituximab, il ne faudra pas, à mon sens, remettre en cause le principe du fractionnement mais reconsidérer la dose unitaire injectée et l'intervalle entre les doses. Les résultats d'une autre étude de RIT fractionnée hebdomadaire par anti CD22-Yttrium 90 avec escalade de dose (dose unitaire allant jusqu'à 20mCi/m² et dose totale jusqu'à 45mCi/m²) sont très prometteurs avec 80% de RC aux doses les plus élevées pour une toxicité hématologique plus marquée que celle observée dans l'étude FIZZ mais néanmoins toujours compatible avec un traitement ambulatoire.¹²⁵ Certes, l'existence de critères de forte masse tumorale n'était pas exigée dans cette phase I en situation de rechute ou de maladie réfractaire mais cet aspect de dose intensité de la RIT mérite d'être gardé à l'esprit.

L'autre aspect très important que nous avons voulu examiner dans l'étude FIZZ est l'apport d'une dosimétrie personnalisée dans la réflexion sur cette problématique de relation dose-efficacité et dose-intensité mais également de dose-toxicité notamment au niveau médullaire. Le facteur déterminant dans cette initiative était le fait que le Zevalin était proposé en traitement inaugural et que l'on s'affranchissait ainsi de tous les biais d'interprétation consécutifs à l'impact des traitements antérieurs, chimio ou radiothérapie. Nos résultats valident la faisabilité d'un protocole plus complexe d'acquisition des images CE et TEMP/TDM dans 3 centres différents avec transfert facile des données pour traitement centralisé. La dosimétrie planaire après prise en compte des masses propres d'organes, correction d'atténuation par imagerie scanographique en transmission et correction de la diffusion par la méthode TEW donne des résultats reproductibles pour les principaux organes si l'on en juge par la similitude globale des résultats observés après chacune des 2 fractions. La dosimétrie médullaire associait la dosimétrie sanguine, prédictive chez nous sur cet

échantillon de 6 patients, et l'imagerie lombaire en L2-L4, totalement variable et inexploitable en mode planaire. Nos données sont cohérentes avec celles de la littérature et soulignent à nouveau l'importance de la détermination de la masse propre des organes pour l'estimation des doses absorbées.^{119,120} Il est important au plan technique de réaliser que l'étape de segmentation semi automatique mais surtout manuelle fut pour nous la plus lourde, prenant en moyenne 3 jours pour chaque patient, et que tout procédé d'automatisation permettant d'accélérer ce processus, allègerait considérablement la procédure.

A ce stade, aucune autre conclusion n'est possible sur la pertinence clinique de notre protocole dosimétrique avant l'obtention des données tridimensionnelles issues des acquisitions TEMP/TDM et ce pour un effectif d'environ 20 patients étudiés en totalité. Nous aurons alors une idée plus claire de la dose absorbée après chaque fraction et de l'hétérogénéité dans la distribution de cette dose en histogrammes dose-volume. Si les résultats obtenus s'avèrent toujours insuffisamment prédictifs de la relation dose-effet, une option serait de développer des stratégies de modélisation radiobiologique où l'on convertit ces histogrammes doses-volumes en « dose absorbée uniforme équivalente » (DUE) en utilisant les paramètres radiobiologiques du modèle de dose-réponse linéaire quadratique.¹³⁰ Ceci pourrait permettre une estimation plus juste de la réponse biologique. Par exemple, une tumeur ayant absorbée une dose de 100Gy dans 50% du volume et 0Gy dans les 50% restants aurait une dose uniforme équivalente (DUE) proche de zéro plus à même d'expliquer l'échec thérapeutique due à l'absence d'irradiation dans 50% de la tumeur. Une autre stratégie serait l'estimation de la dose biologiquement efficace (DBE).^{131,132} Si la DUE fait référence à une notion de distribution spatiale, la DEB fait référence à la notion de débit de dose à la tumeur au cours du temps. Ce paramètre peut être introduit dans des programmes de dosimétrie 3D.¹³³ Il faut pour cela connaître les paramètres radiobiologiques des tissus considérés, α , β , μ qui sont respectivement la radiosensibilité par unité de dose, la radiosensibilité par unité de dose au carré, et le taux de réparation du tissu.^{134,135} Tout ceci nous rapproche in fine de la biologie du lymphome, qui est probablement un paramètre tout aussi important dans la prédiction d'efficacité de la RIT.¹³⁶

Quels que soient les développements de la RIT, administration en forte dose unique,¹³⁷ en association à la chimiothérapie intensive avec autogreffe,^{138,139} en doses multiples après fractionnement ou en dose unique conventionnelle avec adjonction de radiosensibilisants,¹⁴⁰⁻¹⁴² les informations dosimétriques obtenues dans le cadre de l'étude FIZZ pourront être considérées pour optimiser le schéma thérapeutique. De façon générale, le destin de la dosimétrie en radiothérapie interne est étroitement lié au développement clinique de la RIT.

Plus une option thérapeutique est un peu difficile à initier en pratique quotidienne et moins elle a de chance d'être largement adoptée en un temps suffisamment bref pour assurer sa pérennité sur le marché et ce, quel que soit son potentiel. La radioimmunothérapie en est un exemple caractéristique. Souvent mal comprise dans son principe et ses modalités de fonctionnement, la RIT engendre une attente de résultats souvent disproportionnée ou une utilisation inadaptée. A cela s'ajoute la crainte des conséquences radiobiologiques à long terme. Contrairement aux traitements conventionnels ou à l'immunothérapie par rituximab, la RIT demande initialement un niveau de coopération plus élevé entre les différentes équipes médicales. Elle demande également plus d'investissement au niveau de l'industrie pharmaceutique pour une rentabilité commerciale souvent jugée insuffisante. Ces paramètres plus logistiques que scientifiques sont des freins considérables alors que les résultats maintenant disponibles illustrent très clairement le potentiel de cette approche. Si l'on ajoute à cela la complexité croissante du parcours administratif pour mettre en place un essai thérapeutique multicentrique international depuis 2004, même à petite échelle comme ce fut le cas pour l'étude FIZZ, et plus encore s'il existe des aspects de radioprotection, on conçoit que l'avenir de la RIT soit incertain. De fait, il est possible que le développement industriel futur de Zevalin soit reconsidéré au moment même où l'AMM vient d'être étendue alors qu'il faudrait l'intensifier pour continuer à offrir cette solution aux patients dans les meilleures conditions. Pour le clinicien, les enjeux du Zevalin sont très importants puisqu'il est l'unique radiopharmaceutique développé à une certaine échelle en Europe. Il serait regrettable qu'un succès commercial mitigé sans rapport avec la qualité du produit conduise à considérer la RIT dans son ensemble comme inadaptée au marché actuel et compromette toute recherche d'envergure en la matière.

BIBLIOGRAPHIE

1. American Cancer Society. Non Hodgkin's lymphoma. Available at: <http://www.cancer.org/statistics> 2004; Cancer Facts and Figures.
2. Ferlay J, Bray F, R S, DM. aP. EUCAN: Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1996, version 3.1. Vol. N°4. Lyon; 1999.
3. Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993;328:1023-1030.
4. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 1995;13:140-147.
5. Rohatiner AZ, Lister TA. The clinical course of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:1-10.
6. Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al. Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. N Engl J Med* 1993;329:1608-1614.
7. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
8. Horning SJ. Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1993;20:75-88.
9. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005;105:3817-3823.
10. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:2667-2674.
11. Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006;108:2540-2544.
12. Maloney DG, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:2188-2195.
13. McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998;16:2825-2833.

- 14.** Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-1423.
- 15.** Herold M, Pasold R, S S, al. e. Results of a prospective randomised open label phase III study comparing rituximab plus mitoxantrone, chlorambucil, prednisone chemotherapy (R-MCP) versus MCP alone in untreated advanced indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and mantle-cell lymphoma (MCL). (abs. 584). *Blood* 2004;104:169a.
- 16.** Buske C, Hoster E, Dreyling M, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) separates high-risk from intermediate- or low-risk patients with advanced-stage follicular lymphoma treated front-line with rituximab and the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) with respect to treatment outcome. *Blood* 2006;108:1504-1508.
- 17.** Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008.
- 18.** Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. High response rates and lasting remissions after low-dose involved field radiotherapy in indolent lymphomas. *J Clin Oncol* 2003;21:2474-2480.
- 19.** Haas RL, Poortmans P, de Jong D, et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. *Eur J Cancer* 2005;41:1724-1730.
- 20.** Tsui BM, Gullberg GT, Edgerton ER, et al. Correction of nonuniform attenuation in cardiac SPECT imaging. *J Nucl Med* 1989;30:497-507.
- 21.** Bardies M, A F-C. Radiopharmaceutiques: chimie des radiotraceurs et applications biologiques. Grenoble; 1998.
- 22.** DeNardo SJ, Kroger LA, DeNardo GL. A new era for radiolabeled antibodies in cancer? *Curr Opin Immunol* 1999;11:563-569.
- 23.** Press OW, Eary JF, Appelbaum FR, et al. Radiolabeled-antibody therapy of B-cell lymphoma with autologous bone marrow support. *N Engl J Med* 1993;329:1219-1224.
- 24.** 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;20:2453-2463.
- 25.** Vose JM, Wahl RL, Saleh M, et al. Multicenter phase II study of iodine-131 tositumomab for chemotherapy-relapsed/refractory low-grade and transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2000;18:1316-1323.

- 26.**Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, et al. Pivotal study of iodine I 131 tositumomab for chemotherapy-refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 2001;19:3918-3928.
- 27.**Berger MJ. Distribution of absorbed dose around point sources of electrons and beta particles in water and other media. *J Nucl Med* 1971;Suppl 5:5-23.
- 28.**Tennvall J, Fischer M, Bischof Delaloye A, et al. EANM procedure guideline for radioimmunotherapy for B-cell lymphoma with 90Y-radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:616-622.
- 29.**Knox SJ, Goris ML, Trisler K, et al. Yttrium-90-labeled anti-CD20 monoclonal antibody therapy of recurrent B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 1996;2:457-470.
- 30.**Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al. Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3793-3803.
- 31.**Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al. Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: a phase II multicenter trial. *Blood* 2002;99:4336-4342.
- 32.**Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3262-3269.
- 33.**Emmanouilides C, Witzig TE, Gordon LI, et al. Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47:629-636.
- 34.**Czuczman MS, Emmanouilides C, Witzig TE, et al. e. Multivariate analysis of prognostic factors correlated with response to 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. (abs 266a). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21.
- 35.**Blumenthal RD, Lew W, Juweid M, Alisauskas R, Ying Z, Goldenberg DM. Plasma FLT3-L levels predict bone marrow recovery from myelosuppressive therapy. *Cancer* 2000;88:333-343.
- 36.**Lillington DM, Micallef IN, Carpenter E, et al. Detection of chromosome abnormalities pre-high-dose treatment in patients developing therapy-related myelodysplasia and secondary acute myelogenous leukemia after treatment for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:2472-2481.
- 37.**Bennett JM, Kaminski MS, Leonard JP, et al. Assessment of treatment-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia in patients with non-Hodgkin lymphoma treated with tositumomab and iodine I131 tositumomab. *Blood* 2005;105:4576-4582.

- 38.**Kaminski M.S., Estes J, Tuck M, Ross W, al. E. (¹³¹I tositumomab) monotherapy as frontline treatment for follicular lymphoma: updated results after a median follow-up of 8 years.(abs 8033). *J Clin Oncol* 2007;25:449s.
- 39.**Czuczman MS, Emmanouilides C, Darif M, Witzig TE, al. e. Analysis of the incidence of treatment related myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia in registration and compassionate use trials of Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy (RIT).(abs. 485). *Blood* 2006;108:147a.
- 40.**Ansell SM, Ristow KM, Habermann TM, Wiseman GA, Witzig TE. Subsequent chemotherapy regimens are well tolerated after radioimmunotherapy with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:3885-3890.
- 41.**Ansell SM, Schilder RJ, Pieslor PC, et al. Antilymphoma treatments given subsequent to Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan are feasible in patients with progressive non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. *Clin Lymphoma* 2004;5:202-204.
- 42.**Wiseman GA, Witzig TE. Yttrium-90 (90Y) ibritumomab tiuxetan (Zevalin) induces long-term durable responses in patients with relapsed or refractory B-Cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20:185-188.
- 43.**Gordon LI, Molina A, Witzig T, et al. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 2004;103:4429-4431.
- 44.**Gordon LI, Witzig T, Molina A, et al. Yttrium 90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy produces high response rates and durable remissions in patients with previously treated B-cell lymphoma. *Clin Lymphoma* 2004;5:98-101.
- 45.**Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-449.
- 46.**Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, et al. Radioimmunotherapy with iodine (131)I tositumomab for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: updated results and long-term follow-up of the University of Michigan experience. *Blood* 2000;96:1259-1266.
- 47.**Schlom J, Molinolo A, Simpson JF, et al. Advantage of dose fractionation in monoclonal antibody-targeted radioimmunotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:763-771.
- 48.**Fowler JF. Radiobiological aspects of low dose rates in radioimmunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:1261-1269.
- 49.**Griffith MH, Yorke ED, Wessels BW, DeNardo GL, Neacy WP. Direct dose confirmation of quantitative autoradiography with micro-TLD measurements for radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 1988;29:1795-1809.

- 50.**Buchsbaum DJ, Khazaeli MB, Mayo MS, Roberson PL. Comparison of multiple bolus and continuous injections of ¹³¹I-labeled CC49 for therapy in a colon cancer xenograft model. *Clin Cancer Res* 1999;5:3153s-3159s.
- 51.**Roberson PL, Dudek S, Buchsbaum DJ. Dosimetric comparison of bolus and continuous injections of CC49 monoclonal antibody in a colon cancer xenograft model. *Cancer* 1997;80:2567-2575.
- 52.**DeNardo GL, Schlom J, Buchsbaum DJ, et al. Rationales, evidence, and design considerations for fractionated radioimmunotherapy. *Cancer* 2002;94:1332-1348.
- 53.**DeNardo GL, DeNardo SJ, Goldstein DS, et al. Maximum-tolerated dose, toxicity, and efficacy of (¹³¹I)-Lym-1 antibody for fractionated radioimmunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3246-3256.
- 54.**Illidge T, Bayne M, Zivanovic M, et al. Phase I/II study of fractionated radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: long-term follow-up of a phase 1/2 study. *Blood* 2004;104:131a.
- 55.**Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:1263-1270.
- 56.**Loevinger R, Budinger TF, EE. aW. MIRD primer for absorbed dose calculations. New York; 1988.
- 57.**Snyder WS, Ford MR, Warner GG, SB aW. S absorbed doses per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs. Vol. 11. New York: The Society of Nuclear Medicine; 1975.
- 58.**Christy M, K aE. Specific absorbed fractions of energy at various ages from internal photons sources. Rapport technique, ONRL Report TM-8381. Oak Ridge: Oak Ridge National Laboratory; 1987.
- 59.**Zubal IG, Harrell CR, Smith EO, Rattner Z, Gindi G, Hoffer PB. Computerized three-dimensional segmented human anatomy. *Med Phys* 1994;21:299-302.
- 60.**Stabin MG, Watson E, Cristy J, et al. Mathematical models and specific absorbed fractions of photon energy in the nonpregnant adult female and at the end of each trimester of pregnancy. Technical report, ORNL/TM-12907; 1995.
- 61.**Clairand I, Bouchet LG, Ricard M, Durigon M, Di Paola M, Aubert B. Improvement of internal dose calculations using mathematical models of different adult heights. *Phys Med Biol* 2000;45:2771-2785.
- 62.**Stabin MG. MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 1996;37:538-546.
- 63.**Stabin MG, Siegel JA. Physical models and dose factors for use in internal dose assessment. *Health Phys* 2003;85:294-310.

- 64.**Bolch WE, Bouchet LG, Robertson JS, et al. MIRD pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity distributions--radionuclide S values at the voxel level. Medical Internal Radiation Dose Committee. J Nucl Med 1999;40:11S-36S.
- 65.**Chiavassa S, Bardies M, Guiraud-Vitoux F, et al. OEDIPE: a personalized dosimetric tool associating voxel-based models with MCNPX. Cancer Biother Radiopharm 2005;20:325-332.
- 66.**Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, et al. MIRD pamphlet no. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. J Nucl Med 1999;40:37S-61S.
- 67.**Fleming JS. A technique for the absolute measurement of activity using a gamma camera and computer. Phys Med Biol 1979;24:176-180.
- 68.**van Rensburg AJ, Lotter MG, Heyns AD, Minnaar PC. An evaluation of four methods of ¹¹¹In planar image quantification. Med Phys 1988;15:853-861.
- 69.**Leichner PK, Koral KF, Jaszczak RJ, Green AJ, Chen GT, Roeske JC. An overview of imaging techniques and physical aspects of treatment planning in radioimmunotherapy. Med Phys 1993;20:569-577.
- 70.**Bardies M, Bardet S, Faivre-Chauvet A, et al. Bispecific antibody and iodine-131-labeled bivalent hapten dosimetry in patients with medullary thyroid or small-cell lung cancer. J Nucl Med 1996;37:1853-1859.
- 71.**Freudenberg LS, Antoch G, Jentzen W, et al. Value of (¹²⁴I)-PET/CT in staging of patients with differentiated thyroid cancer. Eur Radiol 2004;14:2092-2098.
- 72.**Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, et al. Patient-specific dosimetry for ¹³¹I thyroid cancer therapy using ¹²⁴I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. J Nucl Med 2004;45:1366-1372.
- 73.**Pentlow KS, Finn RD, Larson SM, Erdi YE, Beattie BJ, Humm JL. Quantitative Imaging of Yttrium-86 with PET. The Occurrence and Correction of Anomalous Apparent Activity in High Density Regions. Clin Positron Imaging 2000;3:85-90.
- 74.**Lovqvist A, Humm JL, Sheikh A, et al. PET imaging of (⁸⁶Y)-labeled anti-Lewis Y monoclonal antibodies in a nude mouse model: comparison between (⁸⁶Y) and (¹¹¹In) radiolabels. J Nucl Med 2001;42:1281-1287.
- 75.**Buchholz HG, Herzog H, Forster GJ, et al. PET imaging with yttrium-86: comparison of phantom measurements acquired with different PET scanners before and after applying background subtraction. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30:716-720.
- 76.**Thomas SR, Maxon HR, Kereiakes JG. In vivo quantitation of lesion radioactivity using external counting methods. Med Phys 1976;03:253-255.

- 77.**Fleming JS. A technique for using CT images in attenuation correction and quantification in SPECT. *Nucl Med Commun* 1989;10:83-97.
- 78.**Liu A, Williams LE, Raubitschek AA. A CT assisted method for absolute quantitation of internal radioactivity. *Med Phys* 1996;23:1919-1928.
- 79.**Sjogreen K, Ljungberg M, Strand SE. An activity quantification method based on registration of CT and whole-body scintillation camera images, with application to ¹³¹I. *J Nucl Med* 2002;43:972-982.
- 80.**Buvat I, Benali H, Todd-Pokropek A, Di Paola R. Scatter correction in scintigraphy: the state of the art. *Eur J Nucl Med* 1994;21:675-694.
- 81.**Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A, Hashimoto S. A practical method for position-dependent Compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE Trans Med Imaging* 1991;10:408-412.
- 82.**Ichihara T, Ogawa K, Motomura N, Kubo A, Hashimoto S. Compton scatter compensation using the triple-energy window method for single- and dual-isotope SPECT. *J Nucl Med* 1993;34:2216-2221.
- 83.**Sgouros G, Stabin M, Erdi Y, et al. Red marrow dosimetry for radiolabeled antibodies that bind to marrow, bone, or blood components. *Med Phys* 2000;27:2150-2164.
- 84.**Sgouros G, Jureidini IM, Scott AM, Graham MC, Larson SM, Scheinberg DA. Bone marrow dosimetry: regional variability of marrow-localizing antibody. *J Nucl Med* 1996;37:695-698.
- 85.**Martens AC, Schultz FW, Hagenbeek A. Nonhomogeneous distribution of leukemia in the bone marrow during minimal residual disease. *Blood* 1987;70:1073-1078.
- 86.**Behr TM, Griesinger F, Riggert J, et al. High-dose myeloablative radioimmunotherapy of mantle cell non-Hodgkin lymphoma with the iodine-131-labeled chimeric anti-CD20 antibody C2B8 and autologous stem cell support. Results of a pilot study. *Cancer* 2002;94:1363-1372.
- 87.**Wiseman GA, Leigh B, Erwin WD, et al. Radiation dosimetry results for Zevalin radioimmunotherapy of rituximab-refractory non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2002;94:1349-1357.
- 88.**Wiseman GA, Kornmehl E, Leigh B, et al. Radiation dosimetry results and safety correlations from ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: combined data from 4 clinical trials. *J Nucl Med* 2003;44:465-474.
- 89.**Chiavassa S, Aubineau-Laniece I, Bitar A, et al. Validation of a personalized dosimetric evaluation tool (Oedipe) for targeted radiotherapy based on the Monte Carlo MCNPX code. *Phys Med Biol* 2006;51:601-616.
- 90.**JA Siegel, al. e. Bone marrow dosimetry and toxicity for radioimmunotherapy. *Radiopharm* 1990;3:213-233.

- 91.**Sgouros G. Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy: theoretical considerations. *J Nucl Med* 1993;34:689-694.
- 92.**Kaminski MS, Fig LM, Zasadny KR, et al. Imaging, dosimetry, and radioimmunotherapy with iodine 131-labeled anti-CD37 antibody in B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1992;10:1696-1711.
- 93.**DeNardo GL, DeNardo SJ, Macey DJ, Shen S, Kroger LA. Overview of radiation myelotoxicity secondary to radioimmunotherapy using 131I-Lym-1 as a model. *Cancer* 1994;73:1038-1048.
- 94.**Kaminski MS, Zasadny KR, Francis IR, et al. Iodine-131-anti-B1 radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 1996;14:1974-1981.
- 95.**Shen S, Meredith RF, Duan J, et al. Improved prediction of myelotoxicity using a patient-specific imaging dose estimate for non-marrow-targeting (90)Y-antibody therapy. *J Nucl Med* 2002;43:1245-1253.
- 96.**Eckerman K. Aspects of dosimetry of radionuclides within the skeleton with particular emphasis on the active marrow (ed A.T. Schlafke-Stelson and E.E.Watson Oak Ridge Associated Universities). Oak Ridge; 1986.
- 97.**Stabin MG, KF. E. Dose conversion factors for marrow and bone by skeletal region. *J Nucl Med* 1994;35:112p.
- 98.**International Commission on Radiological Protection. Limits for intakes of radionuclides by workers. Vol. publication 30. New York: ICRP Pergamon; 1979.
- 99.**Siegel JA, Lee RE, Pawlyk DA, Horowitz JA, Sharkey RM, Goldenberg DM. Sacral scintigraphy for bone marrow dosimetry in radioimmunotherapy. *Int J Rad Appl Instrum B* 1989;16:553-559.
- 100.**Siegel JA, Pawlyk DA, Lee RE, et al. Tumor, red marrow, and organ dosimetry for 131I-labeled anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibody. *Cancer Res* 1990;50:1039s-1042s.
- 101.**Juweid M, Sharkey RM, Siegel JA, Behr T, Goldenberg DM. Estimates of red marrow dose by sacral scintigraphy in radioimmunotherapy patients having non-Hodgkin's lymphoma and diffuse bone marrow uptake. *Cancer Res* 1995;55:5827s-5831s.
- 102.**Macey DJ, DeNardo SJ, DeNardo GL, DeNardo DA, Shen S. Estimation of radiation absorbed doses to the red marrow in radioimmunotherapy. *Clin Nucl Med* 1995;20:117-125.
- 103.**Ballon D, Jakubowski AA, Graham MC, Schneider E, Koutcher JA. Spatial mapping of the percentage cellularity in human bone marrow using magnetic resonance imaging. *Med Phys* 1996;23:243-250.
- 104.**Walrand S. Workshop on quantitative imaging and dosimetry in nuclear medicine. Berder; 2008.

- 105.** Wiseman GA, White CA, Stabin M, et al. Phase I/II 90Y-Zevalin (yttrium-90 ibritumomab tiuxetan, IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy dosimetry results in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Nucl Med* 2000;27:766-777.
- 106.** Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-3849.
- 107.** Harris NL. Principles of the revised European-American Lymphoma Classification (from the International Lymphoma Study Group). *Ann Oncol* 1997;8 Suppl 2:11-16.
- 108.** Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:1244.
- 109.** Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, Berlfein J, Grillo-Lopez AJ. Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:4711-4716.
- 110.** Salles GA, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: analysis of the GELA-GOELAMS FL 2000 study with a 5-year follow-up. (abs 792). *Blood* 2007;110:243a-244a.
- 111.** Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L, et al. Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine I 131 tositumomab for untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:5696-5704.
- 112.** Link B, Kaminski MS, Coleman M, et al. Phase II study of CVP followed by tositumomab and iodine I-131 tositumomab (Bexxar therapeutic regimen) in patients with untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL). (abs. 6520). *J Clin Oncol* 2004;22:562s.
- 113.** Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al. Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 2006;24:4143-4149.
- 114.** Jankowitz RC, Foon KA, DeMonaco NA, et al. Phase II study of short course CHOP-rituximab (R) followed by ibritumomab tiuxetan (IT) as first-line treatment for follicular lymphoma (FL). (Abs. 8005). *J Clin Oncol* 2007;25:442s.
- 115.** Shipley DL, Greco FA, Siegel DR, et al. Rituximab with short duration chemotherapy followed by 90Y-Ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular lymphoma: update of a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. (abs. 6577). *J Clin Oncol* 2005;25:579s.
- 116.** Morschhauser F, Radford J, van HOOFF A, Kuss I, et al. Assessing the predictive value of plasma FLT3-L levels for hematologic toxicity after Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan (90Y-

Zevalin) given as consolidation in patients with advanced B-cell follicular NHL responding to first line therapy. (abs.4795). *Blood* 2005;106:279b.

117.Bischof-Delaloye A, Antonescu C, Hagenbeek A. Dosimetric analysis of 90y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) givenas consolidation of first remission in patients with advanced-stage follicular lymphoma in the International phase 3 first-line indolent trial (FIT). (abs.3415). *Blood* 2007;110:1000A.

118.Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156-5164.

119.Assie K, Dieudonne A, Gardin I, Buvat I, Tilly H, Vera P. Comparison between 2D and 3D dosimetry protocols in 90Y-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy of patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2008;23:53-64.

120.Cremonesi M, Ferrari M, Grana CM, et al. High-dose radioimmunotherapy with 90Y-ibritumomab tiuxetan: comparative dosimetric study for tailored treatment. *J Nucl Med* 2007;48:1871-1879.

121.Goff L, Summers K, Iqbal S, al. e. Radioimmunotherapy with 90Y-Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) as consolidation of first remission in patients with advanced stage follicular lymphoma: a real -time MBR RQ-PCR analysis.(abs.3412). *Blood* 2007;110:999A.

122.Dreyling M, Trumper L, von Schilling C, et al. Results of a national consensus workshop: therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma--role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* 2007;86:81-87.

123.Zinzani PL, d'Amore F, Bombardieri E, et al. Consensus conference: implementing treatment recommendations on yttrium-90 immunotherapy in clinical practice - report of a European workshop. *Eur J Cancer* 2008;44:366-373.

124.Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, al. e. maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. (abs. 349). *Blood* 2005;106:106A.

125.Kraeber-Bodere F, Morschhauser F, Huglo D, Petillon MO, al. e. Fractionated radioimmunotherapy in NHL with DOTA-conjugated, humanized anti-CD22 IgG, epratuzumab: results at high cumulative doses of 90Y. (abs.8502). *J Clin Oncol* 2008;26:454s.

126.Stabin MG, Sparks RB, Crowe E. OLINDA/EXM: the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2005;46:1023-1027.

127.KF. E. Aspects of dosimetry of radionucleides within the skeleton with particular emphasis on the active marrow. Oak Ridge; 1986.

- 128.** Chiesa C, Botta F, Di Betta E, et al. Dosimetry in myeloablative (90)Y-labeled ibritumomab tiuxetan therapy: possibility of increasing administered activity on the base of biological effective dose evaluation. Preliminary results. *Cancer Biother Radiopharm* 2007;22:113-120.
- 129.** Press OW. Evidence mounts for the efficacy of radioimmunotherapy for B-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2008;26:5147-5150.
- 130.** Howell RW, Goddu SM, Rao DV. Application of the linear-quadratic model to radioimmunotherapy: further support for the advantage of longer-lived radionuclides. *J Nucl Med* 1994;35:1861-1869.
- 131.** Barendsen GW. Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1981-1997.
- 132.** Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol* 1989;62:679-694.
- 133.** Sgouros G, Frey E, Wahl R, He B, Prideaux A, Hobbs R. Three-dimensional imaging-based radiobiological dosimetry. *Semin Nucl Med* 2008;38:321-334.
- 134.** Dale R, Carabe-Fernandez A. The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2005;20:47-51.
- 135.** Zaider M, Hanin L. Biologically-equivalent dose and long-term survival time in radiation treatments. *Phys Med Biol* 2007;52:6355-6362.
- 136.** Knoops L, Haas RL, Kemp S de, et al. e. Low dose radiation induces a highly effective p53 response and rapid regression in follicular lymphoma. (abs. 354). *Blood* 2005;106:107a.
- 137.** Devizzi L, Guidetti A, Tarella C, et al. High-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan with tandem stem-cell reinfusion: an outpatient preparative regimen for autologous hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26:5175-5182.
- 138.** Nademanee A, Forman S, Molina A, et al. A phase 1/2 trial of high-dose yttrium-90-ibritumomab tiuxetan in combination with high-dose etoposide and cyclophosphamide followed by autologous stem cell transplantation in patients with poor-risk or relapsed non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2005;106:2896-2902.
- 139.** Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y, et al. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Exp Hematol* 2007;35:534-540.
- 140.** Magda D, Lecane P, Miller RA, et al. Motexafin gadolinium disrupts zinc metabolism in human cancer cell lines. *Cancer Res* 2005;65:3837-3845.
- 141.** Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. *J Clin Oncol* 2007;25:1260-1266.

142. Evens AM, Lecane P, Magda D, et al. Motexafin gadolinium generates reactive oxygen species and induces apoptosis in sensitive and highly resistant multiple myeloma cells. *Blood* 2005;105:1265-1273.

ANNEXE

PUBLICATION DE L'ESSAI FIT

Phase III Trial of Consolidation Therapy With Yttrium-90–Ibritumomab Tiuxetan Compared With No Additional Therapy After First Remission in Advanced Follicular Lymphoma

Franck Morschhauser, John Radford, Achiel Van Hoof, Umberto Vitolo, Pierre Soubeyran, Herve Tilly, Peter C. Huijgens, Arne Kolstad, Francesco d'Amore, Marcos Gonzalez Diaz, Mario Petrini, Catherine Sebban, Pier Luigi Zinzani, Marinus H.J. van Oers, Wim van Putten, Angelika Bischof-Delaloye, Ama Rohatiner, Gilles Salles, Jens Kuhlmann, and Anton Hagenbeek

From the Centre Hospitalier Universitaire, Lille; Institut Bergonié, Bordeaux; Centre Henri Becquerel, Rouen; Centre Léon Bérard, Lyon; Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre Bénite, France; Christie Hospital and University of Manchester, Manchester; St Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; General Hospital St-Jan, Brugge, Belgium; Azienda Universitaria Ospedaliera S. Giovanni Battista, Torino; Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa; Institute of Hematology "Seràgnoli," University of Bologna, Bologna, Italy; VU University Medical Center; Academic Medical Center, Amsterdam; Erasmus University Medical Center/ Dutch Hemato-Oncology Group (HOVON), Rotterdam; University Medical Center/ HOVON, Utrecht, the Netherlands; The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway; Århus University Hospital, Århus, Denmark; Hospital Clínico Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; and Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany.

Submitted March 17, 2008; accepted July 16, 2008; published online ahead of print at www.jco.org on October 13, 2008.

Supported by Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany.

Presented in part at the 49th Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 8-11, 2007, Atlanta, GA.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Anton Hagenbeek, MD, PhD, Department of Hematology, University Medical Center Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, the Netherlands; e-mail: a.hagenbeek@umcutrecht.nl.

© 2008 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/08/2632-1/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2008.17.2015

ABSTRACT

Purpose

We conducted an international, randomized, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of consolidation with yttrium-90 (⁹⁰Y)–ibritumomab tiuxetan in patients with advanced-stage follicular lymphoma in first remission.

Patients and Methods

Patients with CD20⁺ stage III or IV follicular lymphoma, who achieved a complete response (CR)/unconfirmed CR (CRu) or partial response (PR) after first-line induction treatment, were randomly assigned to receive ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (rituximab 250 mg/m² on day -7 and day 0 followed on day 0 by ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 14.8 MBq/kg; maximum of 1,184 MBq) or no further treatment (control). The primary end point was progression-free survival (PFS), which was calculated from the time of random assignment.

Results

A total of 414 patients (consolidation, n = 208; control, n = 206) were enrolled at 77 centers. ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation significantly prolonged median PFS (after a median observation time of 3.5 years) in all patients (36.5 v 13.3 months in control arm; hazard ratio [HR] = 0.465; *P* < .0001) and regardless of whether patients achieved PR (29.3 v 6.2 months in control arm; HR = 0.304; *P* < .0001) or CR/CRu (53.9 v 29.5 months in control arm; HR = 0.613; *P* = .0154) after induction treatment. Median PFS with consolidation was prolonged in all Follicular Lymphoma International Prognostic Index risk subgroups. After ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation, 77% of patients in PR after induction converted to CR/CRu, resulting in a final CR rate of 87%. The most common toxicity with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan was hematologic, and grade 3 or 4 infections occurred in 8% of patients.

Conclusion

Consolidation of first remission with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in advanced-stage follicular lymphoma is highly effective with no unexpected toxicities, prolonging PFS by 2 years and resulting in high PR-to-CR conversion rates regardless of type of first-line induction treatment.

J Clin Oncol 26. © 2008 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Follicular lymphoma is the most common form of indolent non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in Western countries, and its disease course is typically characterized by multiple relapses and progressively shorter response durations with subsequent therapies. Conventional chemotherapy is not curative, with a median survival time of 8 to 10 years in advanced-stage follicular lymphoma.^{1,2} To improve outcomes, different therapeutic approaches

have been tested as part of first-line therapy in randomized phase III trials, including immunotherapy with interferon³ and/or rituximab⁴⁻⁸ and consolidation with myeloablative therapy followed by autologous stem-cell transplantation (ASCT).⁹⁻¹¹ These approaches induce variable complete response (CR)/unconfirmed CR (CRu) rates ranging from 20% to 75%, but additional treatment strategies are needed to further improve CR rates, thereby potentially improving response duration and outcome.

Follicular lymphoma is a radiosensitive malignancy, and earlier stages of the disease are treated with radiotherapy with curative intent. A more targeted strategy using radiotherapy involves the use of radiolabeled monoclonal antibodies such as iodine-131 (^{131}I)-labeled or yttrium-90 (^{90}Y)-labeled anti-CD20 antibodies. Radioimmunotherapy is the most effective single-agent treatment for follicular lymphoma.¹² ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (Zevalin; Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Germany) is an immunoconjugate comprising the murine immunoglobulin $\text{G}_1\kappa$, anti-CD20 monoclonal antibody ibritumomab covalently bound to the chelator tiuxetan, which provides stable linkage to the radioisotope ^{90}Y . Because ^{90}Y is a pure β emitter with 90% of its energy absorbed within a radius of 5.3 mm (corresponding to approximately 100- to 200-cell diameters),¹³ ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan can be administered safely in the outpatient setting. In previous studies in patients with relapsed and/or refractory low-grade NHL, a single dose of ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan induced overall response rates of 73% to 83% and CR/CRu in 15% to 51% of patients.¹⁴⁻¹⁷ This agent is particularly effective when used earlier in the disease course¹⁸ and in less bulky (< 5 cm in diameter) disease.¹⁹ In addition, a recent meta-analysis demonstrated that the response rates, response duration, and safety profile of ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan in elderly patients (≥ 70 years) were similar to those of younger patients.²⁰ Therefore, consolidation with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan after first-line induction therapy may allow more patients with disseminated disease at diagnosis to benefit from radioimmunotherapy and may present an attractive treatment option, particularly in older patients (age ≥ 60 years) who represent roughly 50% of patients with newly diagnosed indolent NHL.^{21,22} We

conducted this international, randomized, open-label, controlled, phase III First-Line Indolent Trial (FIT) to evaluate the safety and efficacy of consolidation therapy with a single dose of ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan in patients who achieved a partial response (PR) or better with first-line induction treatment.

PATIENTS AND METHODS

Patients

Eligible patients were age ≥ 18 years, had $\text{CD}20^+$ histologically confirmed grade 1 or 2 follicular lymphoma (Revised European-American Lymphoma/WHO classification^{23,24}), stage III or IV disease at diagnosis, and WHO performance status of 0 to 2. Patients were required to have achieved a CR/CRu or PR (International Workshop Criteria²⁵) after first-line therapy, with the last dose of therapy administered 6 to 12 weeks before start of study treatment; less than 25% bone marrow involvement by lymphoma on biopsy; an absolute neutrophil count $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$; hemoglobin levels ≥ 9 g/dL; and a platelet count $\geq 150 \times 10^9/\text{L}$. Patients were excluded if they had received prior radiation therapy or myeloablative therapy, had symptomatic CNS lymphoma or known HIV positivity, total bilirubin more than $1.5 \times$ the upper limit of normal, or ALT levels more than $2.5 \times$ the upper limit of normal. All patients gave informed consent, and the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the institutional review boards at all study sites. The study has been registered at ClinicalTrials.gov under NCT00185393.

Study Design and Treatment

Patients in remission after first-line therapy were randomly assigned to receive no treatment (control) or consolidation with ^{90}Y -ibritumomab

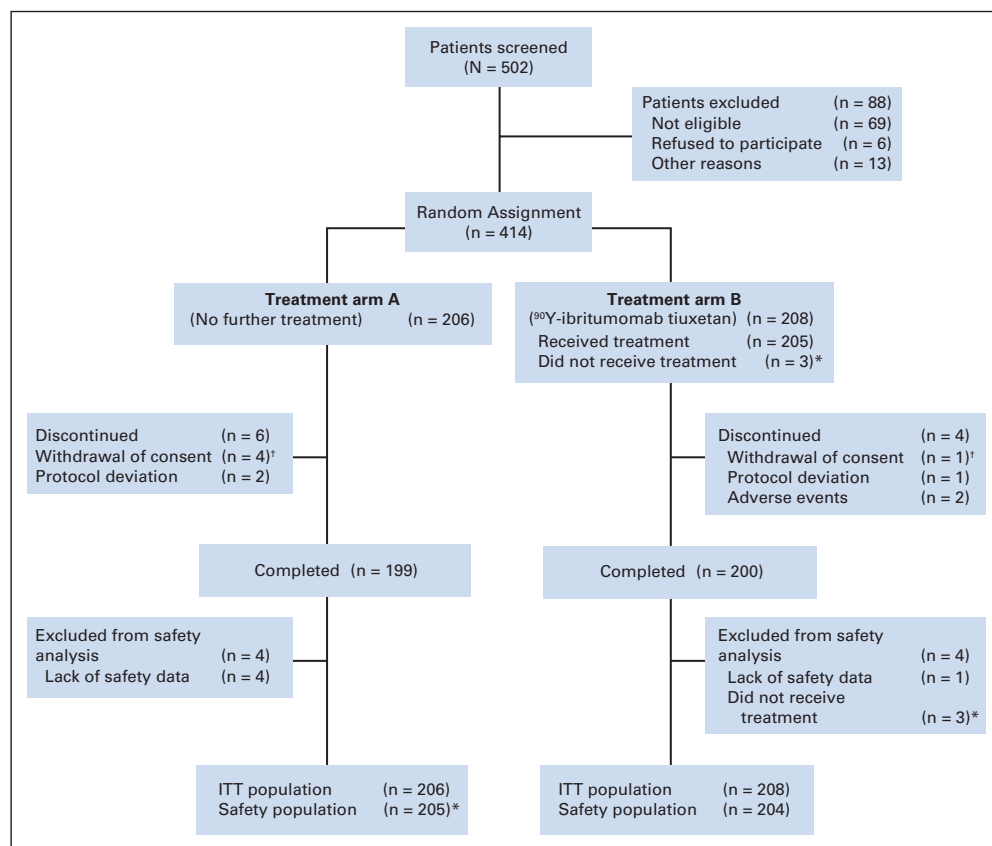


Fig 1. Patient enrollment and disposition (CONSORT diagram). (*) Three patients who did not receive yttrium-90 (^{90}Y)-ibritumomab tiuxetan were allocated to the control arm for safety analysis. (†) No postbaseline data were available for the five patients who withdrew consent. ITT = intent to treat.

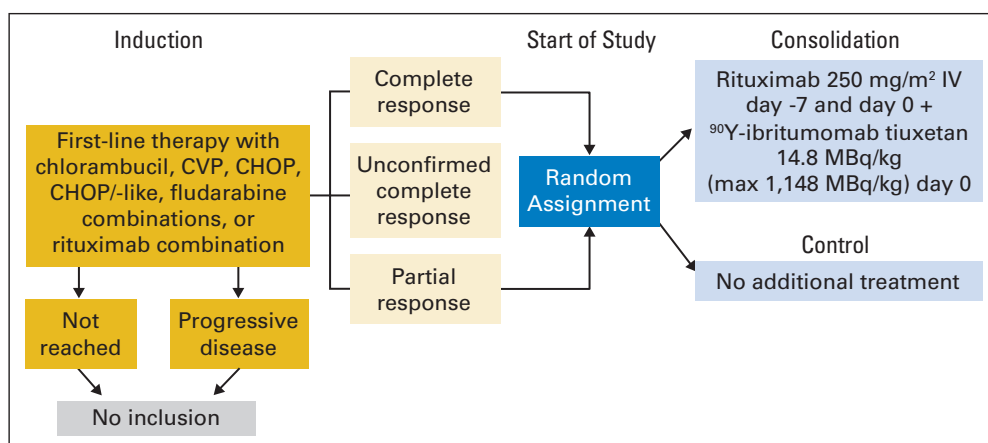


Fig 2. Study schema. CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; CVP, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; CR, complete response; CRu, unconfirmed complete response; NR, no response; PD, progressive disease; PR, partial response; ⁹⁰Y, yttrium-90.

tiuxetan (Fig 1). After induction therapy, patients randomly assigned to the consolidation arm received two infusions of rituximab 250 mg/m² 1 week apart, with the first infusion administered alone and the second infusion followed immediately by ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 14.8 MBq/kg (not to exceed a total dose of 1,184 MBq) administered as a slow intravenous push over 10 minutes. In a portion of patients who underwent dosimetry evaluations, the first infusion of rituximab was followed immediately by indium-111-ibritumomab tiuxetan 185 MBq for imaging studies.

The primary end point of the study was overall progression-free survival (PFS) and PFS stratified by response to first-line induction therapy (ie, PR or CR/CRu). The secondary end point was PFS based on type of first-line induction regimen. PFS was also analyzed according to Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) scores,²⁶ which were retrospectively determined. Additional secondary study end points included improvement in CR rate, conversion rate to *bcl-2* polymerase chain reaction (PCR)-negative status in the blood, overall survival (OS), and safety.

Assessments

PFS was calculated from the date of random assignment to the date of documented relapse, disease progression, or death from any cause. OS was calculated from the date of random assignment to the date of death from any cause. Tumor assessments were performed on all target lesions identified at baseline by computed tomography scans (neck, thorax, abdomen, and pelvis) at week 14, month 6, and every 6 months thereafter. Tumor response was based on International Workshop Criteria²⁵ evaluated by an independent central data review board. Real-time quantitative PCR (RQ-PCR) evaluation of peripheral-blood samples for the *bcl-2*t(14;18) translocation was performed at baseline, week 14, months 6 and 12, and yearly thereafter. Safety was assessed by adverse events (AEs), with toxicity grading based on the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (version 2), clinical laboratory evaluations, and physical examinations.

Statistical Analysis

At the inception of the study, the planned sample size was 350 patients to detect a prolongation of PFS by 50% with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (increase in expected 4-year PFS rate from 30% with first-line chemotherapy to 45%) and to obtain 80% power with a two-sided significance level of $\alpha = .05$. The sample size was re-evaluated when the protocol was amended to allow for inclusion of patients treated with rituximab-containing first-line regimens, which was expected to extend the time to progression. To maintain the required statistical power, the sample size was adjusted to 364 patients.

Efficacy evaluations were based on the intent-to-treat population (ie, all patients who were randomly assigned), and safety evaluations were based on the safety population (ie, all patients who were randomly assigned and had postbaseline data). PFS and OS were analyzed by the Kaplan-Meier method, and a comparison of curves was performed using a two-

sided stratified log-rank test (significance level of $\alpha = .05$). Patients without postbaseline data because of withdrawal of consent were censored for PFS and OS at time 0. Differences between treatment arms for change of response status (PR to CR) were assessed using two-sided Fisher's exact test. Patients with PR who had no postbaseline data were counted as having no change in response status. Evaluations for change in *bcl-2* RQ-PCR status (positive to negative) and safety were performed using descriptive statistics.

RESULTS

Patient Characteristics

From August 2001 to January 2005, 414 patients were enrolled from 77 study centers in 12 European countries and Canada. Of these patients, 208 were randomly assigned to receive ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation, and 206 were assigned to the control arm (Fig 2). Baseline patient and disease characteristics were well balanced between treatment arms (Table 1).

Efficacy

After a median observation period of 3.5 years, median PFS time was 36.5 months in the ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation arm and 13.3 months in the control arm (hazard ratio [HR] = 0.465; $P < .0001$; Fig 3A). For the subgroup of patients in PR after first-line induction treatment, median PFS time was 29.3 months in the consolidation arm and 6.2 months in the control arm (HR = 0.304; $P < .0001$; Fig 3B). Similarly, for the subgroup of patients in CR/CRu after induction, the median PFS time was 53.9 months in the consolidation arm and 29.5 months in the control arm (HR = 0.613; $P = .0154$; Fig 3C). Data on median PFS based on first-line therapy and on retrospective assignment of FLIPI scores are listed in Table 2. At current follow-up, there is no difference in OS between study arms (Appendix Fig A1, online only).

In the ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation arm, 78 (77%) of 101 patients with a PR after induction therapy converted to a CR/CRu after consolidation, whereas in the control arm, 17 (17.5%) of 97 patients with a PR after induction therapy converted to CR/CRu after random assignment ($P < .001$). The proportion of patients converting from PR to CR/CRu was significantly higher in the ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation arm than in the control arm

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	Control Arm (n = 205)		⁹⁰ Y-ibritumomab Tiuxetan Arm (n = 204)		P
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	
Male	103	50.2	97	47.5	.59
Age, years					.14
Median	53		55		
Range	27-74		29-78		
Body weight, kg					.16
Median	75		74		
Range	44-124		43-124		
Ann Arbor stage classification					.15
I	0	0	1	0.5	
II	6	2.9	1	0.5	
III	63	30.7	72	35.3	
IV	136	66.3	130	63.7	
"B" symptoms					.59
No	162	79.0	156	76.5	
Yes	42	20.5	46	22.5	
Response after first-line treatment*					.76
CR/CRu	109	53	107	51	
PR	97	47	101	49	
First-line induction regimen					.98
Chlorambucil	19	9.3	20	9.8	
CVP/COP	54	26.3	52	25.5	
CHOP	58	28.3	64	31.4	
CHOP-like	31	15.1	30	14.7	
Fludarabine combination	11	5.4	11	5.4	
Rituximab combination	32	15.6	27	13.2	
<i>bcl-2</i> RQ-PCR positive at time of random assignment†	59	39	68	46	.04
FLIPI risk score‡					.62
Low (0-1 factor)	62	42.5	56	37.3	
Intermediate (2 factors)	54	37.0	58	38.7	
High (3-5 factors)	30	20.5	36	24.0	

Abbreviations: ⁹⁰Y, yttrium-90; CR, complete response; CRu, unconfirmed complete response; PR, partial response; CVP/COP, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; RQ-PCR, real-time quantitative polymerase chain reaction; FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index.

*Percentage based on intent-to-treat population (control, n = 206; ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, n = 208).

†Percentage based on 186 patients for whom clinical data, a peripheral-blood sample at the time of random assignment, and at least one follow-up sample were available.

‡FLIPI data could be collected retrospectively in 71% of the intent-to-treat population (control, n = 146; ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan, n = 150).

in nearly all subgroups categorized by type of first-line induction treatment (Table 3). The final CR/CRu rate was 87.4% after consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan compared with 53.3% in the control arm. For assessment of peripheral-blood *bcl-2* RQ-PCR status, only patients who had clinical data, a peripheral-blood sample at the time of random assignment, and at least one follow-up blood sample were included in the analysis. Among 186 patients assessable for *bcl-2* RQ-PCR status, 127 were RQ-PCR positive at the time of random assignment. In the ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation arm, 61 (90%) of 68 patients who were RQ-PCR positive after induction converted to RQ-PCR–negative status after consolidation treatment. In the control arm, 21 (36%) of 59 patients converted from RQ-PCR–positive status to RQ-PCR–negative status at follow-up evaluation.

Safety

The most common grade 3 or 4 AEs in the ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation arm were hematologic toxicities (Table 4). Among the patients with grade 3 or 4 neutropenia, median time to neutrophil nadir from start of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan therapy was 44.5 days (range, 14 to 775 days) and 46 days (range, 11 to 70 days),

respectively, and the median time to neutrophil recovery was 20 days (range, 4 to 388 days) and 28 days (range, 6 to 385 days), respectively. Among the patients with grade 3 or 4 thrombocytopenia, median time to platelet nadir was 35 days (range, 14 to 64 days) and 39.5 days (range, 36 to 55 days), respectively, and the median time to recovery was 20 days (range, 4 to 654 days) and 35 days (range, 24 to 847 days), respectively. In the consolidation arm, a total of 36 patients (17.6%) received growth factor support for neutropenia, and 42 patients (20.6%) received platelet transfusions. Grade 3 or 4 anemia was reported in only seven patients, four of whom required RBC transfusions. The most frequent nonhematologic AEs affecting more than 10% of patients in the ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation arm were primarily grade 1 or 2 and included fatigue (32.8%), nasopharyngitis (19.1%), nausea (18.1%), asthenia (14.2%), arthralgia (11.8%), cough (11.3%), headache (11.3%), diarrhea (10.8%), and pyrexia (10.3%). Grade 3 or 4 nonhematologic AEs affecting more than five patients in the ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation arm were infections (7.9%; grade 4 in 1%), pyrexia (3%; grade 4 in 0.5%), and hypertension (2.9%; no grade 4). Grade 4 toxicities were uncommon and occurred in 5.4% of patients in the consolidation arm and

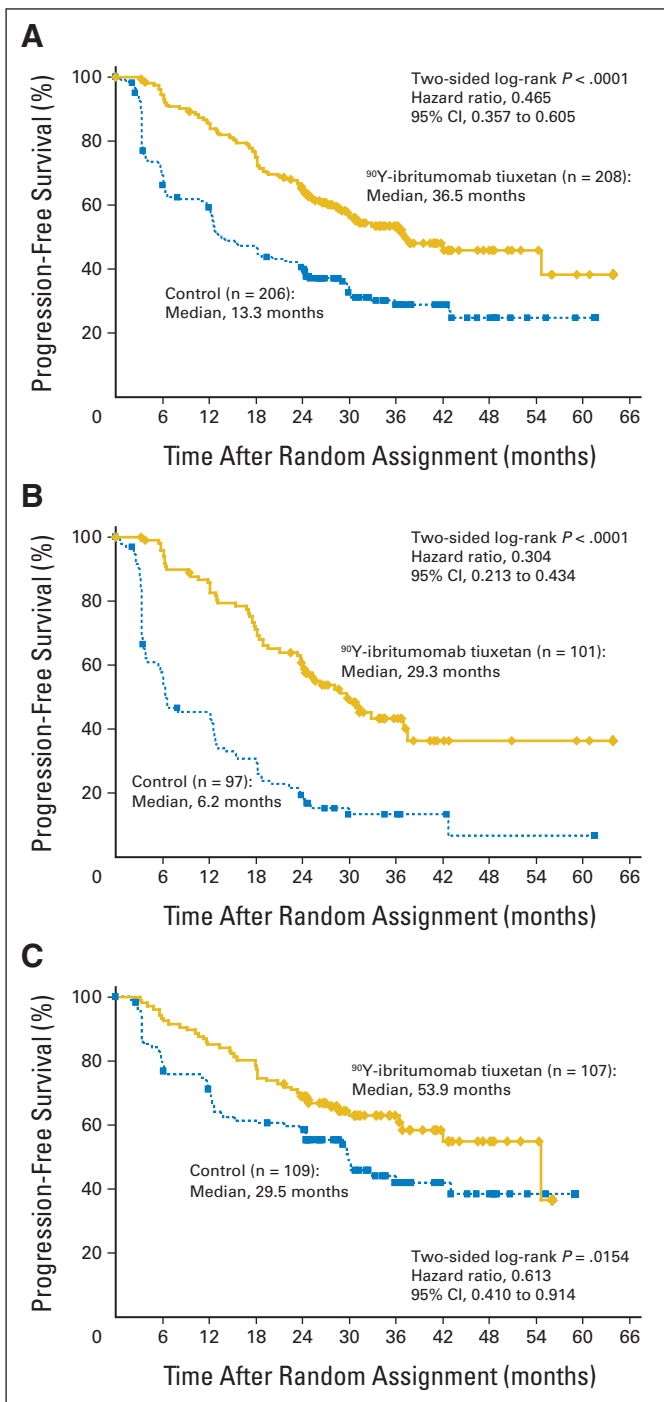


Fig 3. Kaplan-Meier plots for progression-free survival (PFS) in all patients and PFS stratified by response to first-line induction treatment. (A) PFS plot for all randomly assigned patients. (B) PFS plot for patients achieving a partial response to first-line induction treatment. (C) PFS plot for patients achieving a complete response/unconfirmed complete response to first-line induction treatment. ^{90}Y , yttrium-90.

5.9% of patients in the control arm (Table 4). In the ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan consolidation arm, 7.4% of patients required hospitalization because of infections. Among 69 patients who underwent dosimetry evaluations, radiation exposure was within the protocol-defined upper limit to normal organs (20 Gy) and red marrow (3 Gy).

After a median observation period of 3.5 years, 11 patients have died; six patients in the consolidation arm died as a result of neutropenic sepsis after subsequent chemotherapy (n = 1), pancreatic carcinoma (n = 1), acute myeloblastic leukemia (AML) approximately 2 years after the start of study treatment (n = 1), and progressive disease (n = 3). The patient who developed AML had received eight cycles of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) as first-line induction therapy. In the control arm, five patients died as a result of sepsis (n = 1) and progressive disease (n = 4).

DISCUSSION

Consolidation therapy aims to rapidly improve the quality of response achieved with initial remission induction treatment, thereby extending the duration of disease control. In our study of patients responding to first-line therapy, consolidation with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan resulted in significant prolongation of median PFS, by approximately 2 years, compared with no further treatment. The 2-year PFS advantage achieved with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan consolidation was observed in patients with a PR and also those with a CR/CRu to initial induction therapy. This PFS advantage after ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan consolidation in patients with a CR/CRu is in keeping with the finding that 90% of patients who were *bcl-2* PCR positive in the blood after induction converted to PCR negativity and suggests that ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan may have a role in eliminating minimal residual disease. Moreover, consolidation with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan prolonged PFS across FLIPI subgroups. In patients with high-risk FLIPI, the median PFS with consolidation was numerically superior compared with the control arm (23.8 v 6.5 months, respectively), but this difference was not statistically significant. Median PFS in patients with intermediate-risk or high-risk FLIPI treated with ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan consolidation seemed similar to previous reports of time to progression in these FLIPI subgroups receiving rituximab plus CHOP (R-CHOP) or rituximab plus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone (CVP; median time to progression, 39 to 52 months in intermediate-risk FLIPI; 26 to 30 months in high-risk FLIPI).^{6,27} To date, no direct comparative data on the efficacy of rituximab-based chemotherapy versus chemotherapy followed by radioimmunotherapy are available. Data from the ongoing phase III Intergroup trial (NCT00006721; ClinicalTrials.gov) are awaited to shed light on this question.

In this study, we show that 77% of patients with advanced follicular lymphoma who had achieved only a PR with induction therapy converted to CR/CRu with a single dose of ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan. This constitutes one of the highest PR-to-CR conversion rates reported in published phase III randomized studies in first-line follicular lymphoma, including studies that evaluated consolidation with ASCT,^{9,11} which resulted in PR-to-CR conversion rates ranging from 38% to 69% (A. Hagenbeek, personal communication, December 2007). Interestingly, data from our study largely confirm the results from phase II studies of consolidation with the radioimmunotherapy agent ^{131}I -tositumomab, which reported conversions to CR in 49%, 60%, and 84% of patients who achieved stable disease or PR to first-line induction with CHOP, CVP, or fludarabine, respectively.²⁸⁻³⁰ In the phase II study of first-line CHOP followed by ^{131}I -tositumomab, the estimated 5-year PFS rate was 67% after a median

Table 2. Median PFS According to First-Line Regimen and FLIPI Score

Regimen and FLIPI Score	Control		⁹⁰ Y-ibritumomab Tiuxetan		HR	95% CI	P*
	No. of Patients	PFS (months)	No. of Patients	PFS (months)			
First-line regimen							
Chlorambucil	19	11.9	20	NR	0.344	0.150 to 0.793	.0088
CVP/COP	53	7.9	53	28.5	0.383	0.235 to 0.625	.0001
CHOP	61	12.5	66	35.9	0.391	0.246 to 0.622	< .0001
CHOP-like	31	29.2	30	NR	0.474	0.219 to 1.029	.0533
Fludarabine combination	11	24.3	11	41.4	0.884	0.283 to 2.769	.8332
Rituximab combination	31	NR	28	NR	0.722	0.304 to 1.714	.4583
FLIPI risk score							
Low	62	24.1	56	NR	0.599	0.357 to 1.006	.0502
Intermediate	54	11.3	58	53.9	0.227	0.134 to 0.385	< .0001
High	30	6.5	36	23.8	0.587	0.322 to 1.070	.0789

Abbreviations: PFS, progression-free survival; FLIPI, Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ⁹⁰Y, yttrium-90; HR, hazard ratio; NR, not reached; CVP/COP, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.

*Two-sided log-rank test.

follow-up time of 5.1 years.²⁸⁻³⁰ Although this PFS outcome is impressive relative to data from our phase III FIT study, direct comparisons are not possible between the studies because of differences in study design and follow-up period and potential heterogeneity in the patient and/or disease characteristics.

In the subgroup of patients in the FIT study who received rituximab as part of induction, we observed a higher PR-to-CR conversion rate after ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation compared with that of the control arm, but the difference was not statistically significant. Of note, data from recent phase II studies of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation after first remission with short-duration R-CHOP demonstrate PR-to-CR conversion rates of 54% to 81%,^{31,32} lending additional support to the ability of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan to improve responses in patients who are pretreated with rituximab-based combination therapy. Because these phase II studies used short courses of R-CHOP rather than the standard six to eight courses of therapy, it remains to be seen whether consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan provides similar benefit after a full course of R-CHOP. In the subgroup of patients who received rituximab-based induction in our study, PFS was not significantly different between treatment arms, and median PFS times have not yet been reached in either arm; further follow-up is needed to evaluate whether the addi-

tion of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan confers PFS benefit in this subgroup. However, it is important to note that the FIT study was neither designed nor statistically powered to detect differences in PFS outcomes based on first-line induction treatments.

As would be expected from previous experience, the most common AEs with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation were hematologic toxicities, which were predictable and manageable; the majority of patients with grade 3 or 4 hematologic toxicities did not require transfusion or growth factor support. Dosimetric analysis demonstrated that radiation exposure with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation was within safe limits both to normal organs and to red marrow. Although infectious events were more common in the ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation arm, grade 4 infections were rare, despite the high incidence of grade 3 or 4 neutropenia. The percentage of patients requiring hospitalization for infections in this study (7.4%) was similar to that reported in previous studies (7%) with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan.^{17,33} No conclusion can be drawn from the single case of AML diagnosed 2 years after ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan. Additional follow-up is required to determine potential long-term AEs with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation.

The efficacy and favorable safety profile demonstrated in our study suggest that consolidation with a single dose of ⁹⁰Y-ibritumomab

Table 3. Improvement in Response Quality (conversion from PR to CR/CRu) According to First-Line Induction Treatment

First-Line Treatment	Control Arm			⁹⁰ Y-ibritumomab Tiuxetan			P
	Total No. of Patients	No. of Patients Who Converted*	%	Total No. of Patients	No. of Patients Who Converted*	%	
All patients	97	17	17.5	101	78	77.2	< .001
Chlorambucil	13	1	7.7	13	11	84.6	< .001
CVP/COP	29	3	10.3	22	16	72.7	< .001
CHOP	32	8	25.0	41	31	75.6	< .001
CHOP-like	8	0	0	13	10	76.9	< .005
Fludarabine combination	3	0	0	5	5	100.0	< .05
Rituximab combination	12	5	41.7	7	5	71.4	.34

Abbreviations: PR, partial response; CR, complete response; CRu, unconfirmed complete response; ⁹⁰Y, yttrium-90; CVP/COP, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone; CHOP, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone.

*No. of patients with PR after first-line therapy who converted to CR/CRu at post-random assignment follow-up.

Table 4. Summary of Grade 3 or 4 Adverse Events

Adverse Event	Control Arm (n = 205)				⁹⁰ Y-Ibritumomab Tiuxetan Arm (n = 204)			
	Grade 3		Grade 4		Grade 3		Grade 4	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Hematologic*								
Lymphopenia	22	10.8	0	0	123	60.3	0	0
Neutropenia	4	2.0	1	0.5	82	40.2	54	26.5
Thrombocytopenia	0	0	0	0	120	58.8	4	2.0
Anemia	0	0	0	0	6	2.9	1	0.5
Nonhematologic								
Any grade 3 or 4	27	13.2	12	5.9	48	23.5	11	5.4
Infections	5	2.4	0	0	14	6.9	2	1.0
Pyrexia	0	0	0	0	5	2.5	1	0.5
Hypertension	1	0.5	0	0	6	2.9	0	0

NOTE. Adverse events affecting at least five patients.

Abbreviation: ⁹⁰Y, yttrium-90.

*In the control group, two patients did not have data recorded for laboratory evaluations of hematologic toxicities; hence, hematologic toxicity data in the control group were available for 203 patients.

tiuxetan may be considered as part of the current treatment algorithms of follicular lymphoma.^{34,35} It is noteworthy that, for patients who received non-rituximab-containing induction, a significantly higher conversion rate from PR to CR (> 71%) was observed with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation regardless of the type of first-line induction chemotherapy administered, including less potent regimens such as CVP or even single-agent chlorambucil. Therefore, consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan has the potential to maximize tumor response without using aggressive induction regimens and may reduce the need for aggressive chemotherapy. This may be particularly relevant for elderly patients or those with comorbidities who are not eligible to undergo aggressive combination chemotherapies or ASCT. Maintenance therapy with rituximab administered every 2 to 3 months for 2 years after chemotherapy is another emerging treatment approach in first-line follicular lymphoma.³⁶ The optimal maintenance regimen has yet to be defined, however, and the potential benefit of adding rituximab maintenance after first-line rituximab-based combination therapy is currently being investigated in a large phase III trial.

In conclusion, consolidation therapy with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in patients achieving an initial response to first-line induction treatment is well tolerated with no unexpected toxicities and significantly prolongs PFS by 2 years compared with no further treatment. Notably, consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan led to high conversion rates from PR to CR regardless of the first-line treatment regimen administered. Results from our study suggest that first-line consolidation with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan is a highly efficacious treatment option in patients with follicular lymphoma responsive to first-line therapy. Further randomized studies incorporating ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan consolidation in patients responsive to rituximab-based combination regimens are warranted to determine the best first-line therapy in advanced follicular lymphoma.

AUTHORS' DISCLOSURES OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST

Although all authors completed the disclosure declaration, the following author(s) indicated a financial or other interest that is relevant to the subject

matter under consideration in this article. Certain relationships marked with a "U" are those for which no compensation was received; those relationships marked with a "C" were compensated. For a detailed description of the disclosure categories, or for more information about ASCO's conflict of interest policy, please refer to the Author Disclosure Declaration and the Disclosures of Potential Conflicts of Interest section in Information for Contributors.

Employment or Leadership Position: Jens Kuhlmann, Bayer Schering Pharma (C) **Consultant or Advisory Role:** John Radford, Bayer Schering Pharma (C); Pierre Soubeyran, Bayer Schering Pharma (C); Herve Tilly, Bayer Schering Pharma (C); Francesco d'Amore, Bayer Schering Pharma (U); Angelika Bischof-Delaloye, Bayer Schering Pharma (C); Anton Hagenbeek, Bayer Schering Pharma (C), Roche International (C) **Stock Ownership:** None **Honoraria:** Franck Morschhauser, Bayer Schering Pharma; Achiel Van Hoof, Bayer Schering Pharma; Pierre Soubeyran, Bayer Schering Pharma; Herve Tilly, Bayer Schering Pharma; Arne Kolstad, Bayer Schering Pharma, Roche; Francesco d'Amore, Bayer Schering Pharma; Angelika Bischof-Delaloye, Bayer Schering Pharma; Gilles Salles, Bayer Schering Pharma, Roche; Anton Hagenbeek, Bayer Schering Pharma, Roche International **Research Funding:** Arne Kolstad, Bayer Schering Pharma; Ama Rohatiner, Bayer Schering Pharma **Expert Testimony:** None **Other Remuneration:** None

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: Franck Morschhauser, Umberto Vitolo, Peter C. Huijgens, Arne Kolstad, Marinus H.J. van Oers, Wim van Putten, Angelika Bischof-Delaloye, Ama Rohatiner, Jens Kuhlmann, Anton Hagenbeek

Administrative support: Marinus H.J. van Oers

Provision of study materials or patients: Franck Morschhauser, John Radford, Achiel Van Hoof, Umberto Vitolo, Pierre Soubeyran, Herve Tilly, Peter C. Huijgens, Arne Kolstad, Francesco d'Amore, Marcos Gonzalez Diaz, Mario Petrini, Catherine Sebban, Pier Luigi Zinzani, Marinus H.J. van Oers, Angelika Bischof-Delaloye, Ama Rohatiner, Gilles Salles, Jens Kuhlmann, Anton Hagenbeek

Collection and assembly of data: Franck Morschhauser, Umberto Vitolo, Peter C. Huijgens, Arne Kolstad, Francesco d'Amore, Marcos Gonzalez Diaz, Wim van Putten, Ama Rohatiner

Data analysis and interpretation: Franck Morschhauser, Umberto Vitolo, Pierre Soubeyran, Wim van Putten, Angelika Bischof-Delaloye, Gilles Salles, Jens Kuhlmann, Anton Hagenbeek

Manuscript writing: Franck Morschhauser, John Radford, Umberto Vitolo, Marinus H.J. van Oers, Wim van Putten, Jens Kuhlmann, Anton Hagenbeek

Final approval of manuscript: Franck Morschhauser, John Radford, Umberto Vitolo, Pierre Soubeyran, Herve Tilly, Peter C. Huijgens, Arne

Kolstad, Francesco d'Amore, Marcos Gonzalez Diaz, Mario Petrini, Catherine Sebban, Pier Luigi Zinzani, Marinus H.J. van Oers, Wim van Putten, Angelika Bischof-Delaloye, Ama Rohatiner, Gilles Salles, Jens Kuhlmann, Anton Hagenbeek

REFERENCES

- Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, et al: Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: A 20-year study from a single center. *J Clin Oncol* 13:140-147, 1995
- Rohatiner AZ, Lister TA: The clinical course of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 18:1-10, 2005
- Solal-Celigny P, Lepage E, Brousse N, et al: Recombinant interferon alfa-2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *N Engl J Med* 329:1608-1614, 1993
- Herold M, Haas A, Srock S, et al: Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: An East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 25:1986-1992, 2007
- Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al: Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 106:3725-3732, 2005
- Marcus R, Imrie K, Belch A, et al: CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 105:1417-1423, 2005
- Salles GA, Mounier N, de Guibert S, et al: Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: Final analysis of the GELA-GOELAMS FL2000 study with a 5-year follow-up. *Blood* 110:243a-244a, 2007 (abstr 792)
- Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al: Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as frontline treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 22:2654-2661, 2004
- Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al: High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 105:3817-3823, 2005
- Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, et al: Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: Results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 104:2667-2674, 2004
- Sebban C, Mounier N, Brousse N, et al: Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: The GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 108:2540-2544, 2006
- Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al: 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 352:441-449, 2005
- Tennvall J, Fischer M, Bischof DA, et al: EANM procedure guideline for radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with 90Y-radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34:616-622, 2007
- Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, et al: Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma and mild thrombocytopenia: A phase II multicenter trial. *Blood* 99:4336-4342, 2002
- Witzig TE, White CA, Wiseman GA, et al: Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 17:3793-3803, 1999
- Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, et al: Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20:3262-3269, 2002
- 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* 20:2453-2463, 2002
- Emmanouilides C, Witzig TE, Gordon LI, et al: Treatment with yttrium 90 ibritumomab tiuxetan at early relapse is safe and effective in patients with previously treated B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 47:629-636, 2006
- Czuczman MS, Emmanouilides CE, Witzig T, et al: Multivariate analysis of prognostic factors correlated with response to 90Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:266a, 2002 (abstr 1062)
- Emmanouilides C, Witzig TE, Wiseman GA, et al: Safety and efficacy of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in older patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm* 22:684-691, 2007
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 8:973-978, 1997
- Thieblemont C, Coiffier B: Lymphoma in older patients. *J Clin Oncol* 25:1916-1923, 2007
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17:3835-3849, 1999
- Harris NL: Principles of the revised European-American Lymphoma Classification (from the International Lymphoma Study Group). *Ann Oncol* 8:11-16, 1997 (suppl 2)
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas: NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 17:1244, 1999
- Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al: Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 104:1258-1265, 2004
- Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, et al: Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol* 22:4711-4716, 2004
- Leonard JP, Coleman M, Kostakoglu L, et al: Abbreviated chemotherapy with fludarabine followed by tositumomab and iodine I 131 tositumomab for untreated follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 23:5696-5704, 2005
- Link B, Kaminski MS, Coleman M, et al: Phase II study of CVP followed by tositumomab and iodine I-131 tositumomab (Bexxar therapeutic regimen) in patients with untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *J Clin Oncol* 22:562s, 2004 (suppl; abstr 6520)
- Press OW, Unger JM, Braziel RM, et al: Phase II trial of CHOP chemotherapy followed by tositumomab/iodine I-131 tositumomab for previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma: Five-year follow-up of Southwest Oncology Group Protocol S9911. *J Clin Oncol* 24:4143-4149, 2006
- Jankowitz RC, Foon KA, DeMonaco NA, et al: Phase II study of short course CHOP-rituximab (R) followed by ibritumomab tiuxetan (IT) as first-line treatment for follicular lymphoma (FL). *J Clin Oncol* 25:442s, 2007 (suppl; abstr 8005)
- Shibley DL, Greco FA, Spigel DR, et al: Rituximab with short duration chemotherapy followed by 90Y ibritumomab tiuxetan as first-line treatment for patients with follicular lymphoma: Update of a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II trial. *J Clin Oncol* 23:579s, 2005 (suppl; abstr 6577)
- Witzig TE, White CA, Gordon LI, et al: Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 21:1263-1270, 2003
- Dreyling M, Trumper L, von SC, et al: Results of a national consensus workshop: Therapeutic algorithm in patients with follicular lymphoma—Role of radioimmunotherapy. *Ann Hematol* 86:81-87, 2007
- Zinzani PL, d'Amore F, Bombardieri E, et al: Consensus conference: Implementing treatment recommendations on yttrium-90 immunotherapy in clinical practice—Report of a European workshop. *Eur J Cancer* 44:366-373, 2008
- Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, et al: Maintenance rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): Results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 106:106a, 2005 (abstr 349)

Acknowledgment

We thank all of the patients who participated in the study and the contributions of the investigators from all of the following First-Line Indolent Trial study sites: Belgium: G.E.G. Verhoef, S. Stroobants, Leuven; F. Offner, I. Goethals, Gent; F. De Geeter, Brugge; A. Bosly, T. Van der Bourght, Yvoir; R. De Bock, F. Van Acker, Antwerpen; Canada: A.R. Belch, A. McEwan, Edmonton; M. Crump, R. Tsang, Toronto; K.R. Imrie, R.G. Mackenzie, Toronto; T. Pickles, D.F. Worsley, Vancouver; R. Bélanger, J.J.-P. Mercier, Montreal; I. Bence-Bruckler, L. Dinh, Ottawa; Denmark: M. Hansen, J. Marving, Copenhagen; K. Rasmussen, Aarhus; France: P. Solal Celigny, D. Tassy, Le Mans; A. Bonmartin, Lyon-Sud; C. Haïoun, M. Mignan, Creteil; F. Giammarile, Lyon; P. Véra, Rouen; O. Hermine, J. Clerc, Paris; F. Bonichon, Bordeaux; F. Maloisel, A. Constantinesco, Strasbourg; T. Lamy, A. Devillers, Rennes; E. Deconinck, H. Boulahdour, Besancon; P. Colombat, J.-L. Baulieu, Tours; C. Foussard, J.J. Lejeune, Angers; R. Gressin, J.Ph. Vuillez, Grenoble; M. Steinling, Lille; Germany: M. Sökler, H. Dittmann, Tübingen; A. Engert, H. Schicha, Köln; C. von Schilling, K. Scheidhauer, München; F. Griesinger, J. Meller, Göttingen; N. Schmitz, B. Leisner, Hamburg; N. Gattermann, H.W. Müller, Düsseldorf; G. Schilmok, J. Sciuk, Augsburg; R. Mesters, O. Schober, Münster; H.A. Dürk, B. Piotrowski, Hamm; Italy: G. Mariani, Pisa; S. Fanti, Bologna; E. Morra, C. Rossetti, Milano; G. Bisi, Torino; B. Rotoli, L. Pace, Napoli; M. Dell’Olio, V. Frusciante, Rotondo; A. Santoro, A. Chiti, Rozzano; M. Musso, U. Ficola, Palermo; G. Martinelli, G.I. Paganelli, Milano; M.C. Petti, C.L. Maini, Roma; M. Bregni, F. Fazio, Milano; the Netherlands: W.E. Fibbe, M.P.M. Stokkel, Leiden; J. de Klerk, Utrecht; M.J. Kersten, B.L.F. van Eck-Smit, Academic Medical Center Amsterdam; O.S. Hoekstra, VU Amsterdam; G.W. van Imhoff, P.L. Jager, Groningen; J.M.M. Raemaekers, W.J.G. Oyen, Nijmegen; M.R. Schaafsma, W.I. de Bruin, Enschede; M.H.H. Kramer, F.A. van der Weel, Amersfoort; M.B. Van’t Veer, J. Kwekkeboom, Rotterdam; W.G. Peters, M. Edelbroek, Eindhoven; Norway: T. Nordøy, M. Maisenhölder, E. Traasdahl, Tromsø; M. Aas, Oslo; Portugal: H.J. Marques, A.L. Bastos, Porto; A. do Céu Azevedo Teixeira, Coimbra; J. Forjaz de Lacerda, F. Godinho, Lisboa; M. Gomes da Silva, M. de Rosário Vieira, Lisboa; Spain: J.R. García-Talavera, Salamanca; A.F. De Sevilla Ribosa, J.M. Comin, Barcelona; M.J. Perol, C.R. de Avila y Avalós, Valencia; A. López-Guillermo, X.S. Perego, Barcelona; P. Sabin, M.I. Almoquera, Madrid; A.R. Domínguez, J. Manuel, Málaga; Sweden: M. Erlanson, K.R. Ålström, Umeå; Switzerland: M. Fey, T. Krause, Bern; T. Cerny, B. Bubeck, St Gallen; N. Ketterer, Lausanne; United Kingdom: N. Avril, London; S. Jeans, Manchester; A. Lennard, I. Driver, Newcastle-on-Tyne; N.N. O’Rourke, T. Hilditch, Glasgow; S. Mackinnon, J. Buscombe, London. The HOVON Data Center/Rotterdam for registration and randomization. Independent data reviewers: C. Buske, München, and G. Hess, Mainz.

Appendix

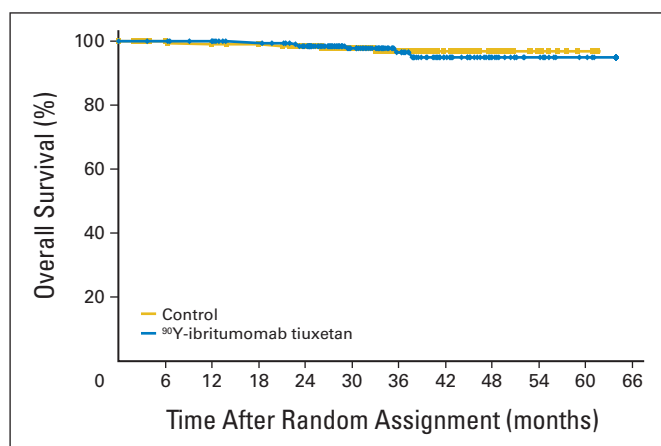


Fig A1. Kaplan-Meier plots for overall survival (OS) in all randomly assigned patients. The blue line shows the OS plot for patients in the yttrium-90-ibritumomab tiuxetan consolidation arm, and the yellow line shows the OS plot for patients in the control arm. To date, six patients have died in the consolidation arm, and five patients have died in the control arm.

Nouvelles modalités (consolidation, fractionnement) de radioimmunothérapie par ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan ("Zevalin") en traitement de première ligne des lymphomes malin non hodgkiniens de type folliculaire: efficacité, toxicité et approche dosimétrique personnalisée.

Auteur : Franck Morschhauser

Discipline : Hématologie

Résumé

Rationnel : la radioimmunothérapie (RIT) par ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) est une option thérapeutique innovante dans le lymphome malin non hodgkinien de phénotype B de type folliculaire (LF) en rechute ou réfractaire. Certaines données suggèrent que cette efficacité est d'autant plus marquée que Zevalin est utilisé précocement dans l'histoire de la maladie. Actuellement, en pratique quotidienne, la dose administrée est fonction du poids du patient et non basée sur une étude dosimétrique préalable ce qui peut entraîner une variation significative des doses délivrées aux principaux organes et à la tumeur et par conséquent retentir sur l'efficacité et la toxicité. L'optimisation de la RIT par Zevalin nécessite son évaluation dans le cadre du traitement de première ligne et l'implémentation progressive d'une dosimétrie clinique personnalisée.

Objectifs et méthodes : nous avons successivement évalué 2 nouvelles modalités d'utilisation du Zevalin dans le cadre du traitement de première ligne du LF. Une première approche a consisté à évaluer l'efficacité et la tolérance de Zevalin (15MBq/Kg) en consolidation après obtention d'une réponse au moins partielle au traitement d'induction dans le cadre d'un essai multicentrique international randomisé. Une deuxième approche, cette fois en traitement inaugural du LF, a consisté à évaluer une RIT fractionnée en 2 doses de Zevalin (11.1 MBq/kg chacune) à 9-13 semaines d'intervalle chez des patients avec forte masse tumorale dans un essai de phase 2. Cette deuxième approche a été mise à profit pour établir et tester en multicentrique un protocole d'étude dosimétrique clinique personnalisé avec imagerie quantitative (planaire et tridimensionnelle) et dosimétrie sanguine, afin d'analyser la relation dose-effet (efficacité et toxicité) après chacune des 2 fractions de Zevalin. L'acquisition des images a été effectuée sur 3 centres (Lille, Nantes, Manchester) et le traitement des images avec calcul dosimétrique au niveau des organes majeurs des principales cibles tumorales et de la moelle osseuse a été centralisé.

Conclusion : dans le traitement de première ligne du LF, la consolidation par Zevalin permet l'obtention d'une réponse complète chez 77% des répondeurs partiels après l'induction et améliore la survie sans progression d'au moins 2 ans sans toxicité surajoutée. La RIT fractionnée par Zevalin en traitement inaugural est faisable et le protocole standardisé d'acquisition d'imagerie quantitative applicable en multicentrique. Les résultats de dosimétrie obtenus pour 6 patients après imagerie quantitative planaire personnalisée seront présentés.

Mots clefs : Lymphome malin non hodgkinien, radioimmunothérapie, Zevalin, dosimétrie

Summary

Rationale : radioimmunotherapy (RIT) with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (⁹⁰Y Zevalin) is a new treatment option for patients with relapsed/refractory non hodgkin follicular lymphoma (FL). Efficacy increases when Zevalin is used earlier in the disease course. Currently, Zevalin dosage is based on weight and not dosimetry. This most likely results in a wide range of absorbed dose to critical organs and tumor, which in turn translates in unpredictable efficacy and toxicity. Optimizing RIT with ⁹⁰Y Zevalin will require its use as part of first-line therapy and implementation of patient-specific dosimetry methods in clinical trials.

Objectives and methods : we have consecutively studied 2 new modalities of using Zevalin in first line therapy of FL. First, we conducted an international, randomized, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of consolidation with Zevalin (15MBq/Kg) in patients with advanced-stage FL achieving at least a partial response after induction immuno-chemotherapy. A second approach consisted of evaluating a fractionated schedule with 2 doses of Zevalin (11.1 MBq/kg each), 9 to 13 weeks apart, as frontline therapy in FL patients with high tumor burden. As part of this second approach, we designed a refined imaging-based (planar and 3-dimensional) dosimetry protocol to improve prediction of dose-efficacy and toxicity after each dose of zevalin. Data acquisition was performed in 3 centers (Lille, Nantes and Manchester) while data treatment and specific dose calculations for major organ, tumor masses and bone marrow were centralized.

Conclusion : Consolidation of first remission with ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in advanced-stage follicular lymphoma is highly effective with no unexpected toxicities, prolonging PFS by 2 years and resulting in high PR-to-CR conversion rates regardless of type of first-line induction treatment. Preliminary data show the feasibility of frontline fractionated RIT with Zevalin in patient with high tumor burden and of implementing a standardized refined data acquisition/treatment protocol for imaging-based dosimetry in the multicenter setting. Dosimetry results obtained for 6 patients who underwent patient-specific quantitative planar imaging after both Zevalin fractions will be presented.

