

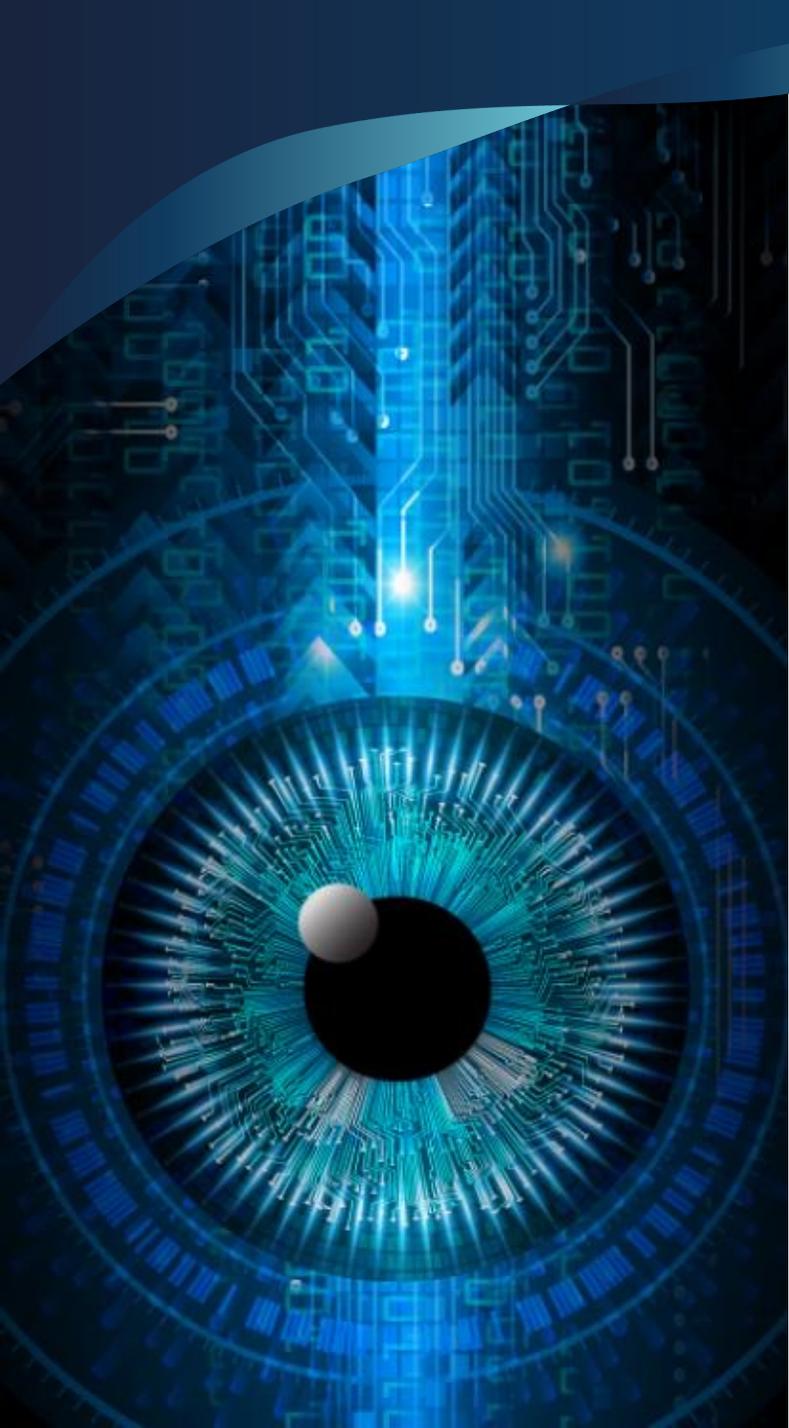
Radiothérapie interne vectorisée du futur

Michel Chérel

Nantes Université

Institut de Cancérologie de l'Ouest

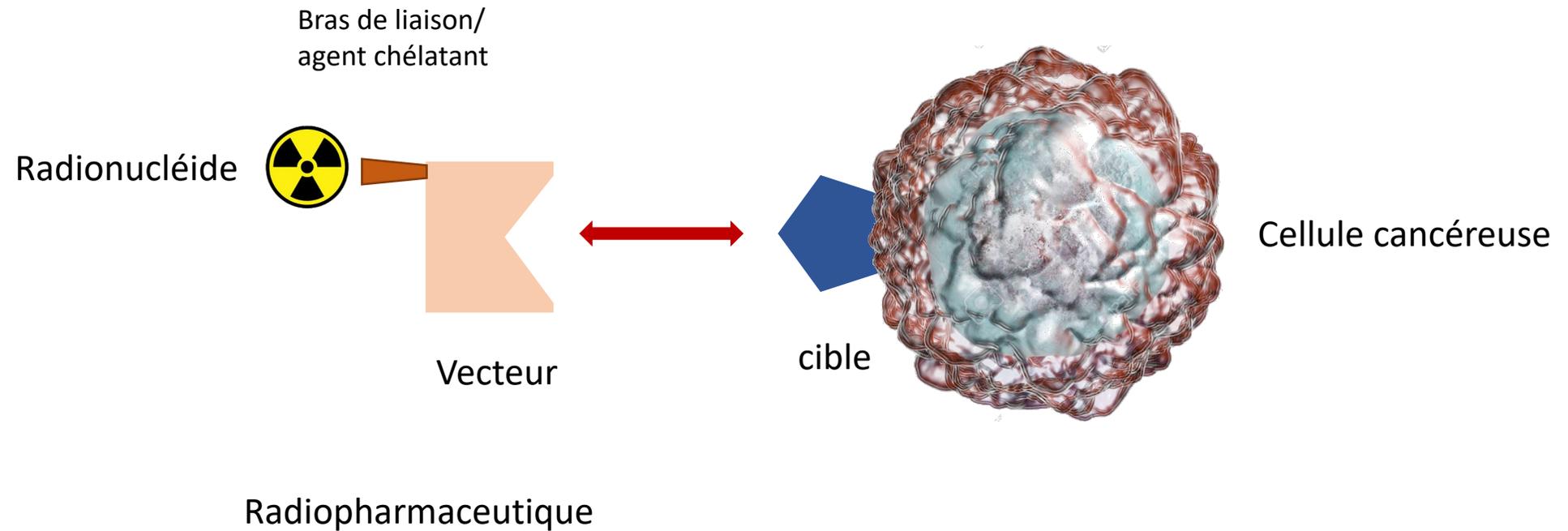
CRCI2NA INSERM UMR1307 CNRS UMR 6075



Radiothérapie interne vectorisée (RIV)

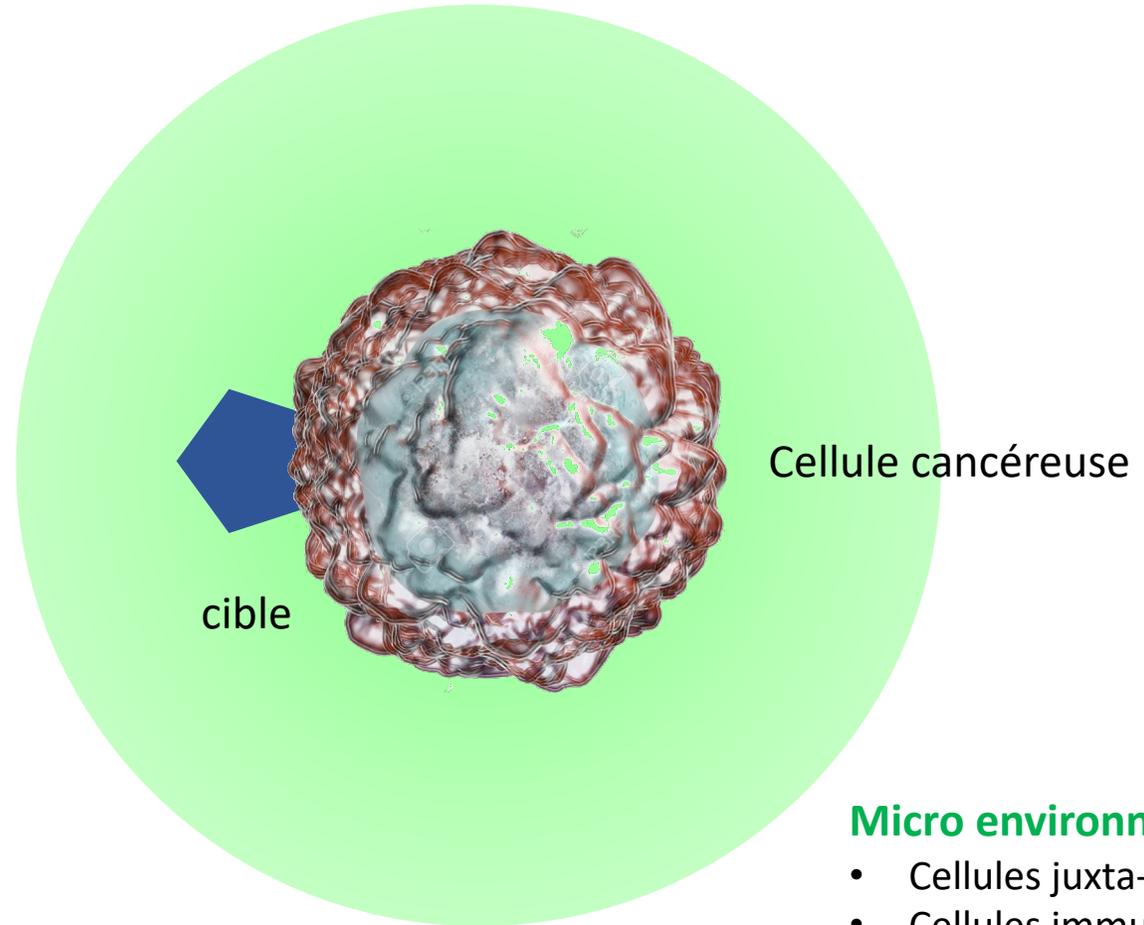
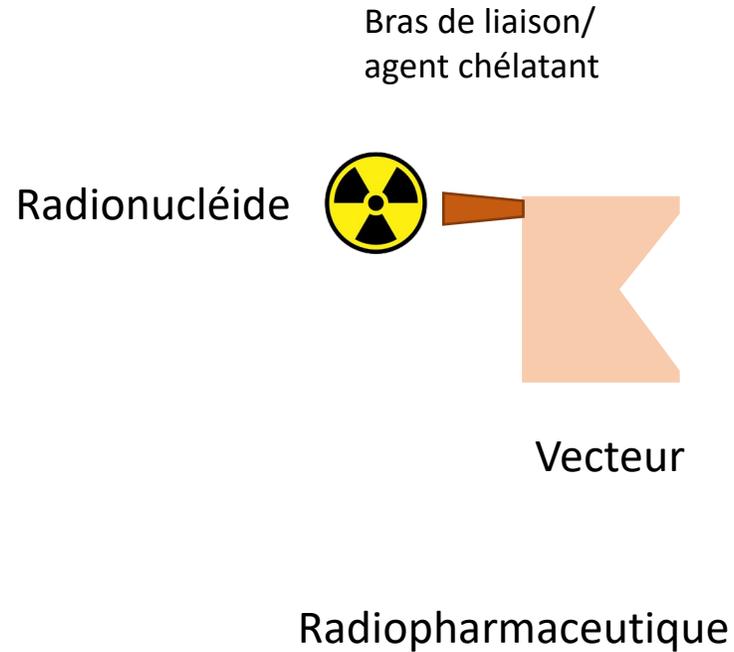
Radiothérapie interne vectorisée

les principes



Radiothérapie interne vectorisée

les principes

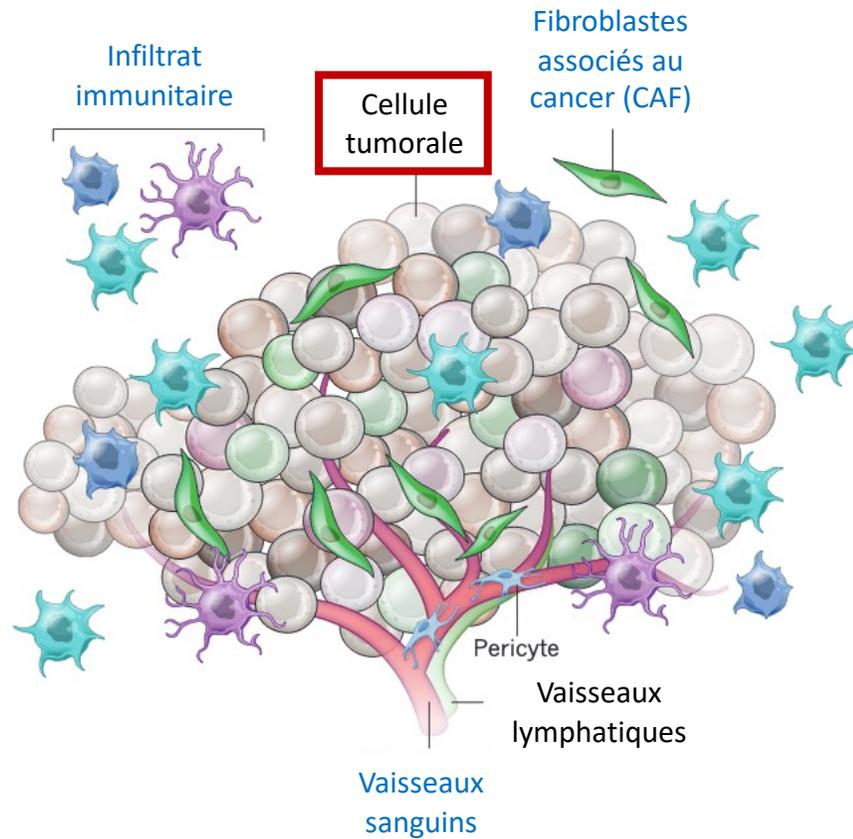
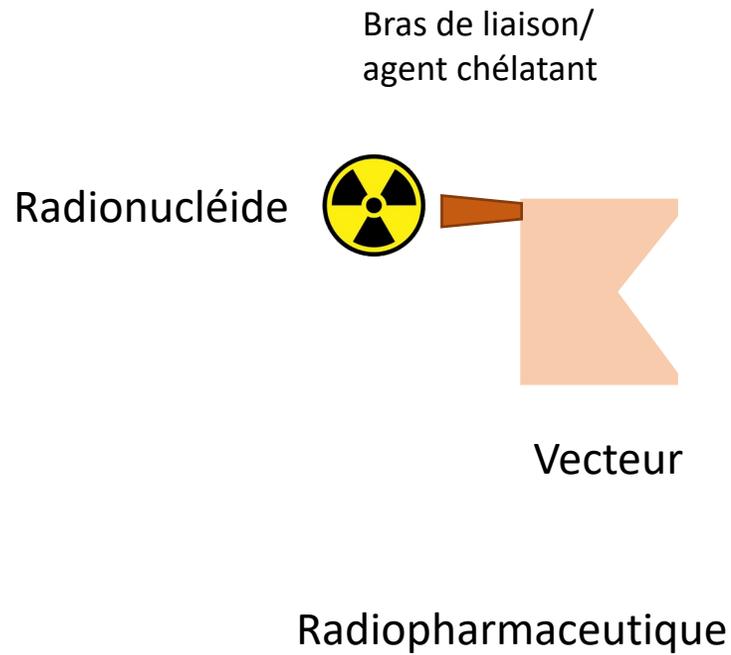


Micro environnement

- Cellules juxta-tumorales
- Cellules immunitaires
- Compartiment vasculaire

Radiothérapie interne vectorisée

les principes



Radiothérapie interne vectorisée

Thérapie administrée par voie systémique (en général)

Radiopharmaceutique
=
radionucléide + vecteur



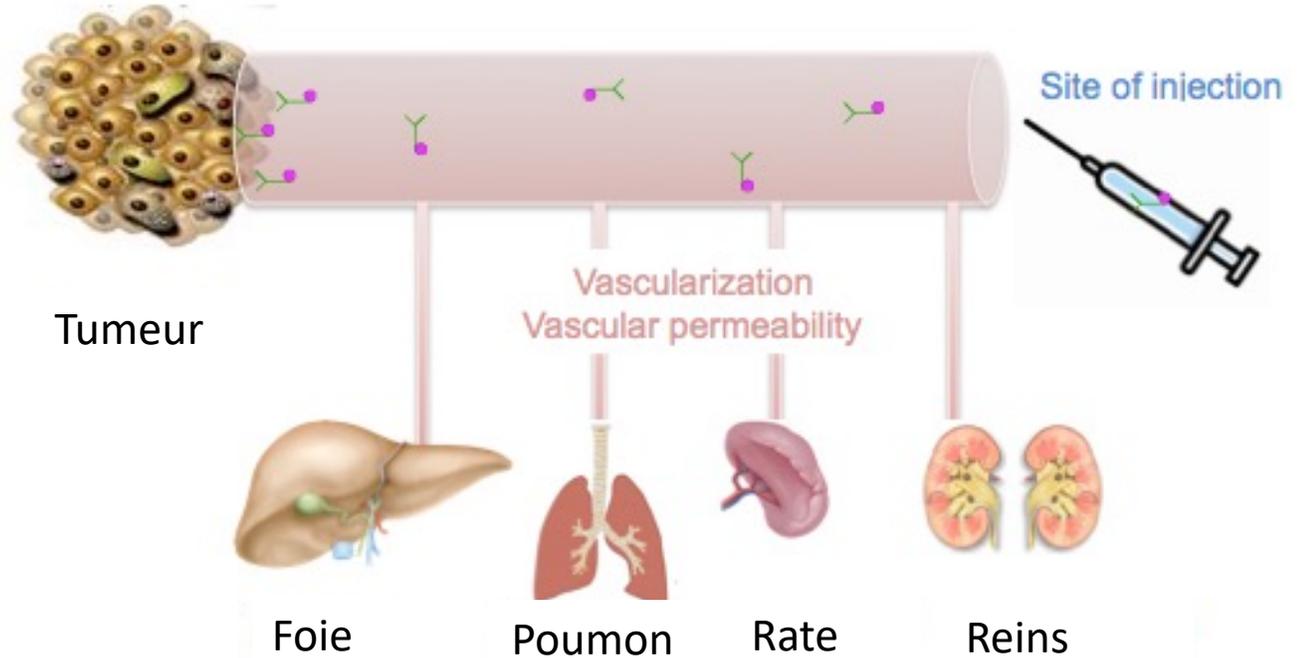
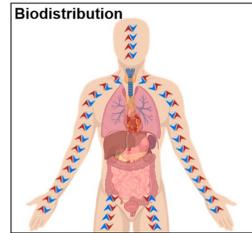
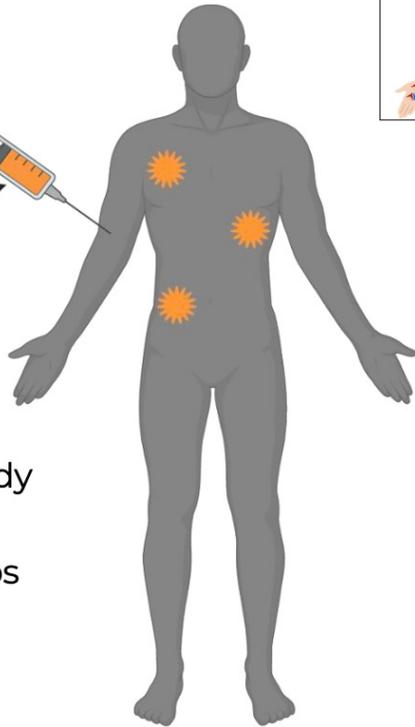
Peptide



Nanobody

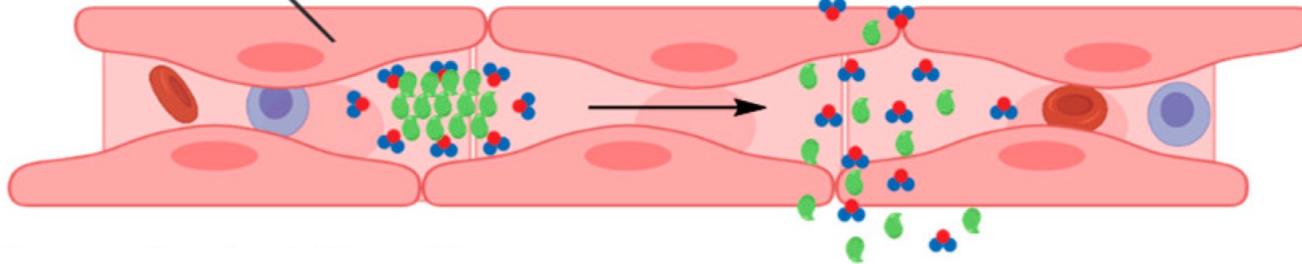


Anticorps



Biodistribution - voie d'absorption

Site d'injection du radiopharmaceutique



Capillaire fenestrée

Dispersion du radiopharmaceutique

Voie intra-veineuse

Distribution dans la circulation générale

Distribution localisée

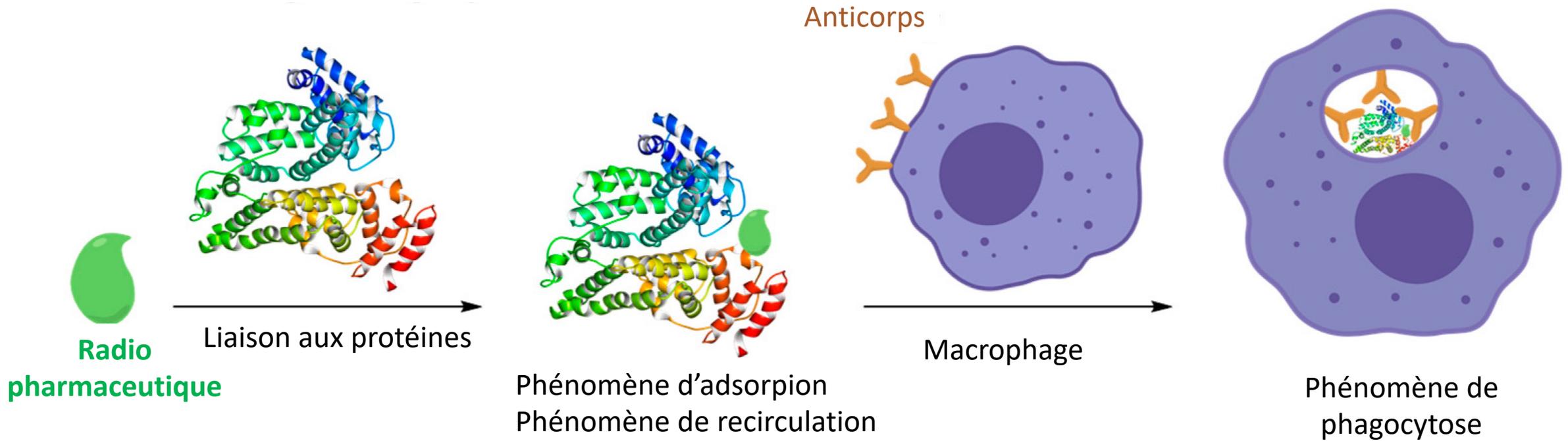
Voie Lymphatique

Voie orale

Voie locale

Voie aérienne

Biodistribution *devenir du radiopharmaceutique*



Biodistribution

devenir du radiopharmaceutique - métabolisme

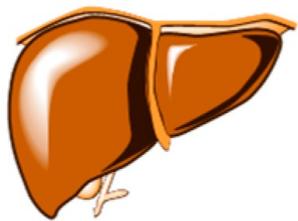
Métabolisme

Foie

Clairance hépatique



Radio
pharmaceutique



Phénomène de digestion
Phénomène de réabsorption



Radio
pharmaceutique

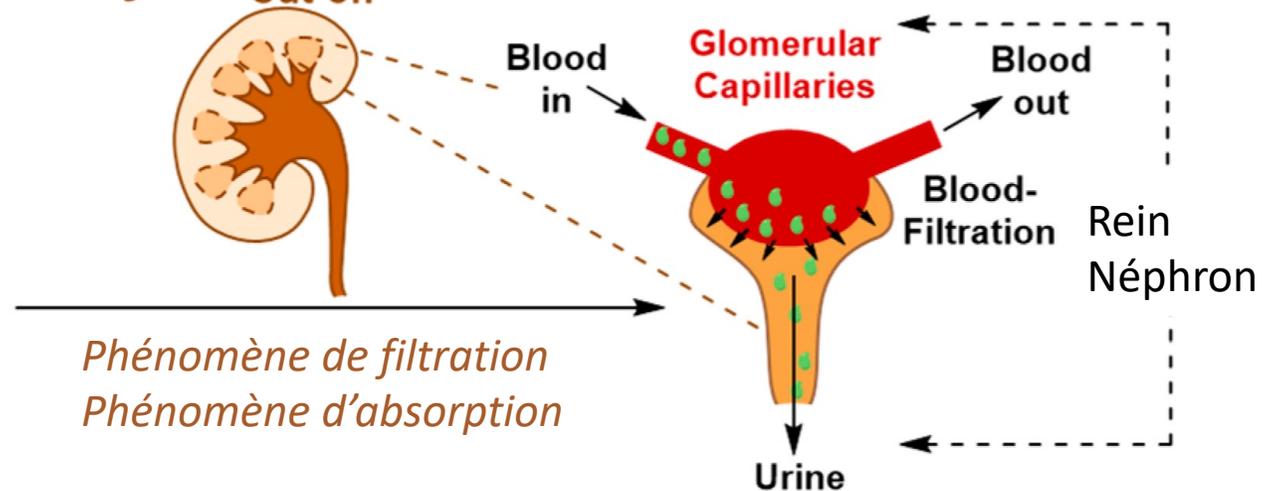
Élimination

Rein

MW_{Cut-off} ≈ 60 kDa



Phénomène de filtration
Phénomène d'absorption



Généralités

- **Traitement de tumeur par les rayonnements ionisants via administration de sources non scellées**

- **Administration locale**

- Radiosynoviorthèse (^{90}Y , ^{186}Re , ^{169}Er), Radioembolisation (^{90}Y), irathérapie (^{131}I)

- **Administration systémique : tropisme tumoral**

- Vecteur spécifique
- Tropisme spécifique d'organe

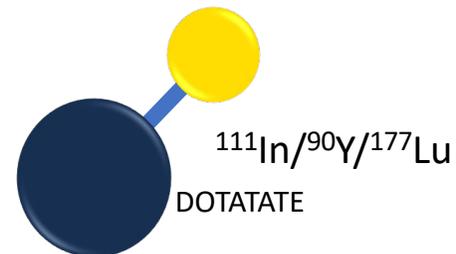
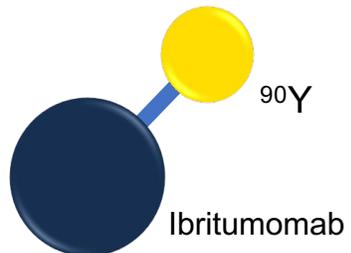
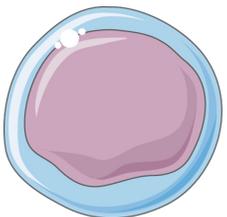
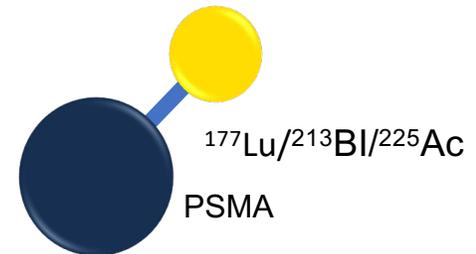
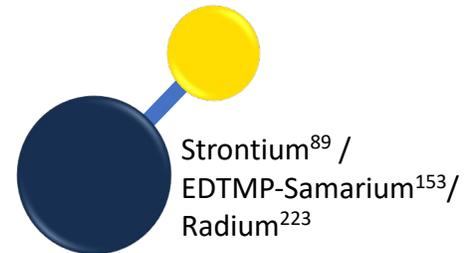
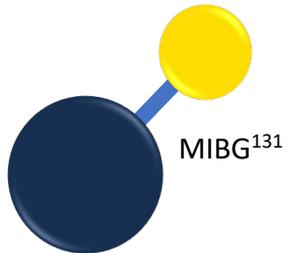
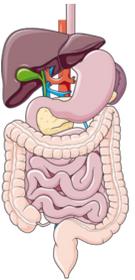
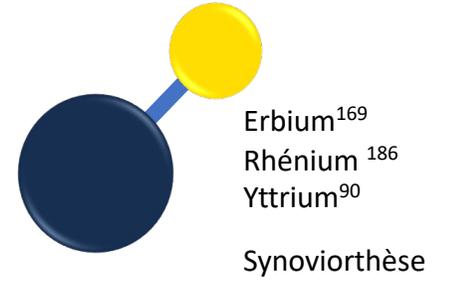
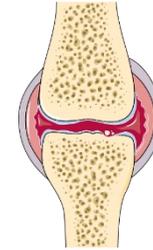
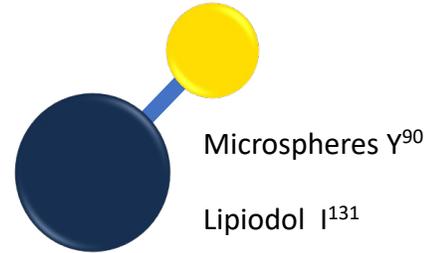
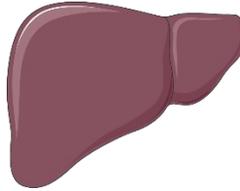
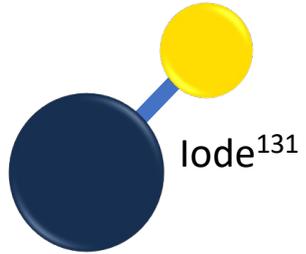
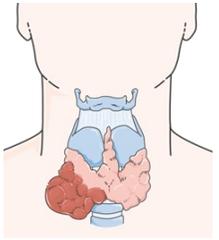
- **Fixation tumorale intense**

- **Rétention prolongée dans la cible**

- **Fixation faible et clairance rapide dans tissus sains**

=> **Rapport tumeur/tissus sains élevé**

RIV en routine aujourd'hui



Radionucléides « auto vectorisés »

L'iode

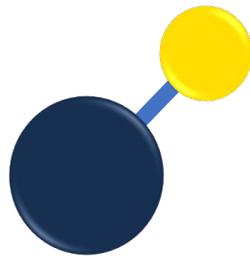
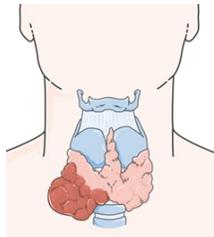
Le radium

Iode-131 (émetteur bêta)

■ Premières applications de la MN en thérapie:

■ Iode-131 : traitement hyperthyroïdie et cancer de la thyroïde

- 1913 : concept de radiotraceur (G. Hevesy)
- 1941 : première utilisation Clinique de l'iode radioactive (^{131}I) pour le traitement de l'hyperthyroïdie
- 1946 : développement de l'utilisation de l'iode-131 dans le traitement de l'hyperthyroïdie grâce au projet Manhattan



reduced infection rates from one half to two thirds.
2330 Clay Street, San Francisco 15.
2330 Clay Street, San Francisco 15.
636 South Painter Street, Whittier, Calif.
2298 Durant Avenue, Berkeley 4, Calif.

S. M. SEIDLIN, M.D.
L. D. MARINELLI, M.A.
and
ELEANOR OSHRY, B.S.
New York

ABSTRACT OF DISCUSSION
Dr. RUSSELL V. LEE, San Francisco: Dr. Smith and his associates know more about coccidioidomycosis than any one else, and this work with the Army Air Forces and Ground Forces was a most remarkable piece of combined epidemiology and curative medicine. They surprised every man in that

Therapy of neoplastic disease usually consists of two phases: first, the treatment of the primary focus and, second, that of metastases. Specifically, in adenocarcinoma of the thyroid, the primary site together with its immediate extensions is conventionally treated by surgery, radiation or both. Distant metastases, if treated, are usually subjected to palliative external

RADIOACTIVE IODINE THERAPY

Effect on Functioning Metastases of Adenocarcinoma of the Thyroid

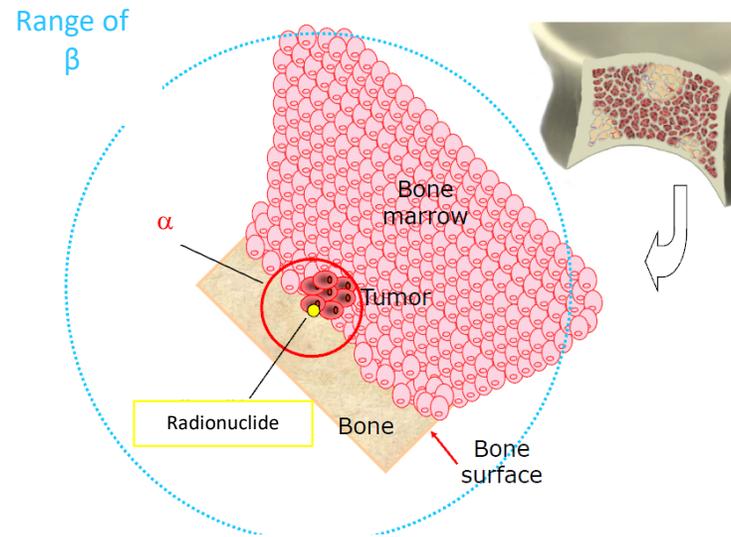
S. M. SEIDLIN, M.D.; L. D. MARINELLI, M.A.; ELEANOR OSHRY, B.S.

JAMA. 1946;132(14):838-847.

a lot of dust; soldiers around camps and marching in physical training kick up a lot of dust, and they have become infected at a terrific rate. There was a hospital at San Benito where about one fourth of the men of one Attachment were hospitalized.

of the thyroid. In a patient with multiple lesions, Geiger counter measurements showed appreciable uptake of radioactive iodine in only one of the metas-

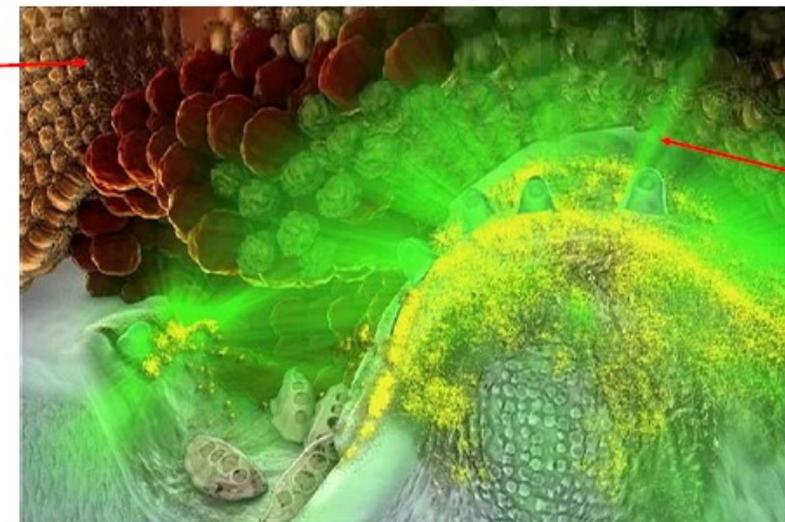
^{223}Ra – RaCl_2 - Xofigo[®] (émetteur alpha)



- Xofigo[®] mime le calcium
- Cible sélectivement les os en formant des complexes avec l'hydroxyapatite, un minéral osseux.

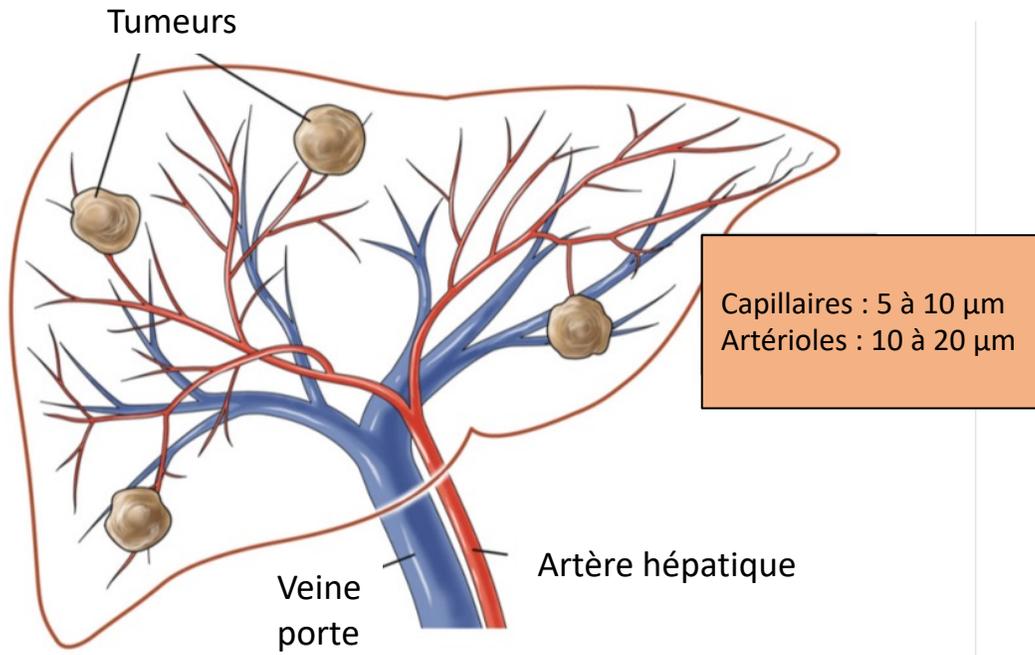
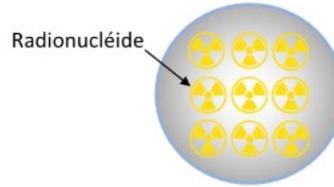


Faible dose
à la moelle



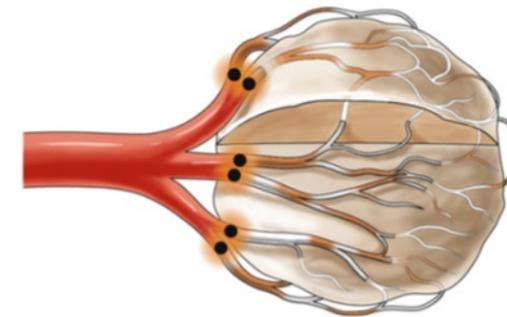
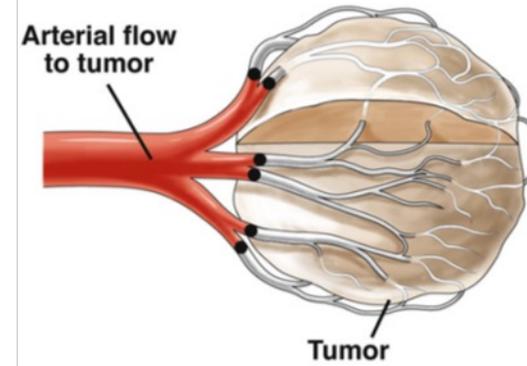
Forte dose
à la tumeur

Traitements intra-artériels



ARTERIAL EMBOLIZATION

- MECHANISM OF ACTION: Disruption of tumor blood supply resulting in tumor ischemia/hypoxia.
- PARTICLE SIZE: 100–300 μm

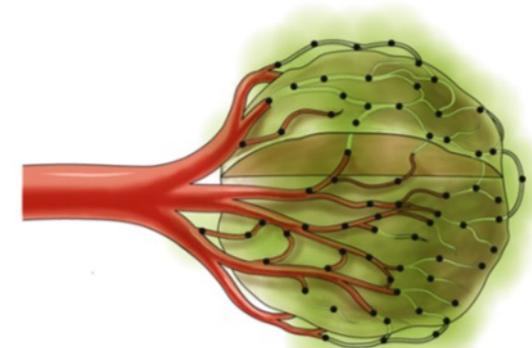
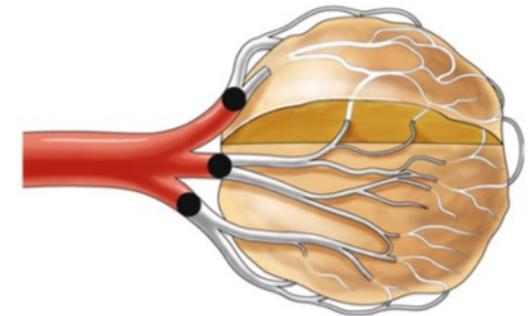


DRUG-ELUTING BEAD CHEMOEMBOLIZATION

- MECHANISM OF ACTION: Delivery of drug-loaded microspheres that provide local, sustained tumor drug delivery combined with tumor ischemia/hypoxia. The drug distributes up to 0.06 mm from the microspheres (orange).
- PARTICLE SIZE: 100–300 μm

CONVENTIONAL CHEMOEMBOLIZATION

- MECHANISM OF ACTION: Delivery of a high-dose chemotherapy/ethiodized oil emulsion (yellow) followed by arterial embolization to prevent drug washout and promote tumor ischemia/hypoxia.
- PARTICLE SIZE: 300–500 μm



Radio embolisation

- Microsphères émettrices bêta : irradiation élevée locale de 2,5 à 11 mm (en vert)
- Particules de 20 à 60 μm

Radionucléides « vectorisés »

Bêta : Iode-131, Lutécium-177, Yttrium-90...

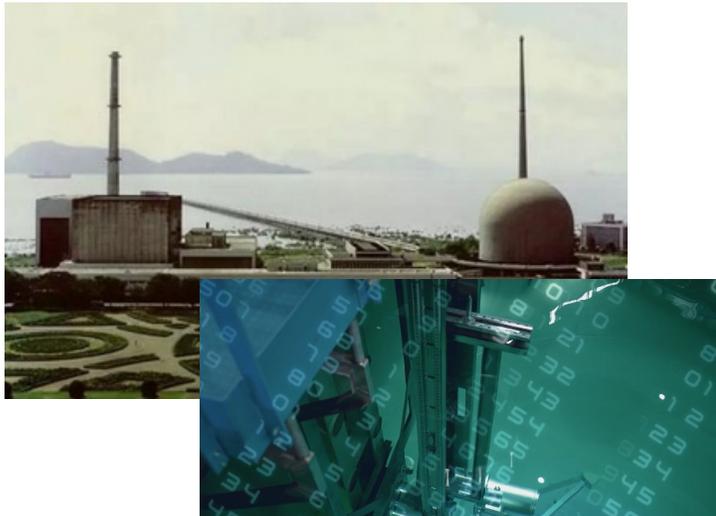
Alpha : Actinium-225, Astate-211, Bismuth-213, Radium-223...

Alpha/Bêta : Plomb-212/Bismuth-212

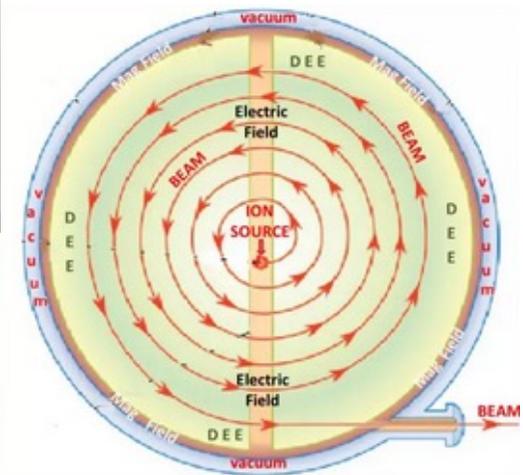
Production

- La plupart des radio-isotopes sont produits artificiellement dans des réacteurs de recherche et des accélérateurs

Réacteur nucléaire



Cyclotron



- Réception :
 - déjà sous forme de radiopharmaceutique
 - Sous forme de générateur
 - Sous forme de radionucléide

Production et réacteur

Principaux réacteurs d'irradiations technologiques en Europe de l'Ouest				
Pays	Situation	Réacteur	Divergence	Puissance
France (Saclay)	En exploitation	OSIRIS	1966	70 MW
France (Cadarache)	En construction	RJH ¹	2016	100 MW
Belgique (Mol)	En exploitation	BR2	1961	100 MW
Belgique (Mol)	Projet	MYRRHA ²	2022/2023	50/80 MW
Pays-Bas (Petten)	En exploitation	HFR	1961	45 MW
Pays-Bas (Petten)	Projet	PALLAS ³	2017/2018	30-80 MW
Norvège (Halden)	En exploitation	HBWR	1959	25 MW

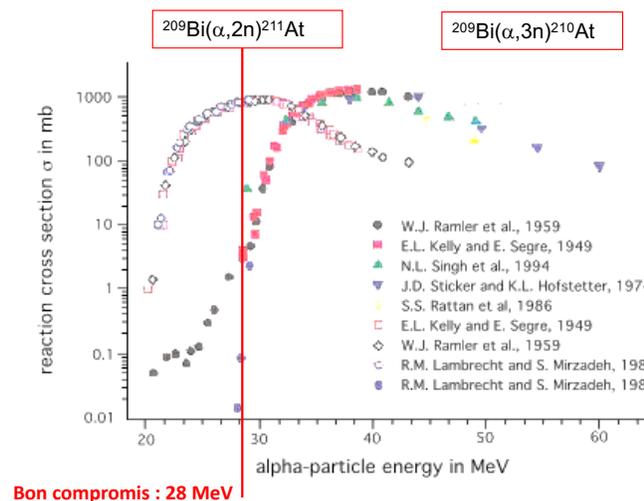
1. Destiné à prendre la suite d'OSIRIS
 2. Destiné à prendre la suite de BR2
 3. Destiné à prendre la suite du HFR

Principaux réacteurs d'irradiations technologiques dans le monde, hors Europe de l'Ouest				
Pays	Situation	Réacteur	Divergence	Puissance
EUROPE DE L'EST				
Russie (Dimitrovgrad)	En exploitation	SM-3	1961	100 MW
Russie (Dimitrovgrad)	En exploitation	MIR	1966	100 MW
Russie (Dimitrovgrad)	En exploitation	BOR-60	1969	60 MW
Russie (Dimitrovgrad)	Projet	MBIR ¹	2019	150 MW
Tchéquie (Rez)	En exploitation	LVR-15	1957	10 MW
AMERIQUE				
États-Unis (Idaho)	En exploitation	ATR	1967	250 MW
Canada (Chalk-River)	En exploitation	NRU	1957	135 MW
Brésil (Ipero)	Projet	RMB	Non précisée	30 MW
ASIE				
Chine (Omeï)	En exploitation	HFETR	1979	125 MW
Japon (Oarai)	En exploitation	JMTR	1968	50 MW
Corée du Sud (Daejong)	En exploitation	HANARO	1995	30 MW
Inde (Bombay)	En exploitation	DHRUVA	1985	100 MW

1. Destiné à prendre la suite du BOR-60.

Production

- **Ex : Molybdène-99, précurseur du technétium-99 :**
 - le molybdène-99 est fabriqué grâce à la fission en réacteur d'uranium-235.
 - Les cibles sont constitués de petites plaque d'aluminium contenant de l'uranium très enrichi en uranium-235.
- **Ex : Lutécium-177**
 - devraient connaître une croissance exponentielle, de 16.000 patients en 2020 à 138.000 patients en 2026
 - Produit en réacteur à partir de l'Ytterbium-176
 - Le 21 juin 2022 – Le partenariat international entre Bruce Power, Isogen (coentreprise créée par Kinectrics et Framatome) et ITM Isotope Technologies Munich SE (ITM), a annoncé aujourd'hui que, pour la première fois, un réacteur nucléaire commercial avait produit du Lutétium-177, un isotope thérapeutique à vie courte.
- **Ex : Astate-211**
 - Cyclotron Arronax (Nantes – France)



Actinium-225



- Source de Thorium-229 (^{233}U) : ITU (Allemagne), Oak Ridge National Lab (USA), Obniinsk (Russie)
- Production directe : $^{226}\text{Ra}(p,2n)^{225}\text{Ac}$ avec un élément radioactif
 - ^{226}Ra ($T_{1/2} = 1600$ ans)

Pa 226 1,8 m	Pa 227 38,3 m	Pa 228 22 h	Pa 229 1,50 a	Pa 230 4,76 a	Pa 231 36,9 a	Pa 232 1,31 a	Pa 233 4,97 a
Th 225 8,72 d	Th 226 18,7 d	Th 227 18,7 d	Th 228 1,913 a	Th 229 7,89 a	Th 230 140,6 a	Th 231 25,5 h	Th 232 14,05·10 ¹⁰ a
Ac 224 2,9 h	Ac 225 10 d	Ac 226 29 h	Ac 227 21,7 a	Ac 228 6,13 h	Ac 229 62,7 m	Ac 230 122 s	Ac 231 7,5 m
Ra 223 11,43 d	Ra 224 3,66 d	Ra 225 14,8 d	Ra 226 1600 a	Ra 227 42,2 m	Ra 228 5,75 a	Ra 229 4,0 m	Ra 230 93 m

Red Direct
Brown Electron
Green Alpha Decay
Blue Beta Decay

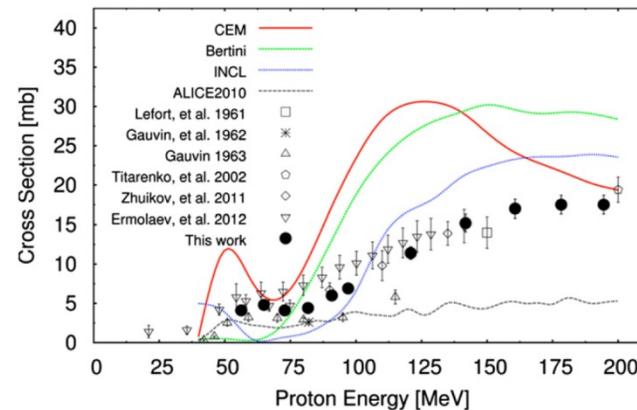
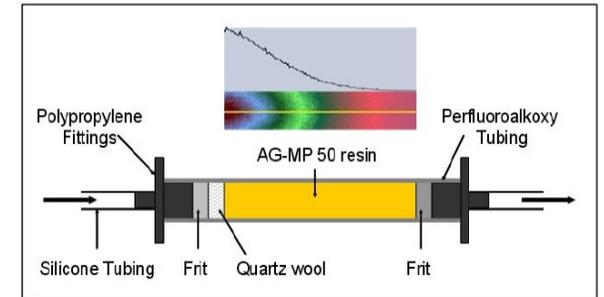


Fig. 1. Experimental and theoretical cumulative cross sections for the formation of ^{225}Ac by the proton bombardment of thorium.



Ac-225/Bi-213 generator in lead shielding with peristaltic pump for semiautomatic elution

- Un faisceau de protons à haute énergie est nécessaire (> 100 MeV) et une forte intensité est requise.
- Sites de production possibles : BNL (États-Unis), LANL (États-Unis), INR (Russie), laboratoires ithemba (Afrique du sud).

Lutetium-177

- Irradiation neutronique du ^{176}Lu enrichi,

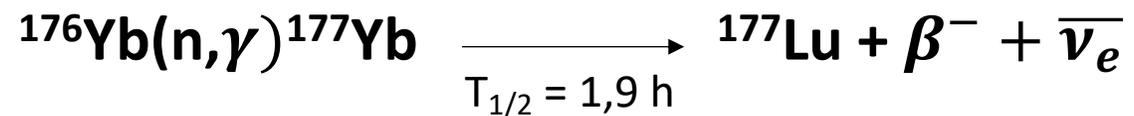


**Facile d'accès,
nombreux centres de production dans le monde**

Réaction secondaire

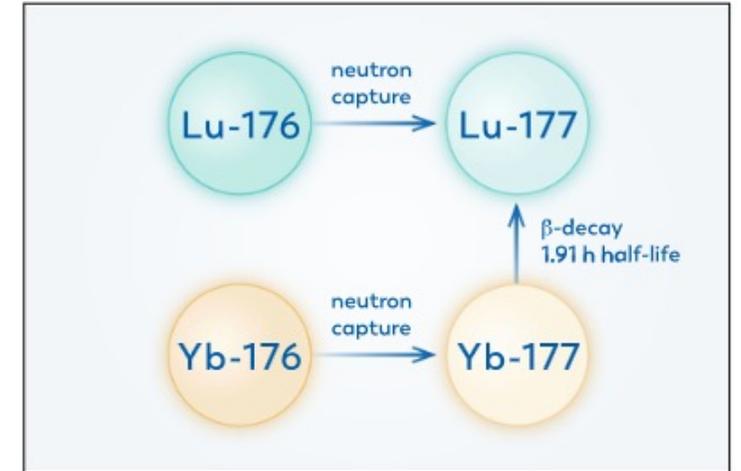
$^{177\text{m}}\text{Lu}$ radioactif (émission β^-) avec $T_{1/2} = 160,44$ jours
= problématique principale de gestion des déchets hospitalier

- Irradiation neutronique de l' ^{176}Yb qui permet indirectement la production de ^{177}Lu sans entraîneur



Réaction moins facile,

Peu de centres de production dans le monde **Pas d'impuretés de production**

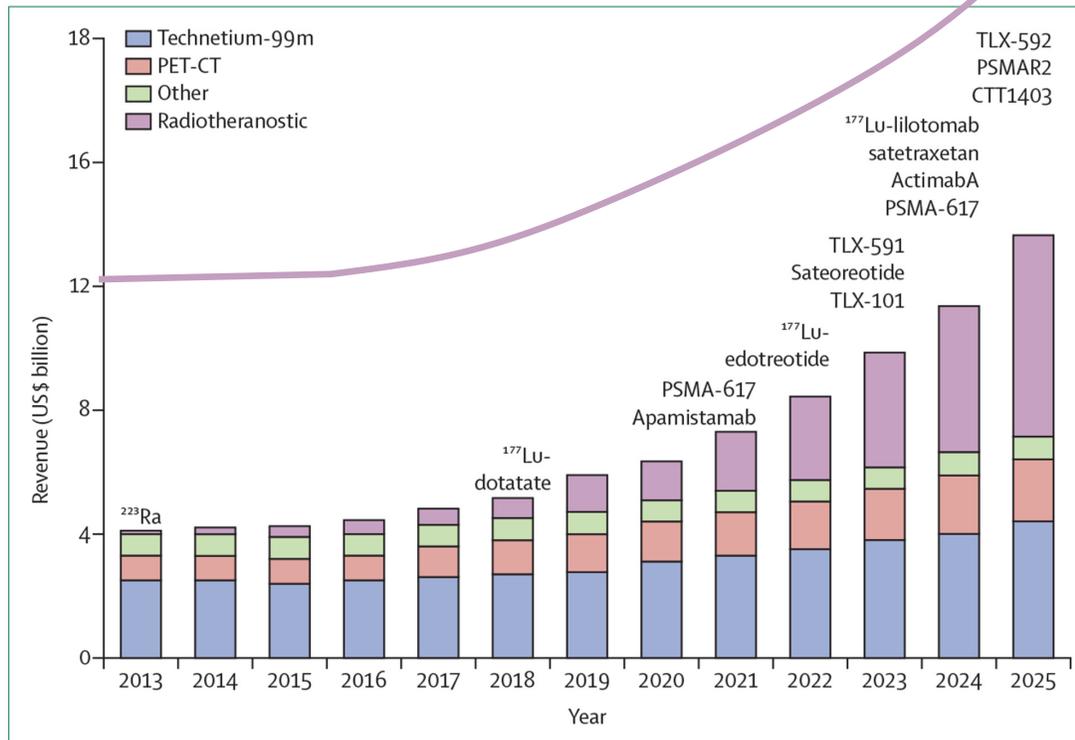


Réacteurs neutrons dont le flux de neutron est
> 1.10^{14} neutrons/cm².s

Demande en radionucléide exemple de la thérapie

Radionucléide à visée thérapeutique	Type ²	Catégorie ³	Éléments principaux justifiant le classement
¹⁷⁷ Lu	β	1	- AMM valide en France : Lutathéra (¹⁷⁷ Lu-DOTATATE) ; - probable AMM valide en France prochainement pour le ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 ; - 40 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN.
²²³ Ra	α	1	- AMM valide en France : Xofigo (Dichlorure de radium : ²²³ RaCl ₂) ; - utilisation décroissante du Xofigo du fait de problématiques de remboursement ; - 52 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN.
¹⁶⁶ Ho	β	2	- considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN.
²²⁵ Ac	α	2	- considéré très prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire, notamment du fait de son couplage possible avec le PSMA-617 ;
⁴⁷ Sc	β	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ⁴⁷ Sc forme des couples théranostiques avec le ⁴³ Sc et le ⁴⁴ Sc intéressants en termes de radiochimie car ce sont des isotopes du même élément (scandium).
⁶⁷ Cu	β	3	- considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - le ⁶⁷ Cu forme des couples théranostiques avec le ⁶⁴ Cu et le ⁶² Cu intéressants en termes de radiochimie car ce sont des isotopes du même élément (cuivre) ; - problématiques de production (difficultés de purification, rendements faibles).
¹⁶¹ Tb	β	3	- rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN (essais in vitro).
¹⁸⁸ Re	β	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 4 services de médecine nucléaire autorisés par l'ASN.
²¹¹ At	α	3	- considéré assez prometteur par les parties prenantes de la médecine nucléaire ; - 1 service de médecine nucléaire autorisé par l'ASN.
²¹² Bi	α	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
²¹² Pb	α	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
²¹³ Bi	α	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
²²⁷ Th	α	3	- quelquefois cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.
¹⁴⁹ Tb	α	4	- rarement cité par les parties prenantes de la médecine nucléaire.

Évolutions des applications de la Médecine Nucléaire



Thérapie & Théranostique

- Importance des besoins de formation pour accompagner cette évolution d'activité

Energies des α et β

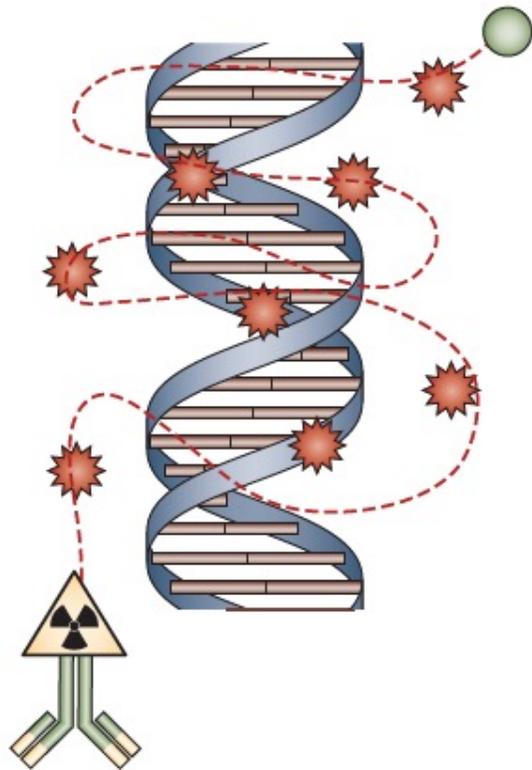
RNs	Half-life (hr)	E_α (MeV)
At-211	7.21	5.9, 7.5 % (42, 58)
Bi-212	1.01	6.04, 6.08, 9.0 % (26, 10, 64)
Bi-213	0.76	5.9 % (2)
Ac-225	240	6.0 % (100)
Ra-223	273.6	6.0 % (100)
Fm-255	20.1	7.02 % (93.4)
Tb-149	4.15	3.967 % (17)

Energie	Alpha	Electron
5 keV	98,9 nm	450 nm
20 keV	377,5 nm	8,5 μ m
50 keV	815 nm	43 μ m
100 keV	1,3 μ m	0,14 mm
500 keV	3,6 μ m	0,2 cm
1 MeV	5,9 μ m	0,4 cm
2 MeV	11,4 μ m	1 cm
3 MeV	18,4 μ m	1,5 cm
5 MeV	37,3 μ m	2,5 cm
7 MeV	62 μ m	3,5 cm
10 MeV	110 μ m	5 cm
15 MeV	215 μ m	7,2 cm
20 MeV	353 μ m	9,3 cm
50 MeV	1,8 mm	19,8 cm
100 MeV	6,3 mm	32,5 cm

Le lutécium-177 **0,498 MeV (79,3 %)**
 $T_{1/2} = 6,65$ j
L'iode-131 **0,606 MeV (90%)**
 $T_{1/2}$ environ 8 j
Yttrium-90 **2,28 MeV**
 $T_{1/2} = 2,7$ j

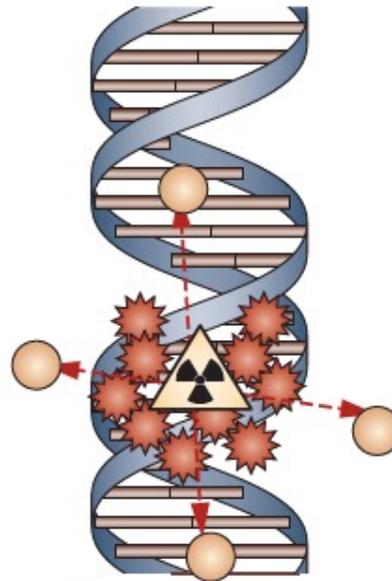
Emission utilisée en thérapie

β particles



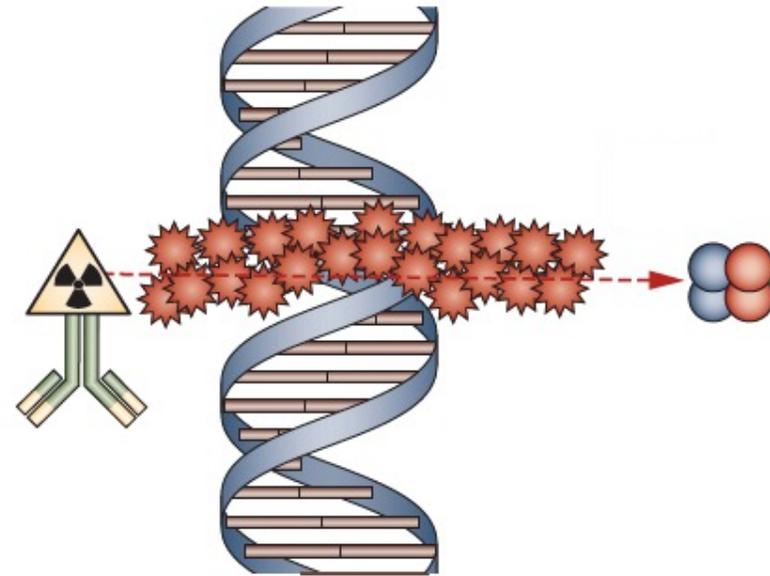
LET: 0.2 keV/ μ m

Auger electrons



LET: 4–26 keV/ μ m

α particles



LET: 50–230 keV/ μ m

« The hopeful eight »

211

At

7.2 h

212

Bi

60 min

212

Pb

10.6 h

223

Ra

11.4 d

213

Bi

46 min

225

Ac

9.9 d



149

Tb

4.1 h

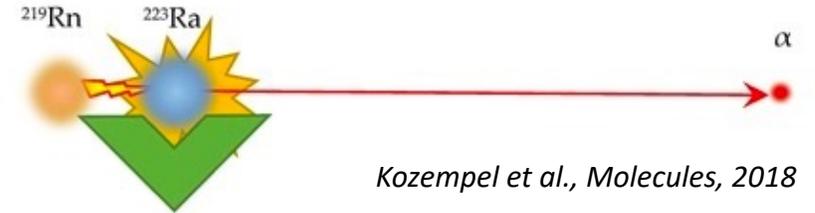
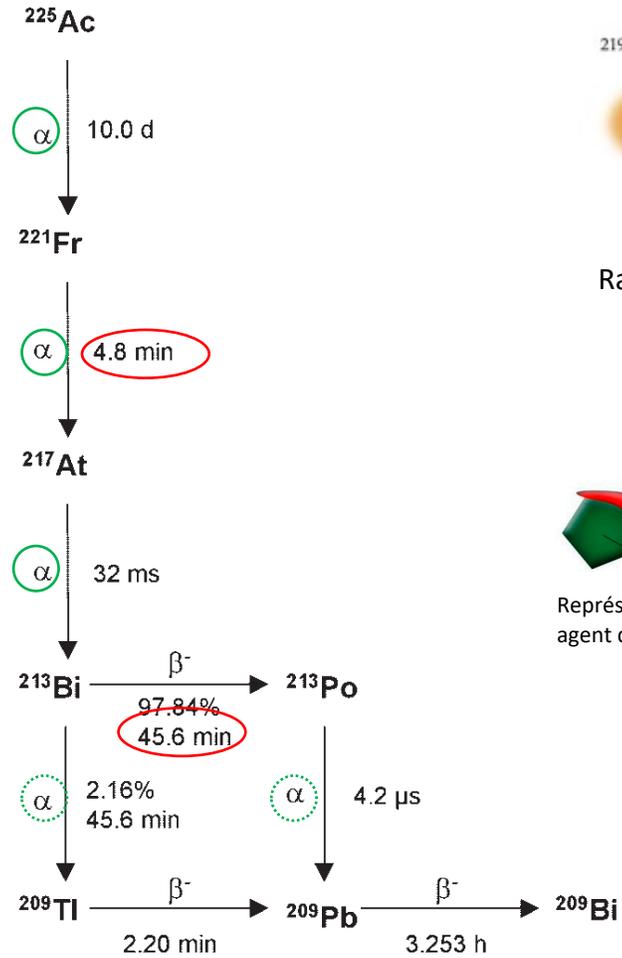
227

Th

18.7 d

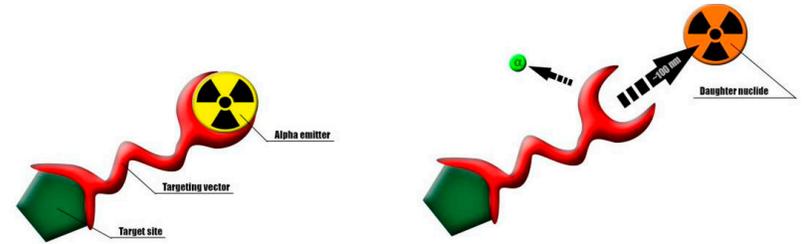
Chaine de décroissance et impact

- ^{223}Ra (4 particules α)
- ^{225}Ac (4 particules α)
- ^{227}Th (5 particules α)



Kozempel et al., Molecules, 2018

Radiopharmaceutique



Représentation schématique d'un radionucléide fille en recul se détachant d'un agent de ciblage à la suite d'une désintégration alpha

de Kruijff, Pharmaceuticals, 2015

Influence du radionucléide ; exemple de l'Astate-211

Production :

- Cyclotron, $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ (maximum cross-section à 31 MeV)

Radiochimie :

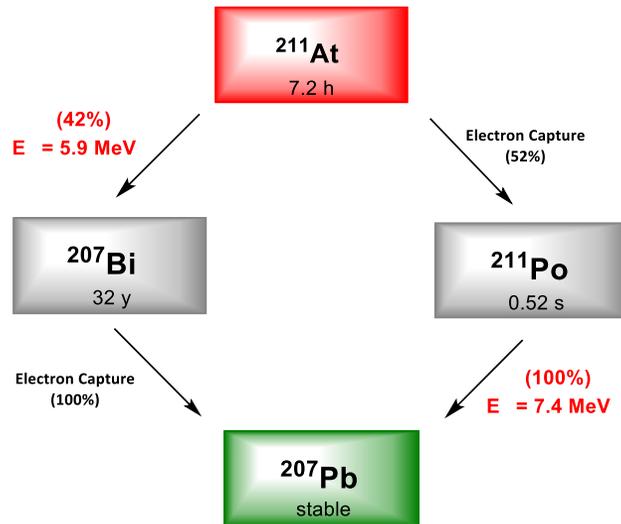
- Formation de liaisons covalentes
- Comportement chimique similaire à celui des halogènes (en particulier l'iode)
- Propriétés métalliques

Études pré-cliniques :

- Stabilité de la liaison carbone- ^{211}At
- Possibilité d'accumulation dans des organes cibles (thyroïde, estomac)

Applications cliniques :

- ^{211}At -ch81C6 / ^{211}At -MX35 F(ab')₂ / ^{211}At -BC8-B10 / ^{211}At -OKT10-B10



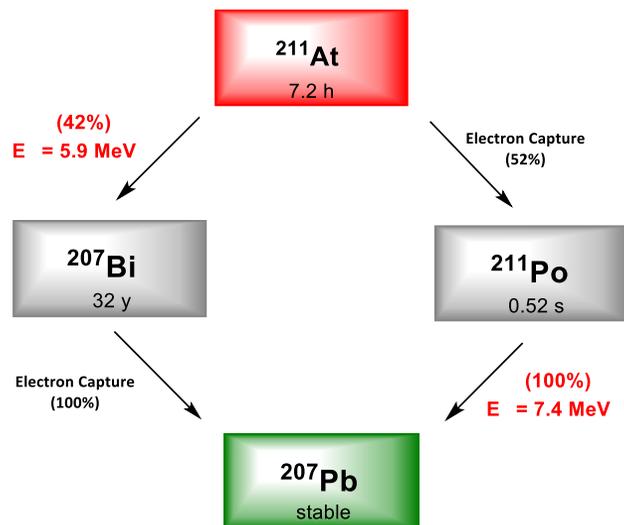
Influence du radionucléide ; exemple de l'Astate-211

Production :

- Cyclotron, $^{209}\text{Bi}(\alpha,2n)^{211}\text{At}$ (maximum cross-section à 31 MeV)

Radiochimie :

- Formation de liaisons covalentes
- Comportement chimique similaire à celui des halogènes (en particulier l'iode)
- Propriétés métalliques



ACCOUNTS
of chemical research

pubs.acs.org/accounts

Article

Advances in the Chemistry of Astatine and Implications for the Development of Radiopharmaceuticals

François Guérard,* Clémence Maingueneau, Lu Liu, Romain Eychenne, Jean-François Gestin, Gilles Montavon,* and Nicolas Galland*



Cite This: *Acc. Chem. Res.* 2021, 54, 3264–3275



Read Online



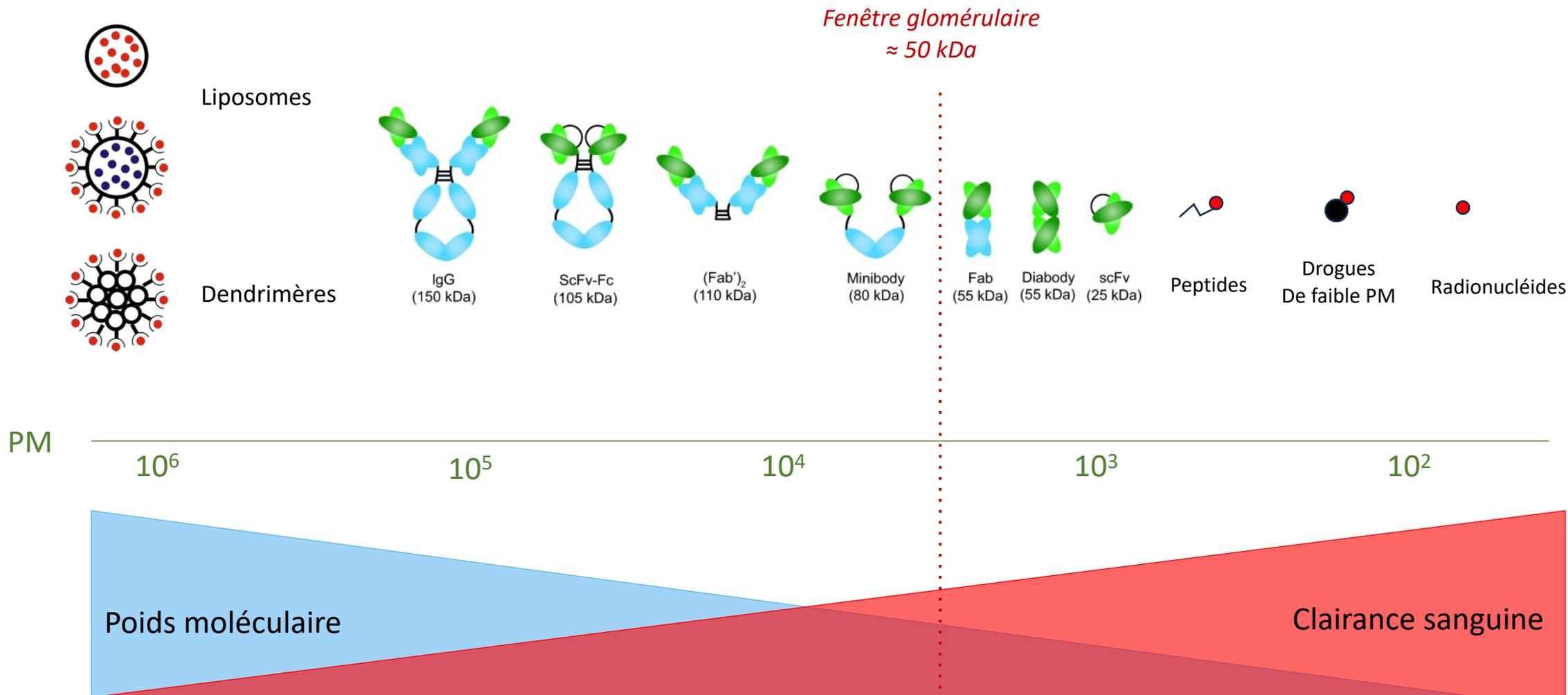
Les vecteurs



Inserm



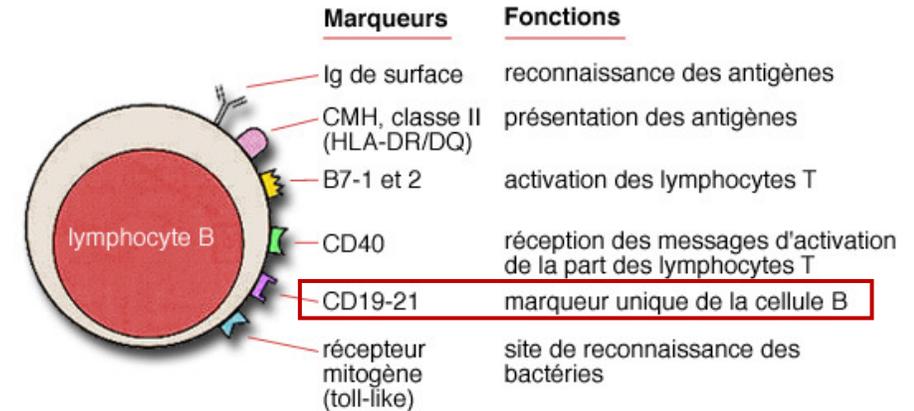
Les vecteurs



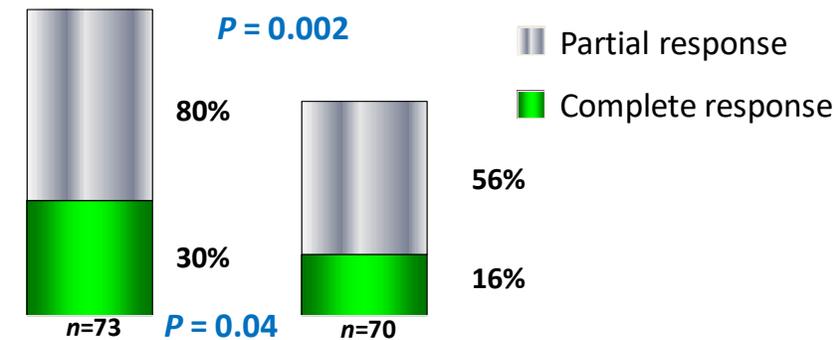
Anticorps et hémopathies

- **Rituximab** (Rituxan): Anticorps monoclonal chimérique (murin et humain) ciblant l'antigène **CD20**
- **CD20**: exprimé par les lymphocytes B au cours de leur développement mais ni exprimé ni par les cellules de la moelle osseuse ni par les cellules circulantes.

- 2 Anticorps radiomarqués:
 - Zevalin: ^{90}Y -ibritumomab
 - Bexxar: ^{131}I -tositumomab
 - **Effets synergiques** liés à l'immunothérapie et aux rayonnements ionisants
 - Permettent d'obtenir significativement plus de réponses objectives et de réponses complètes que le Rituximab seul.



At Week 13 after beginning treatment

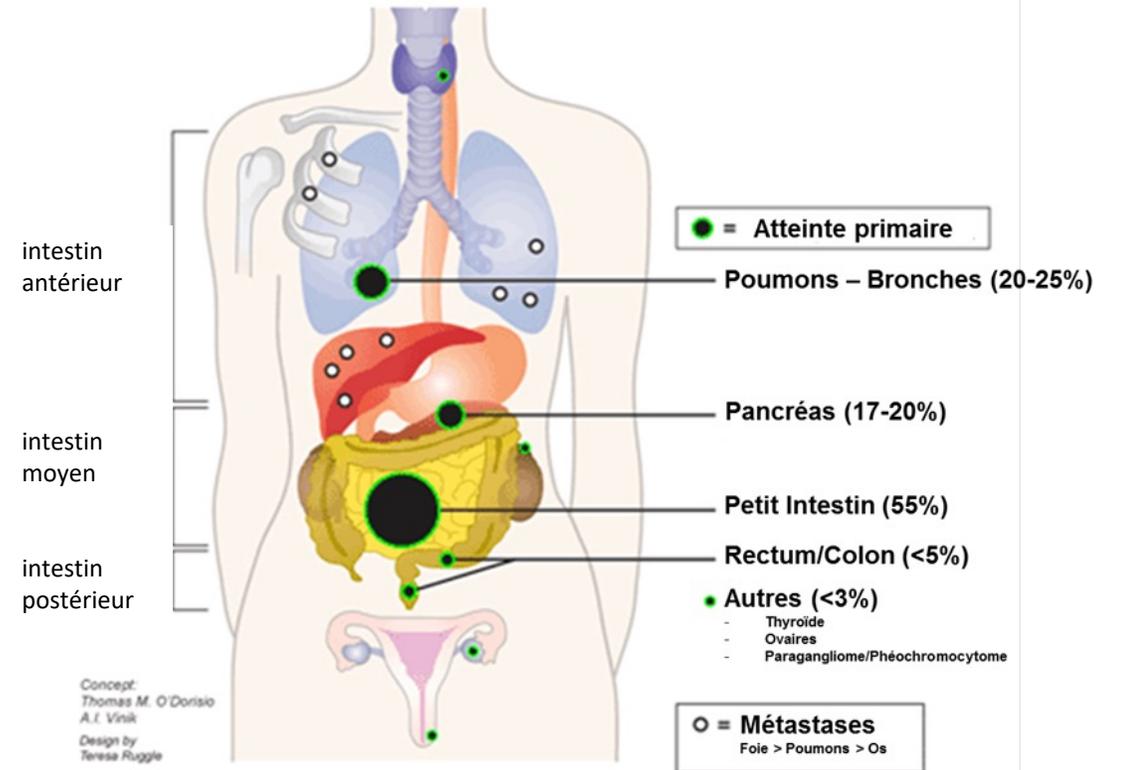


Zevalin® Rituximab
 Witzig TE et al. J Clin Oncol. 2002, 20:2453-63.

Peptide Receptor RadioNuclide Therapy (PPRT)

Tumeurs neuroendocrines (TNE)

- Groupe très hétérogène de tumeurs
- Se développe à partir du système endocrinien diffus.
- Synthèse de nombreux **peptides**/neurotransmetteurs
- Evolution indolente
- Fréquence élevée d'atteinte métastatique au diagnostic



Peptide Receptor RadioNuclide Therapy (PPRT)

Cancer de la prostate résistant à la castration

avec inefficacité ou intolérance de la chimiothérapie et/ou de l'hormonothérapie de dernière génération.

4 cycles de 6 à 8 GBq

JD Evans et al. 2018

Antigène membranaire spécifique de la prostate (glutamate carboxypeptidase II)

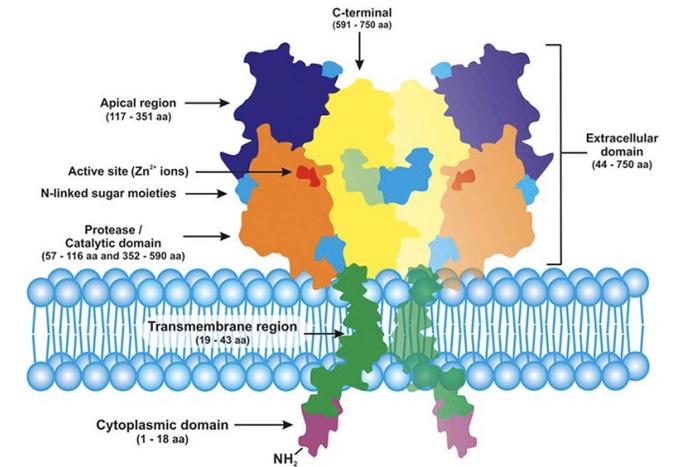
Physiologiquement exprimée :

- Glandes salivaires et lacrymales
- Intestin proximal
- Reins et vessie
- Parfois vésicule biliaire

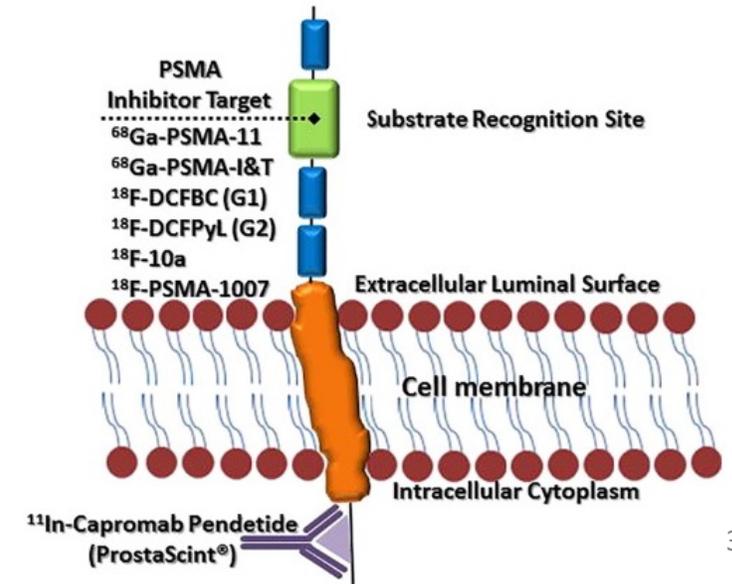
Nombreux ligands ou Ac du PSMA pouvant être internalisés

Expression tumorale :

- élevée dans les cellules de tumeur prostatique
- dans les néo-vaisseaux tumoraux (rein, poumons, seins, glioblastome...)



O'Driscoll et al Br. J. Pharmacol. 2016, 173, 3041.



RIV du Futur

- **Optimiser la sélection des patients**
- **Optimiser la prédiction** des effets indésirables ou des effets thérapeutiques
- **Optimiser la dose** ou l'**activité thérapeutique optimale** à administrer
- **Optimiser** la place des thérapies de RIV dans la prise en charge des patients
- **Développer de nouvelles cibles/nouvelles thérapies**

La sélection des candidats à la RIV

- Le « bon » patient
 - État général **correct**
 - (*Peu de **comorbidités** ou de **traitements antérieurs** pouvant favoriser une toxicité de la RIV*)
- La « bonne » maladie
 - Maladie **métastatique évolutive**, mais pas flambante!
 - **Pas trop tard**
- Les « bonnes » lésions
 - **Lésions surexprimant la cible**
 - (*Ecarter une **hétérogénéité lésionnelle** avec contingent peu différencié associé*)



**OUI
NIDE
IOU
en RCP**

Une clé : le théranostic

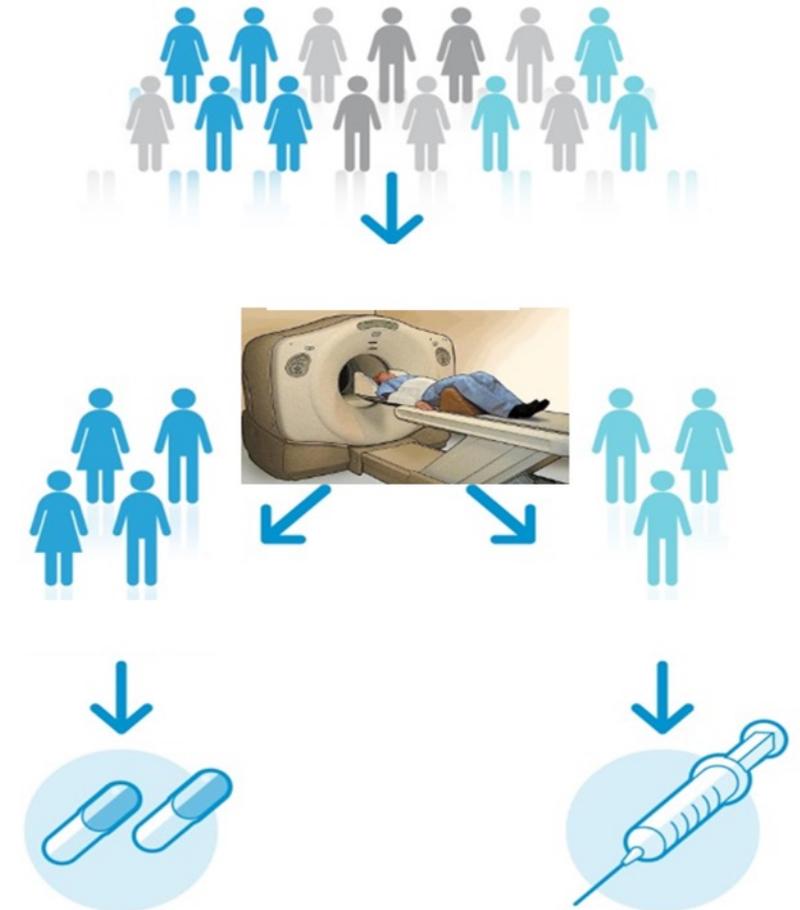
utilisation d'un test diagnostique, identifiant un marqueur, pour orienter la thérapeutique du patient en fonction de son statut

- Déterminer la **localisation** et l'**accessibilité** d'une lésion étudiée à un agent thérapeutique potentiel

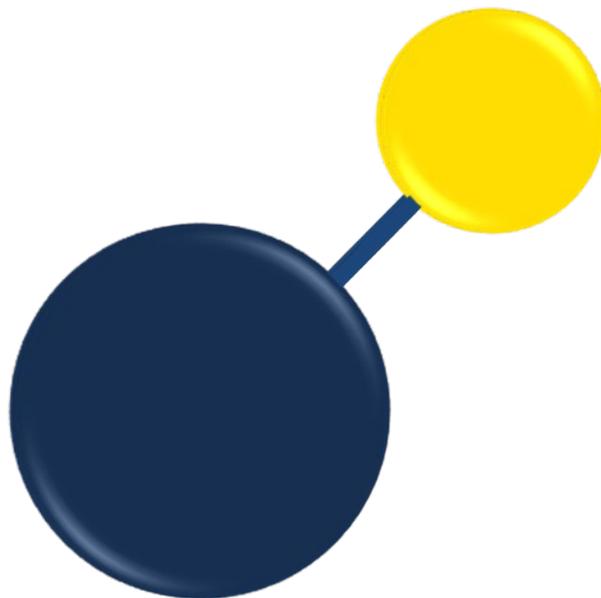
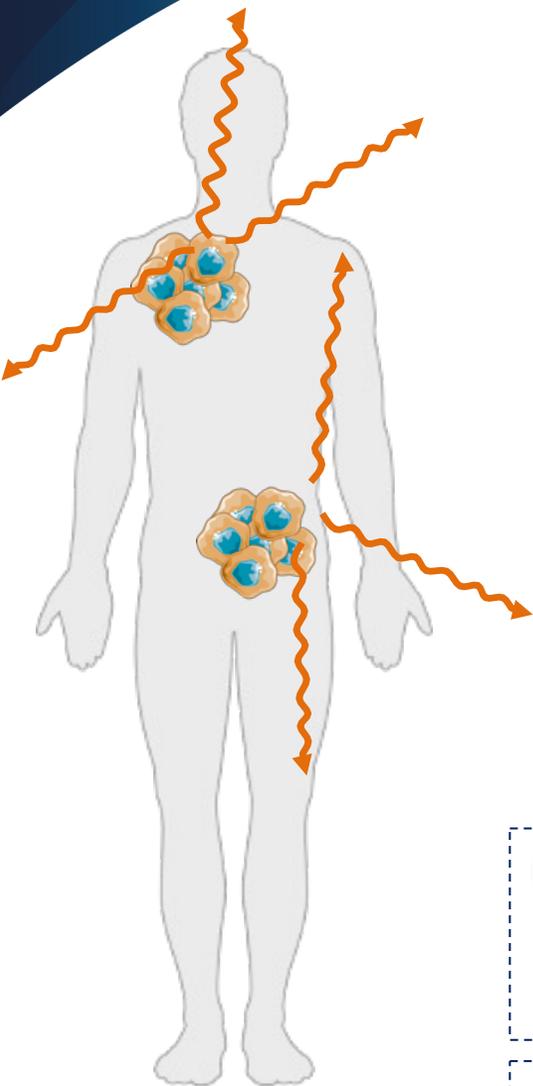
- Explorer la **biodistribution** d'un agent thérapeutique potentiel afin de prédire ces effets (+ ou -)

- Déterminer la **dose** ou l'**activité thérapeutique optimale** à administrer

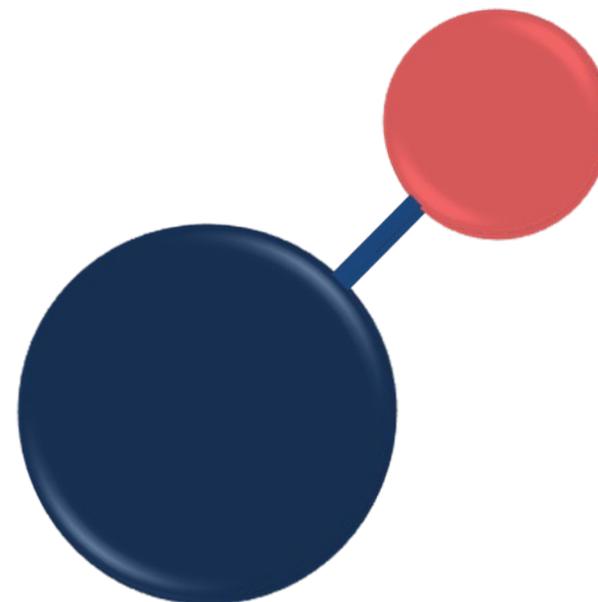
- Prédire la **réponse** au traitement



Théranostic en Médecine Nucléaire



γ et β^+ : Imagerie



β^- et α : Thérapie

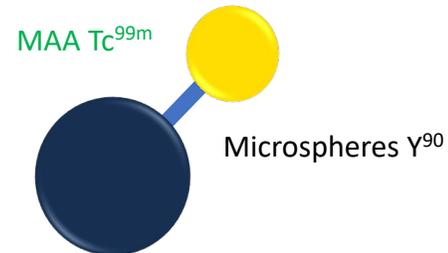
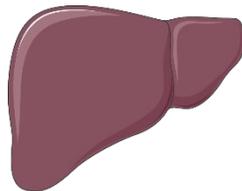
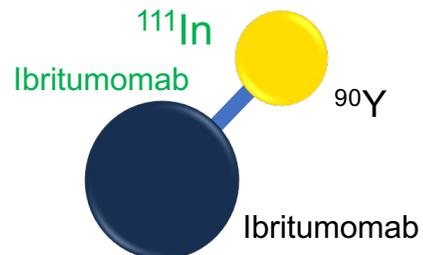
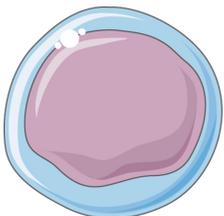
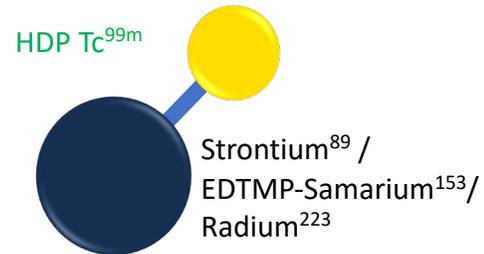
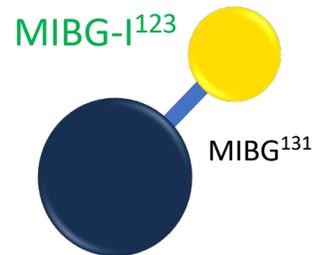
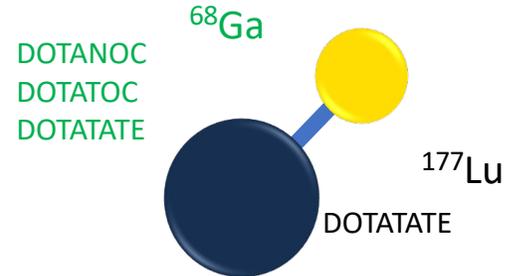
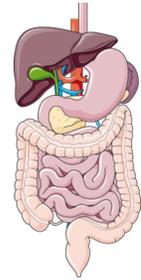
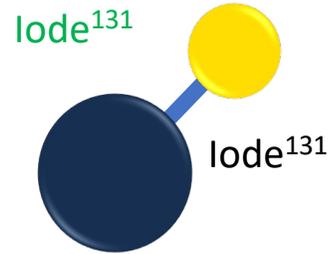
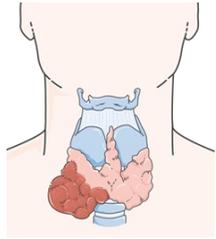
- Utilisation de MRP permettant de diagnostiquer une maladie spécifique associés à des MRP identiques ou similaires pour traiter cette maladie spécifique
- Idéalement **une cible, un vecteur et deux radionucléides**

Théranostic en Médecine Nucléaire

Exemples de médicaments radiopharmaceutiques théranostic compagnons en médecine nucléaire

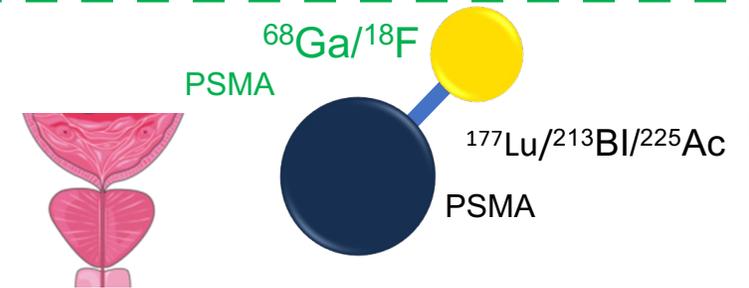
Différences entre l'agent diagnostique et l'agent thérapeutique compagnons	Agent diagnostique	Agent thérapeutique	Application
Vecteur identique	Microsphères	Microsphères	Radioembolisation des cancers hépatiques
Radionucléide identique	^{166}Ho (dose traceuse)	^{166}Ho	
Vecteurs différents	Macro-agrégats d'albumine	Microsphères	Radioembolisation des cancers hépatiques
Radionucléides différents	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	^{90}Y	
Vecteurs similaires	PSMA-11	PSMA-617	Traitement des tumeurs neuro-endocrines digestives
Radionucléides différents	^{68}Ga	^{177}Lu	
Vecteur identique	SARTATE	SARTATE	Traitement des tumeurs neuro-endocrines
Radionucléides isotopes du même élément	^{64}Cu	^{67}Cu	

Théranostic aujourd'hui



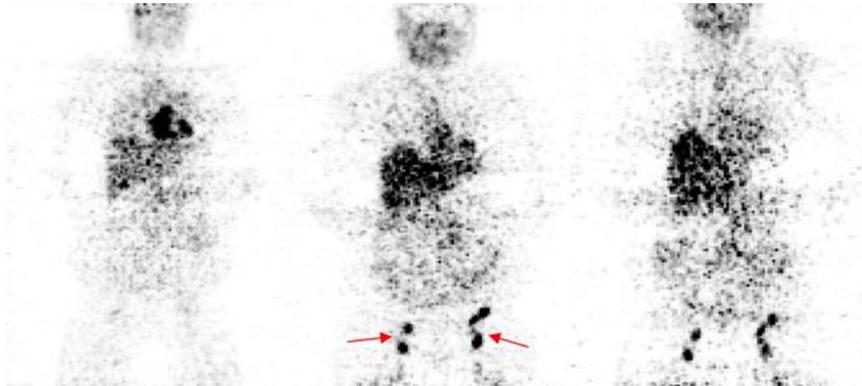
TEMP/CT

TEP/CT



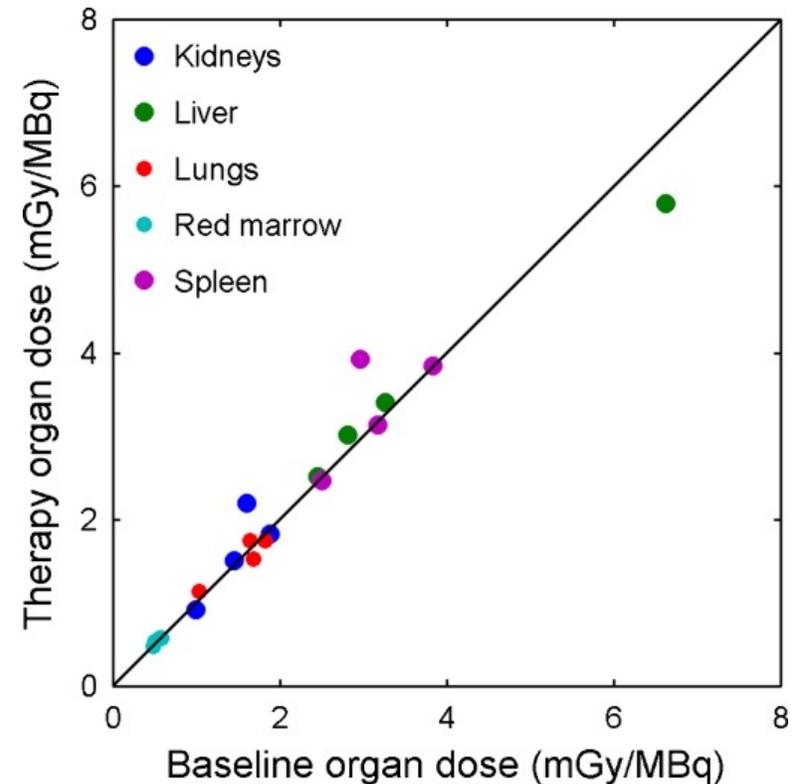
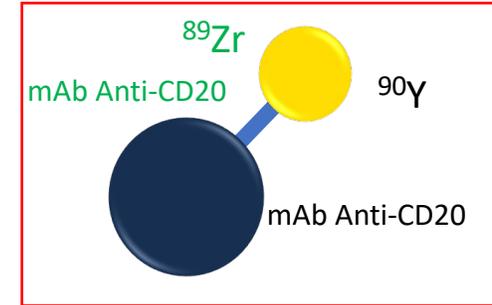
Théranostic et hémopathies

Dosimétrie avant radio-immunothérapie (RIT)

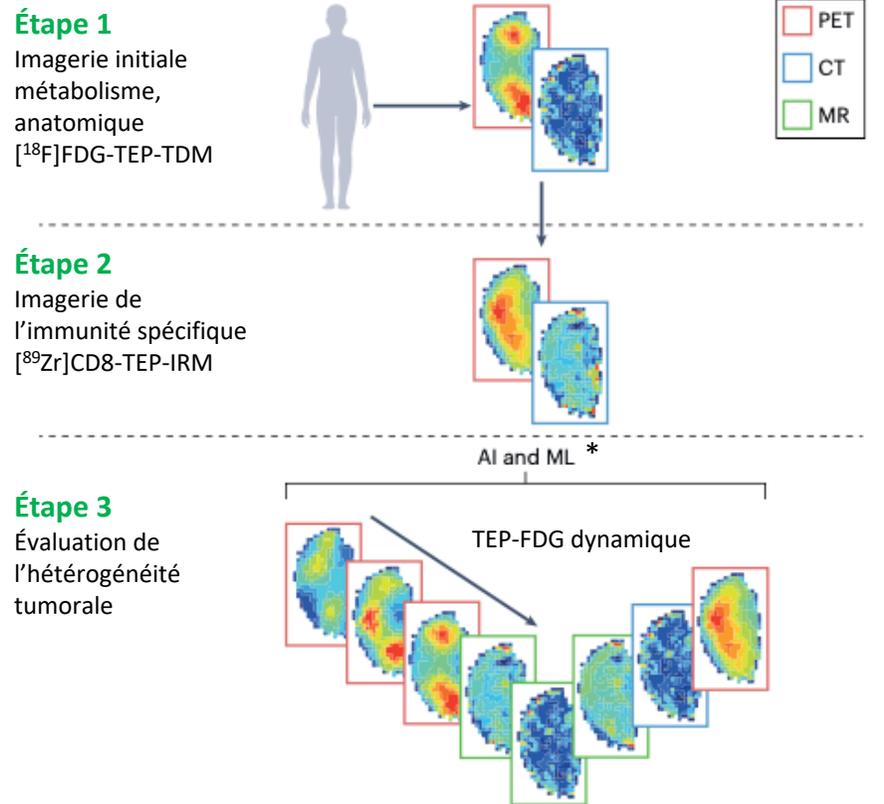


Rizvi *et al.*, 2012

- ^{89}Zr -ibritumomab tiuxetan (**diagnostic**)
- ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan (**thérapie**)



Théranostic et futur



Étape 4

Profil multiparamétrique de l'hétérogénéité tumorale

Précision du diagnostic et planification de traitement

Adaptation du traitement

Étape 5

Traitement : imagerie spécifique et thérapie guidée par l'image

Imagerie du stress cellulaire

Imagerie de l'immunité

Imagerie métabolique

Imagerie initiale

Début de traitement

Étape 6

Imagerie de suivi

AI and ML

Étape 7

Aspects multiparamétrique des informations d'imagerie

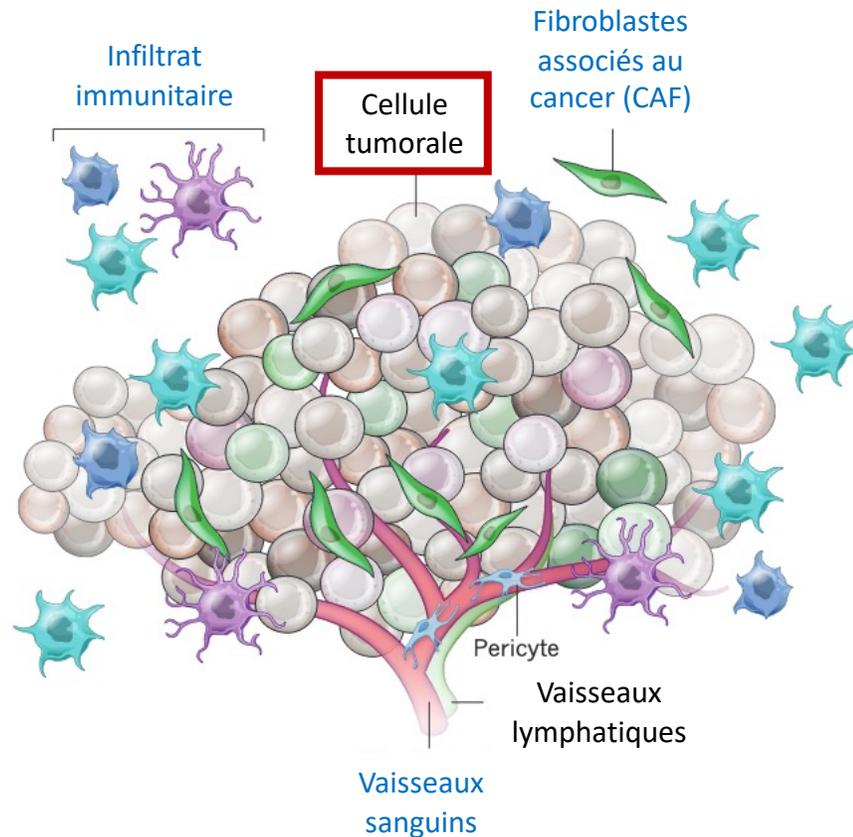
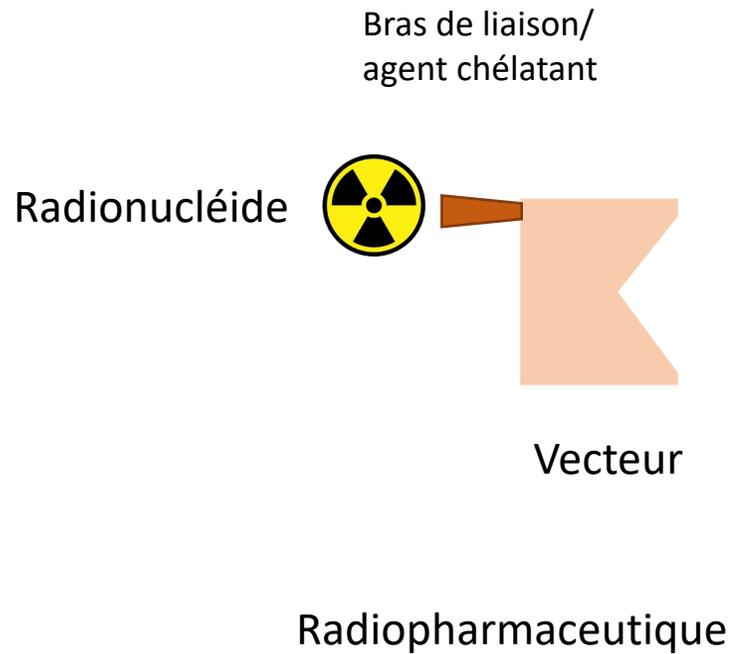
Imagerie multiparamétrique adaptée

Continuité de traitement

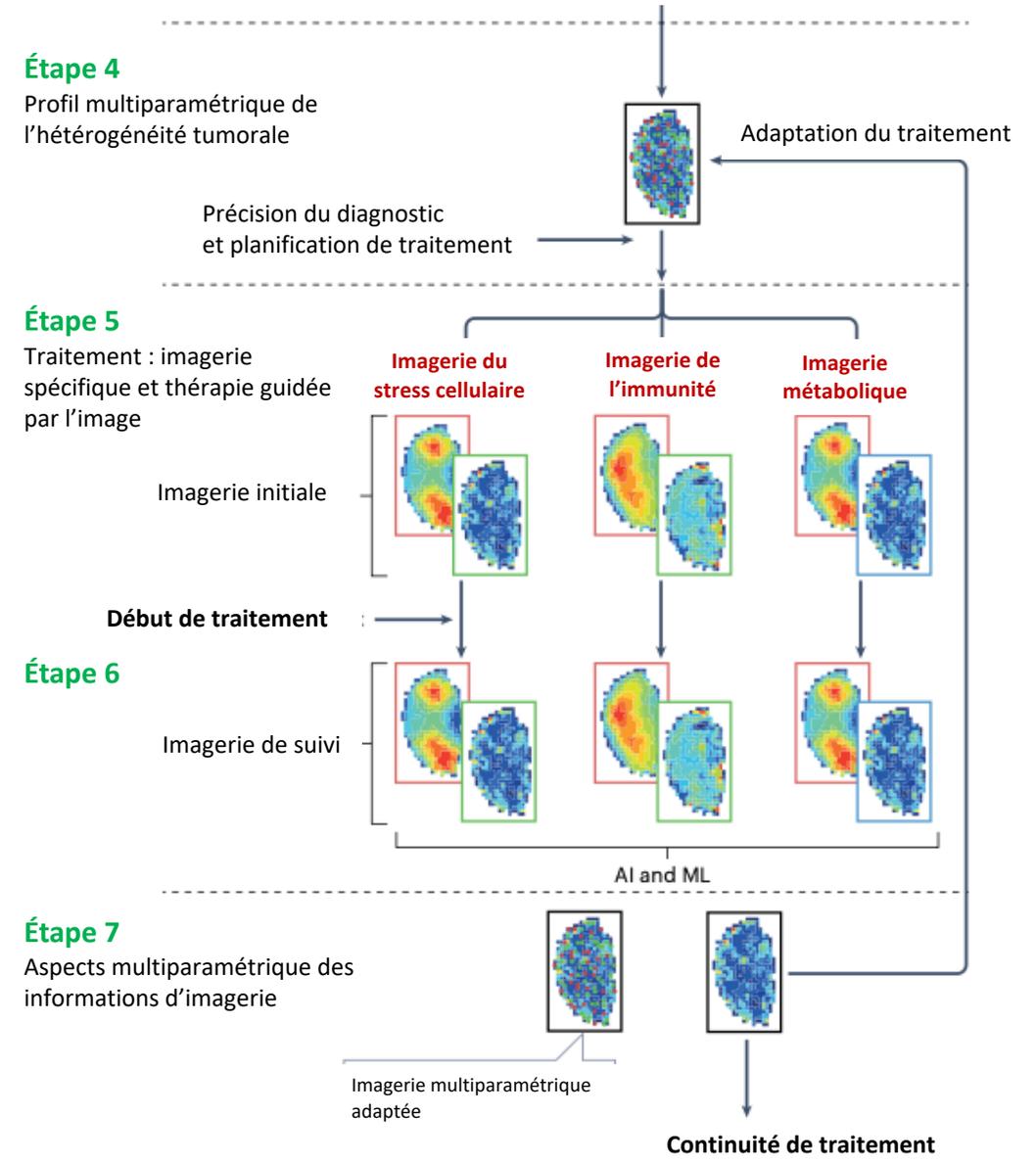
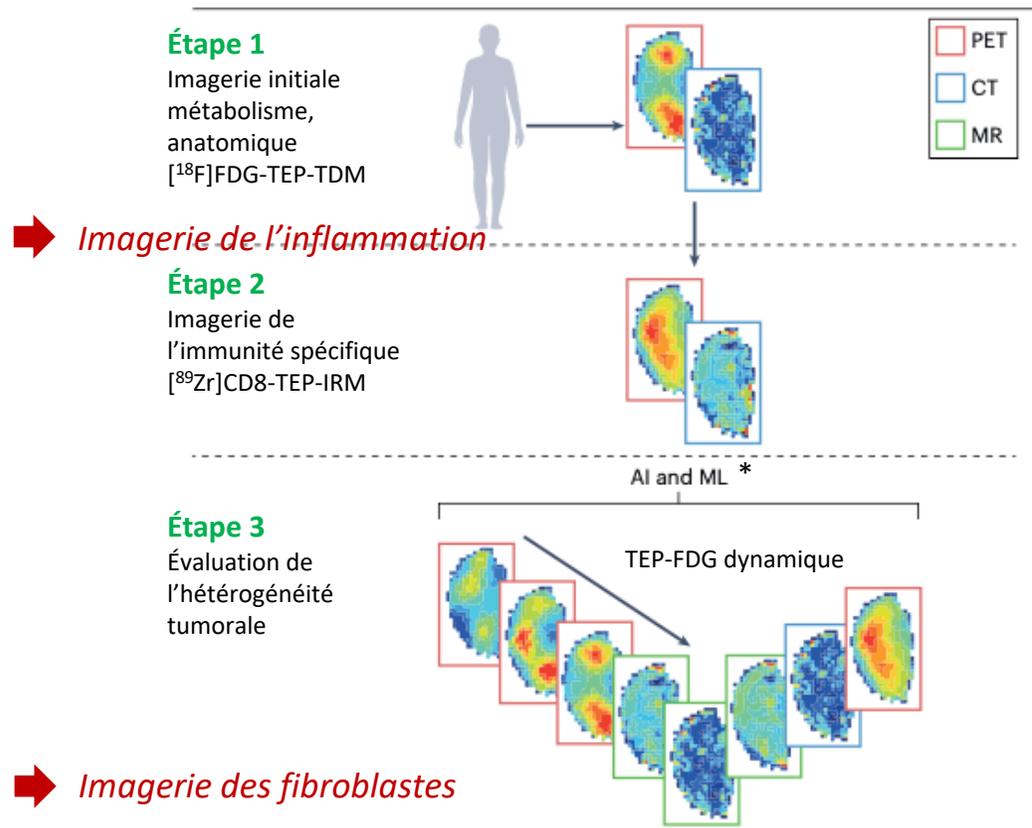
* AI : intelligence artificielle
ML : « Machine learning »

Radiothérapie interne vectorisée

les principes



Théranostic et futur



* AI : intelligence artificielle
ML : « Machine learning »

RIV du Futur

- **Optimiser la sélection** des patients
- **Optimiser la prédiction des effets indésirables ou des effets thérapeutiques**
- **Optimiser la dose** ou l'**activité thérapeutique optimale** à administrer
- **Optimiser** la place des thérapies de RIV dans la prise en charge des patients
- **Développer de nouvelles cibles/nouvelles thérapies**

Normalisation de la sélection

Annals of Nuclear Medicine (2018) 32:512–522
<https://doi.org/10.1007/s12149-018-1291-7>

REVIEW ARTICLE



Molecular imaging reporting and data systems (MI-RADS): a generalizable framework for targeted radiotracers with theranostic implications

Rudolf A. Werner^{1,2,3} · Ralph A. Bundschuh⁴ · Lena Bundschuh⁴ · Mehrbod S. Javadi¹ · Takahiro Higuchi^{2,5} ·
Alexander Weich^{3,6} · Sara Sheikhbahaei¹ · Kenneth J. Pienta⁷ · Andreas K. Buck^{2,3} · Martin G. Pomper¹ ·
Michael A. Gorin^{1,7} · Constantin Lapa^{2,3} · Steven P. Rowe^{1,7}

**Imagerie moléculaire
Système de rapports et de données**

1	1A	Benign lesion, characterized by biopsy or anatomic imaging without abnormal uptake	n/a	1	N
	1B	Benign lesion, characterized by biopsy or anatomic imaging with abnormal uptake	n/a	2–3	N
2		Soft-tissue site or bone lesion atypical for metastatic PCa or NET	n/a		N
3	3A	Equivocal uptake in soft-tissue lesion typical of PCa or NET	B, F/U	1–2	N
	3B	Equivocal uptake in bone lesion not atypical of PCa or NET	B, F/U	1–2	N ^b
	3C	Intense uptake in site highly atypical of all but advanced stages of PCa or NET (i.e., high likelihood of nonprostatic/non-NET malignancy or other benign tumor)	B	3	N
	3D	Lesion suggestive of malignancy on anatomic imaging but lacking uptake. For SSTR-RADS: 2-deoxy-2-[¹⁸ F]-fluoro-D-glucose [¹⁸ F]-FDG is recommended to rule out potential dedifferentiation of a single lesion	B, F/U	Not available	N ^b
4		Intense uptake in site typical of PCa or NET but lacking definitive findings on conventional imaging	n/a	3	Y
5		Intense uptake in site typical of PCa or NET but with definitive findings on conventional imaging	n/a	3	Y

Optimisation en RIV

Normalisation du suivi

Review

The Challenge of Evaluating Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: The Present and the Future

Virginia Liberini ^{1,2,*}, Martin W. Huellner ² , Serena Grimaldi ¹, Monica Finessi ¹, Philippe Thuillier ^{1,3}, Alfredo Muni ⁴, Riccardo E. Pellerito ⁵, Mauro G. Papotti ^{6,7}, Alessandro Piovesan ⁸, Emanuela Arvat ⁹ and Désirée Deandreis ¹

Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria

Progression criterion	Explanation
2 or more new PSMA-positive lesions	Appearance of 2 or more new PSMA-positive distant lesions
1 new PSMA-positive lesion	Appearance of 1 new PSMA-positive lesion plus consistent clinical or laboratory data and recommended confirmation by biopsy or correlative imaging within 3 mo of PSMA PET
No new lesions but size increase	Increase by $\geq 30\%$ in size or uptake plus consistent clinical or laboratory data and confirmation by biopsy or correlative imaging within 3 mo of PSMA PET

RIV du Futur

- **Optimiser la sélection** des patients
- **Optimiser la prédiction** des effets indésirables ou des effets thérapeutiques
- **Optimiser la dose ou l'activité thérapeutique optimale à administrer**
- **Optimiser** la place des thérapies de RIV dans la prise en charge des patients
- **Développer de nouvelles cibles/nouvelles thérapies**

Optimisation en RIV



Faire ou ne pas faire de la dosimétrie...

Individualized Dosimetry for Theranostics: Necessary, Nice to Have, or Counterproductive?

Uta Eberlein¹, Marta Cremonesi², and Michael Lassmann¹

J Nucl Med 2017; 58:97S–103S
DOI: 10.2967/jnumed.116.186841



Dosimétrie en RIV

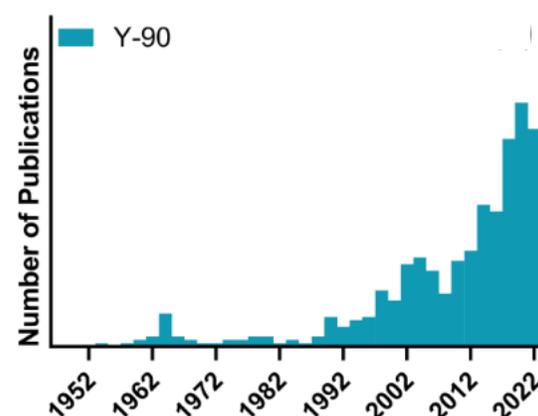
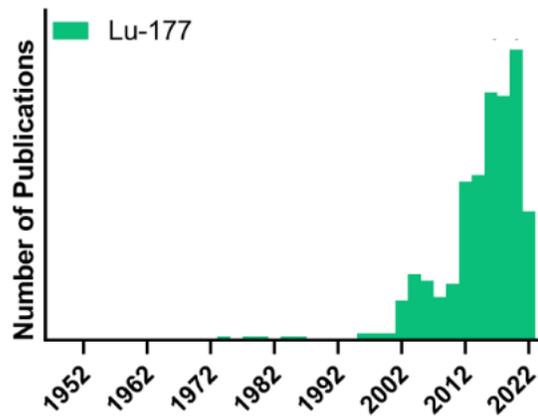
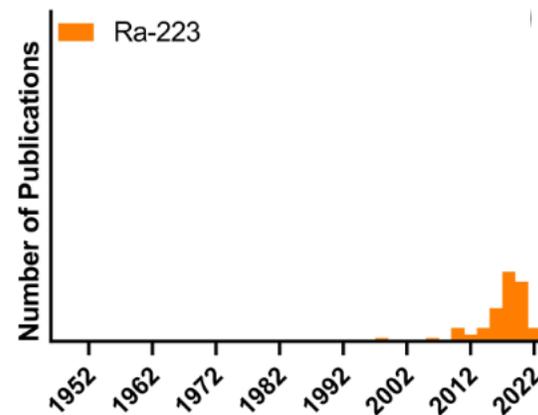
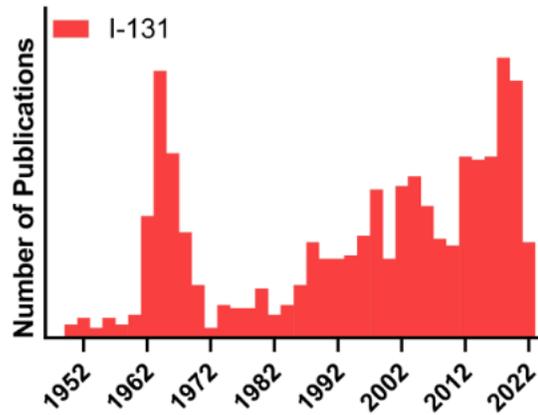
■ **Dosimétrie différente de la radiothérapie externe**

- Pas de relation simple entre activité administrée/dose absorbée/effets
 - critères radiobiologiques
 - débit de dose absorbée (Irradiation continue à bas débit de dose), hétérogénéité de la distribution de la dose absorbée, sensibilité des tissus
 - critères liés à la physique des rayonnements
 - maîtrise du flux de particules complète en radiothérapie externe versus dispersion des sources en RIV.
 - des critères liés au manque de précision du calcul de la dose absorbée en radiothérapie moléculaire?

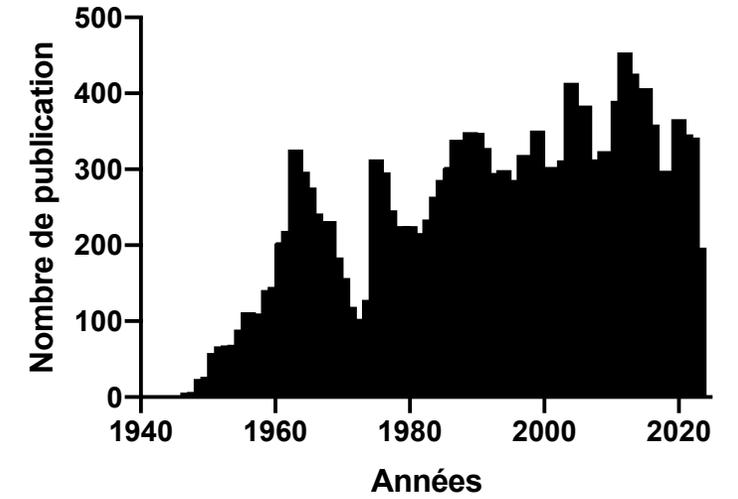
■ **Nécessité de connaissance au préalable de la biodistribution**

- Dans tissus sains
- Dans tissus tumoraux (hétérogénéité)

Dosimétrie en RI



Dosimétrie ¹³¹I



Dosimétrie en RIV

Preuve que la dosimétrie améliore les résultats cliniques

... « L'essai (^{177}Lu -DOTA- TATE) a démontré que la dosimétrie spécifique au patient *est clairement réalisable* avec une faible toxicité et une efficacité prometteuse. » ...

... « À la lumière de rapports et d'essais cliniques récemment publiés, le Comité directeur de dosimétrie mondiale de TheraSphere s'est à nouveau réuni pour examiner les nouvelles données et mettre à jour les *recommandations cliniques et dosimétriques* précédemment publiées pour le traitement du carcinome hépatocellulaire. » ...



Theranostics and Patient-Specific Dosimetry

Bryan Bednarz, PhD

Radiopharmaceutical therapy (RPT) is an invigorated form of cancer therapy that systematically delivers targeted radioactive drugs to cancer cells. Theranostics is a type of RPT that utilizes imaging, either of the RPT drug directly or a companion diagnostic, to inform whether a patient will benefit from the treatment. Given the ability to image the drug onboard theranostic treatments also lends itself readily to patient-specific dosimetry, which is a physics-based process that determines the overall absorbed dose burden to healthy organs and tissues and tumors in patients. While companion diagnostics identify who will benefit from RPT treatments, dosimetry determines how much activity these beneficiaries can receive to maximize therapeutic efficacy. Clinical data is starting to accrue suggesting tremendous benefits when dosimetry is performed for RPT patients. RPT dosimetry, which was once performed by florid and often inaccurate workflows, can now be performed more efficiently and accurately with FDA-cleared dosimetry software. Therefore, there is no better time for the field of oncology to adopt this form of personalized medicine to improve outcomes for cancer patients.

Semin Radiat Oncol 33:317–326 © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

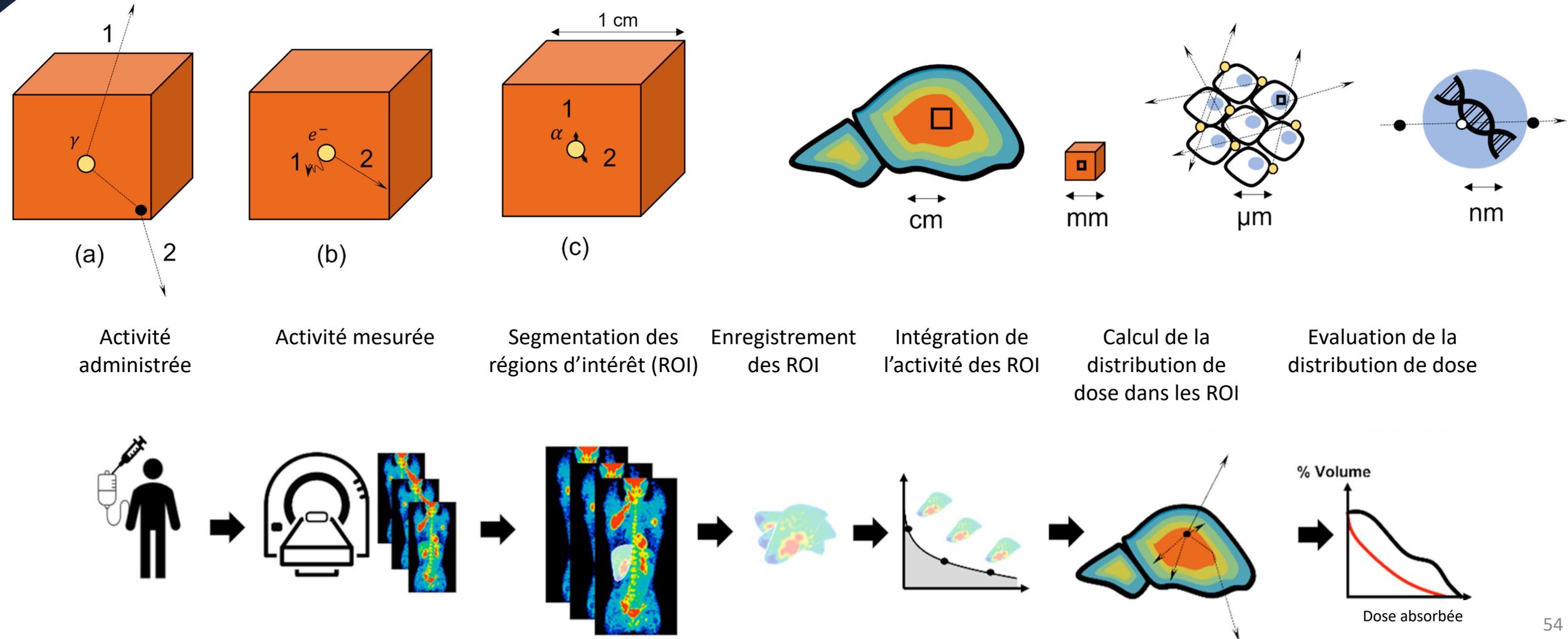
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2023) 50:328–343
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-05956-w>

GUIDELINES

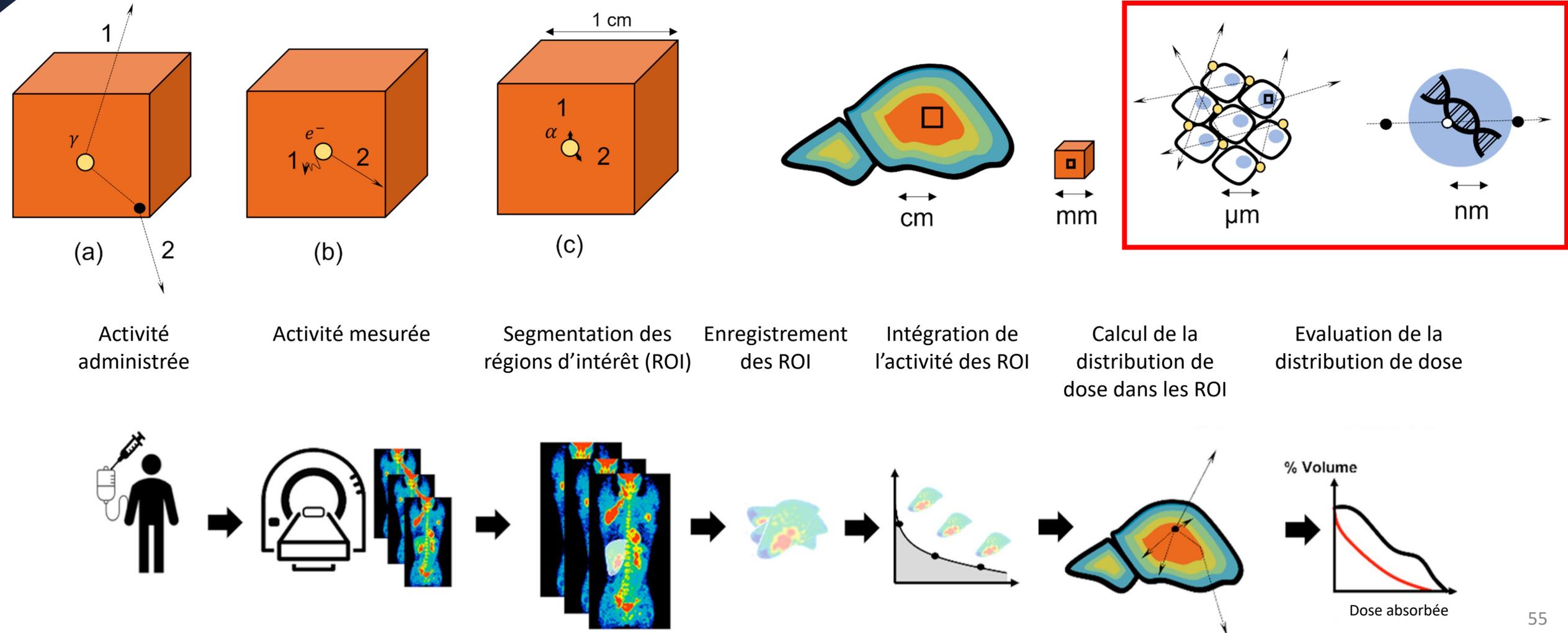
Clinical, dosimetric, and reporting considerations for Y-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: updated 2022 recommendations from an international multidisciplinary working group

Riad Salem¹ · Siddharth A. Padia² · Marnix Lam³ · Carlo Chiesa⁴ · Paul Haste⁵ · Bruno Sangro⁶ · Beau Toskich⁷ · Kirk Fowers⁸ · Joseph M. Herman⁹ · S. Cheenu Kappadath¹⁰ · Thomas Leung¹¹ · Daniel Y. Sze¹² · Edward Kim¹³ · Etienne Garin¹⁴

Dosimétrie en RI



Dosimétrie en RI



RIV du Futur

- **Optimiser la sélection** des patients
- **Optimiser la prédiction** des effets indésirables ou des effets thérapeutiques
- **Optimiser la dose** ou l'**activité thérapeutique optimale** à administrer
- **Optimiser la place des thérapies de RIV dans la prise en charge des patients**
- **Développer de nouvelles cibles/nouvelles thérapies**

Theranostic: La médecine nucléaire personnalisée de demain?

Clinics in Oncology

Short Communication
Published: 04 May, 2017



Eur J Nucl Med Mol Imaging (2015) 42:173–175
DOI 10.1007/s00259-014-2957-6

EDITORIAL

Nuclear Medicine: The Future in the Modern Healthcare

Giuseppe Rubini*

Department of Nuclear Medicine, University of Bari Aldo Moro -UniBa, Italy

Nuclear medicine innovations help (drive) healthcare (benefits)

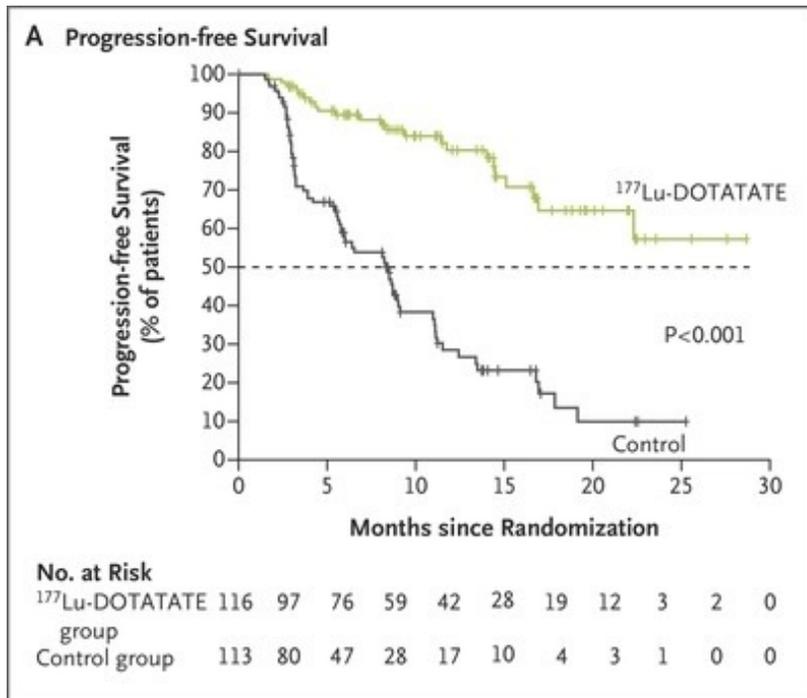
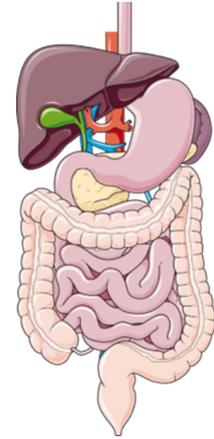
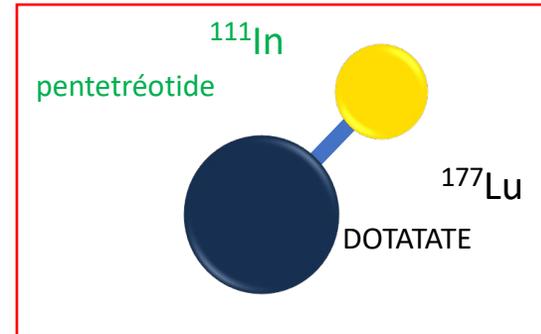
Marcus Hacker • Thomas Beyer • Richard P. Baum • Antonis Kalemis •
Adriaan A. Lammertsma • Val Lewington • Jean-Noël Talbot •
Fred Verzijlbergen

radiopharmaceuticals. There is an urgent need to increase the awareness of the full scope of nuclear methodology. This requires active communication and co-operation with other medical disciplines and associations, much like participation in lobbying efforts. The failing clinical acceptance of [⁹⁰Y] Zevalin (anti-CD20) therapy, for example, has conclusively shown that co-operation with the referring physicians is at least as important as proof-of-concept evidence in high quality trials. Therefore, active involvement and improved communication among referring physicians, nuclear medicine specialists and industrial partners is essential.

Succès du ^{177}Lu -DOTATATE

Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

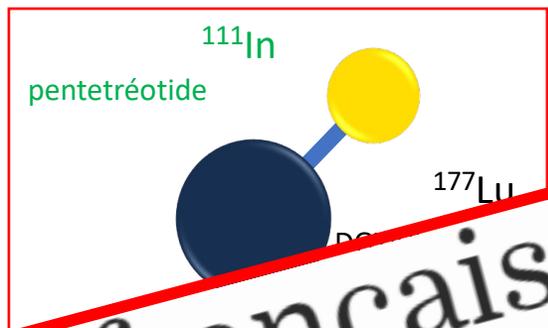
J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruzsiewicz, D. Kwkkeboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*



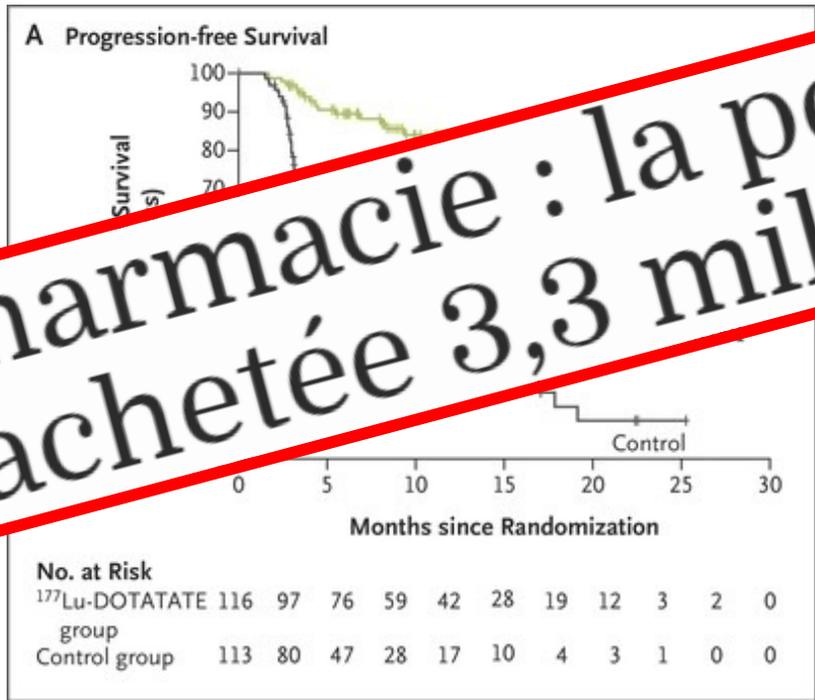
Succès du ^{177}Lu -DOTATATE

Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors

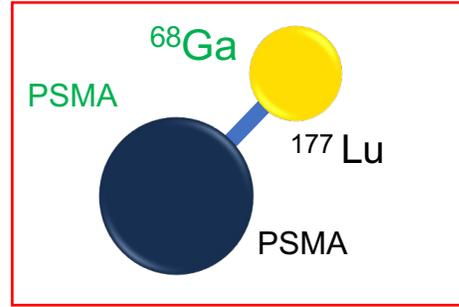
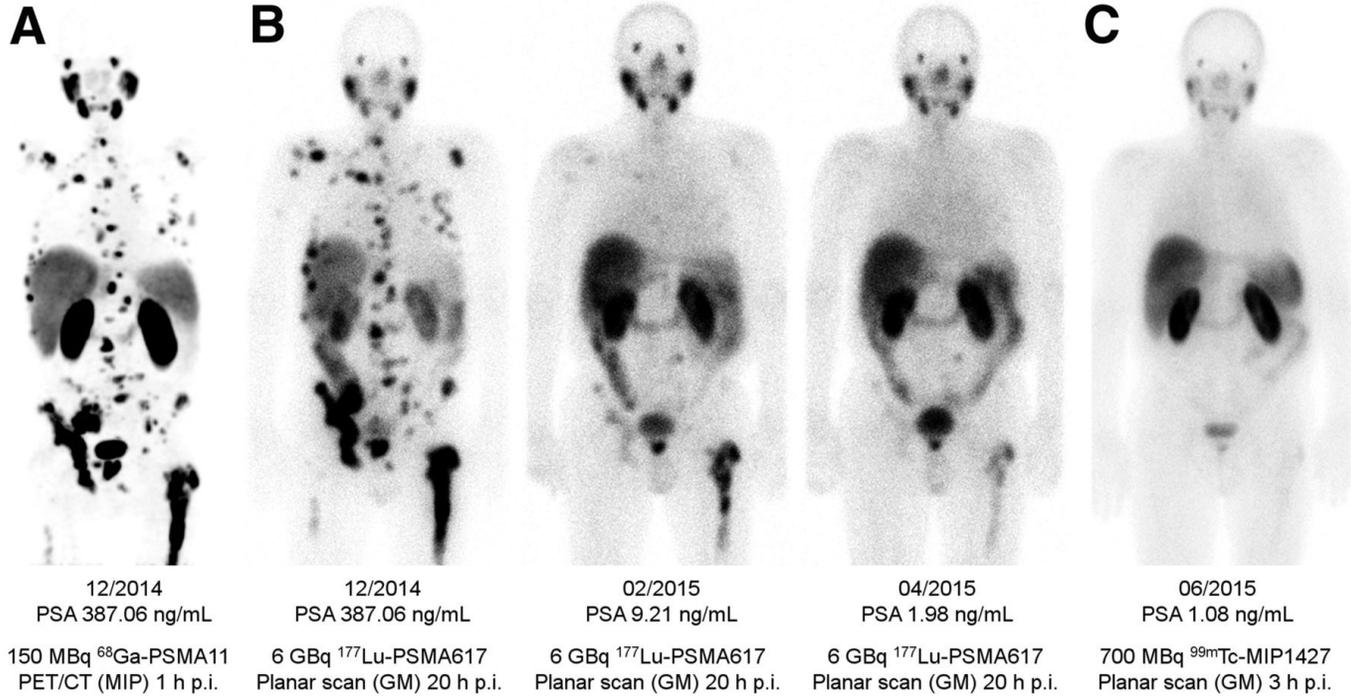
J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. Mora, J. Berlin, E. Grande, N. Reed, E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. Santoro, T. Thevenet, J.L. Erion, P. Ruzsniwski, D. Kwেকেboom, and E. Krenning, for the NETTER-1 Trial Investigators*



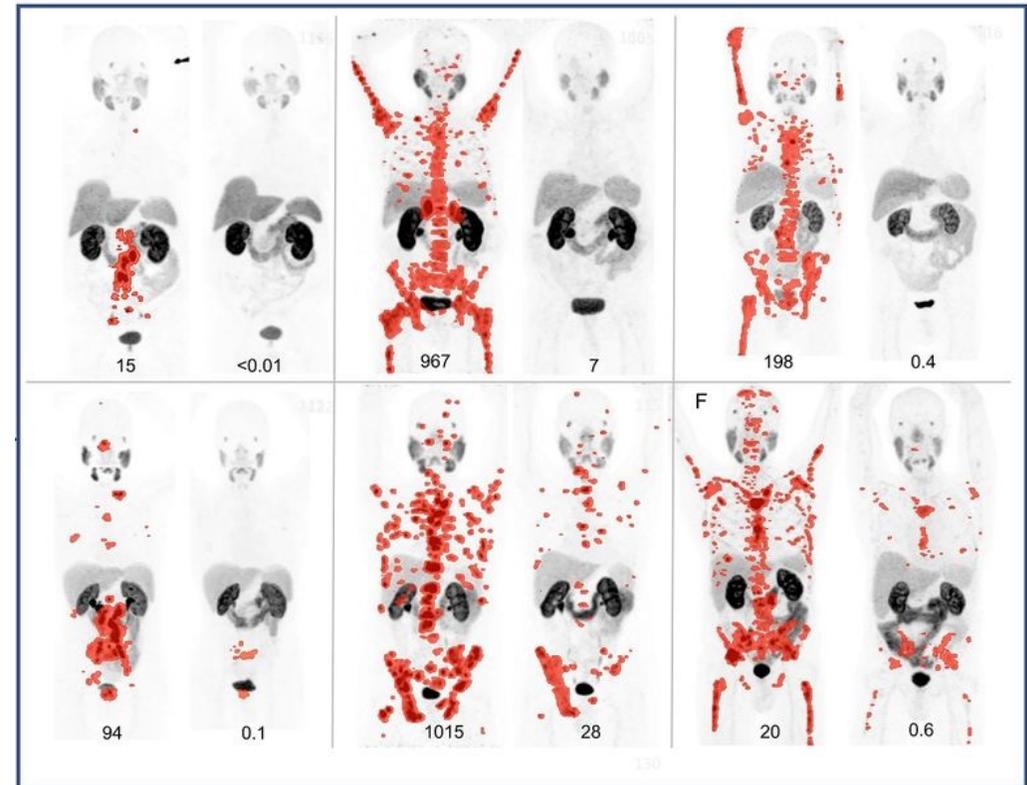
Pharmacie : la pépète française AAA rachetée 3,3 milliards par Novartis



Succès du ^{177}Lu -PSMA



Hofman et al 2018

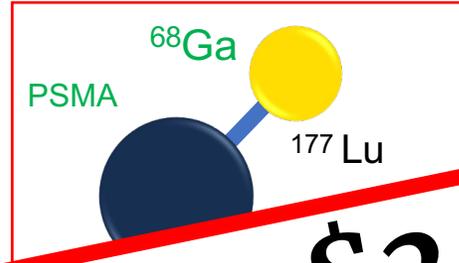


^{68}Ga -PSMA11 PET maximum intensity projection (MIP) images at baseline and 3 months after ^{177}Lu -PSMA617 in 6 patients with PSA decline >98%. Any disease with SUVmax over 3 in red.

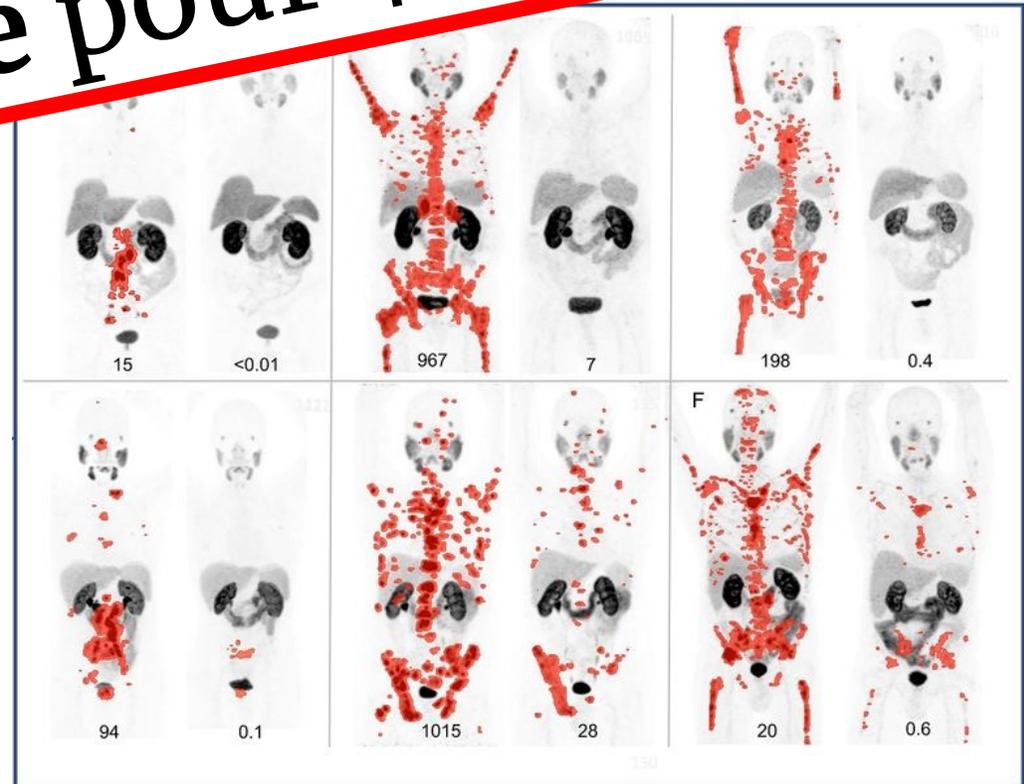
Succès du ^{177}Lu -PSMA ?



12/2014	12/2014	02/2015	04/2015	06/2015
PSA 387.06 ng/mL	PSA 387.06 ng/mL	PSA 9.21 ng/mL	PSA 1.98 ng/mL	PSA 1.08 ng/mL
150 MBq ^{68}Ga -PSMA11 PET/CT (MIP) 1 h p.i.	6 GBq ^{177}Lu -PSMA617 Planar scan (GM) 20 h p.i.	6 GBq ^{177}Lu -PSMA617 Planar scan (GM) 20 h p.i.	6 GBq ^{177}Lu -PSMA617 Planar scan (GM) 20 h p.i.	700 MBq ^{99m}Tc -MIP1427 Planar scan (GM) 3 h p.i.

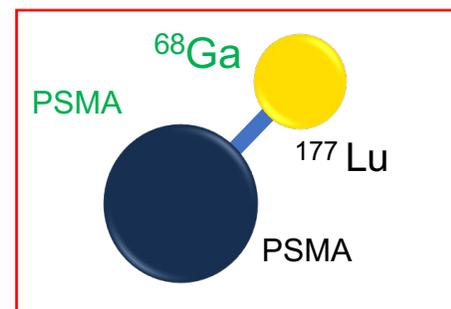
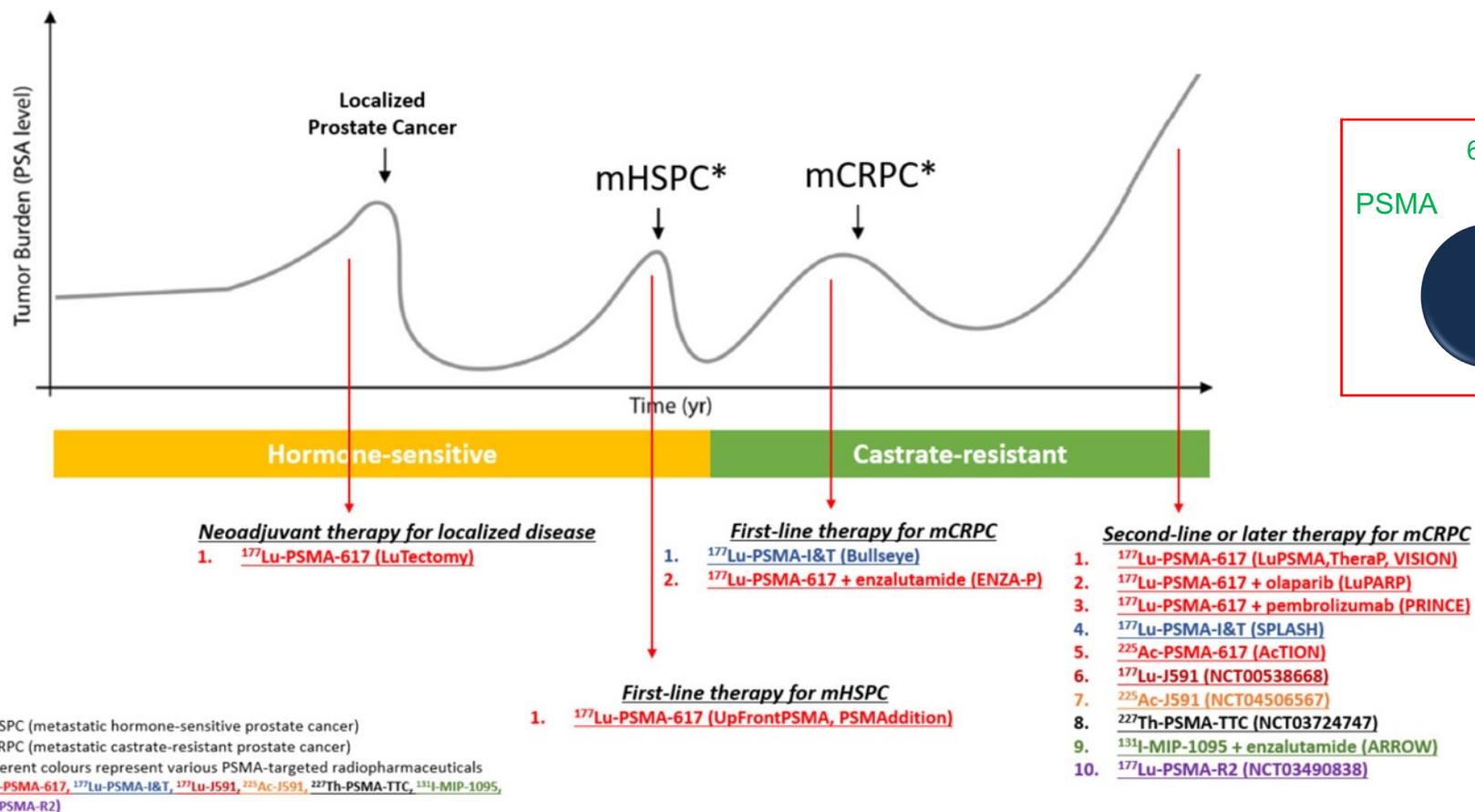


Novartis achète Endocyte pour \$2.1 billion



^{68}Ga -PSMA11 PET maximum intensity projection (MIP) images at baseline and 3 months after ^{177}Lu -PSMA617 in 6 patients with PSA decline >98%. Any disease with SUVmax over 3 in red.

Cancer de prostate et ^{177}Lu -PSMA



Autres radionucléide
 Association thérapeutique

Figure 1. Schematic overview of selected PSMA theranostics clinical trials as of June 2021.

RIV du Futur

- **Optimiser la sélection** des patients
- **Optimiser la prédiction** des effets indésirables ou des effets thérapeutiques
- **Optimiser la dose** ou l'**activité thérapeutique optimale** à administrer
- **Optimiser** la place des thérapies de RIV dans la prise en charge des patients

- **Développer de nouvelles cibles/nouvelles thérapies**

D'autres cibles en théranostic

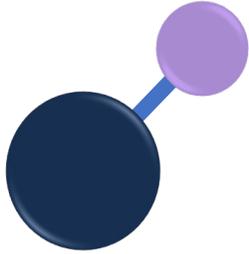
Molecular Targeting Mechanism	Trial Registration	Agents	Type of Tumor
Somatostatin receptor antagonist	NCT02609737	⁶⁸ Ga-DOTA-JR11/ ¹⁷⁷ Lu- DOTA-JR11	Neuroendocrine tumors
	NCT02592707	⁶⁸ Ga-OPS202/ ¹⁷⁷ Lu-OPS201	Neuroendocrine tumors Meningiomas
	NCT04997317	¹⁷⁷ Lu -satoreotide	
	NCT05017662	¹⁷⁷ Lu- IPN01072	Neuroendocrine tumors, long-term surveillance for secondary malignancies
Bombesin family G protein–coupled receptor ligands	NCT05359146	¹⁶¹ Tb-DOTA-LM3	Neuroendocrine tumors
	NCT03872778	⁶⁸ Ga-NeoB/ ¹⁷⁷ Lu-NeoB	Multiple solid tumors (breast, lung, prostate, GBM, GIST)
Fibroblast activation protein inhibitor	NCT05283330	²¹² Pb-DOTAM-GRPR1	Solid GRPR-expressing tumors (prostate, breast, colorectal, cervical, melanoma, lung cancer)
	NCT04849247	⁶⁸ Ga-DOTA-FAPI/ ¹⁷⁷ Lu- DOTA-FAPI	Various
HER2 ligand	NCT05432193	⁶⁸ Ga-PNT6555/ ¹⁷⁷ Lu- PNT6555	Various
	NCT04467515	CAM-H2	HER2-positive breast and gastric or gastroesophageal junction cancers
Cholecystinin-2 receptor ligand (gastrin analog)	NCT02088645	¹⁷⁷ Lu-PP-F11N	Medullary thyroid cancer
STEAP1 receptor	NCT01774071	⁸⁹ Zr-DFO-MSTP2109A PET, targeted STEAP1 therapies in development	Prostate cancer

D'autres cibles en thérapie alpha

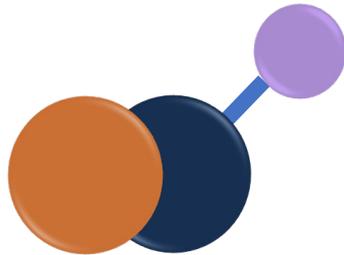
α-Particle-Emitting Radionuclide	Trial Registration No. and Agents	Type of Tumor
Actinium 225	NCT00672165: ²²⁵ Ac-labeled humanized anti-CD33 monoclonal antibody HUM195	Leukemia Myelodysplastic syndrome
	NCT05204147: ²²⁵ Ac-DOTA-anti-CEA monoclonal antibody M5A	Advanced colorectal carcinoma
	NCT05363111: ²²⁵ Ac-DOTA-daratumumab	Multiple myeloma
	NCT05496686: ²²⁵ Ac-MTI-201	Uveal melanoma
	NCT04644770: ²²⁵ Ac-labeled antibody targeting human kallikrein-2 (JNJ-69086420)	Advanced prostate cancer
	NCT03705858: ²²⁵ Ac-lintuzumab	Acute myeloid leukemia
	NCT05902247: ²²⁵ Ac-PSMA-I&T	Metastatic castration-resistant prostate cancer
	NCT04576871: ²²⁵ Ac-J591	Various advanced solid tumors
	NCT03746431: ²²⁵ Ac-FPI-1434	Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
	NCT05595460: RYZ101	Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors
Astatine 211	NCT04461457: ²¹¹ At-MX35 F(ab') ₂	Ovarian cancer
	NCT03670966: ²¹¹ At BC8-B10 monoclonal antibody (anti-CD45)	Bone marrow transplant Hematologic malignancies
	NCT05275946: ²¹¹ At NaAt	Thyroid cancer
	NCT00003461: ²¹¹ At antitenascin human-mouse chimeric 81C6 (²¹¹ At MAb 81C6)	Brain and central nervous system tumors Metastatic cancer Neuroblastoma
	NCT04466475: ²¹¹ At anti-CD38 monoclonal antibody OKT10-B10	Plasma cell myeloma
Bismuth 213	NCT00014495: ²¹³ Bi monoclonal antibody M195	Leukemia Myelodysplastic syndromes Myelodysplastic or myeloproliferative neoplasms

Lead 212	NCT05283330: ²¹² Pb-DOTAM-GRPR1	Cervical cancer Metastatic prostate cancer Breast cancer Colon cancer Non-small cell lung cancer Cutaneous melanoma
	NCT01384253: ²¹² Pb-DOTAM-trastuzumab	Breast neoplasms Peritoneal neoplasms Ovarian neoplasms Pancreatic neoplasms Stomach neoplasms
	NCT03466216: ²¹² Pb-DOTAMTATE (²¹² Pb-octreotide analog) NCT05636618: ²¹² Pb-VMT-α-NET	Neuroendocrine tumor
Thorium 227	NCT03724747: ²²⁷ Th-labeled immunoconjugate, specific for PSMA (BAY2315497)	Metastatic castration-resistant prostate cancer
	NCT03507452: ²²⁷ Th-labeled antibody-chelator conjugate, specific for mesothelin (BAY2287411)	Advanced recurrent epithelioid mesothelioma Serous ovarian cancer Metastatic or locally advanced pancreatic ductal adenocarcinoma
	NCT04147819: ²²⁷ Th-labeled antibody-chelator conjugate, specific for HER2 (BAY2701439) NCT02581878: ²²⁷ Th-labeled antibody-chelator conjugate, specific for CD22 (BAY1862864)	Cancers with HER2 expression Lymphoma, non-Hodgkin

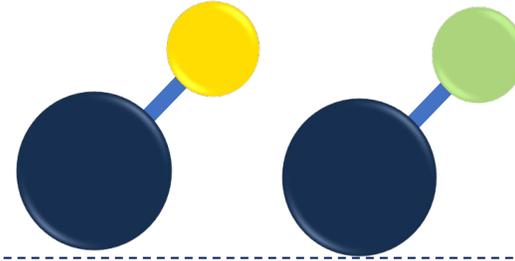
Développement de nouvelles molécules



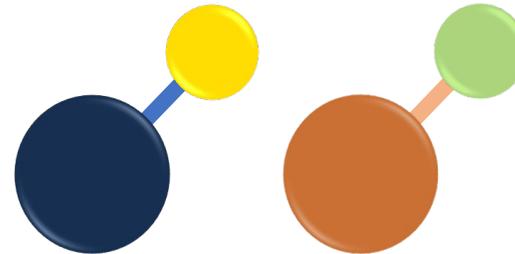
- 1 molécule , 1 radionucléide



- 1 molécules, 2 spécificités
- 1 radionucléide



- 1 molécule , 2 radionucléides



- 2 molécules , 2 radionucléides

■ *Développement séparé / En co-développement*

■ *2 dossiers d'AMM*



Le système en deux temps

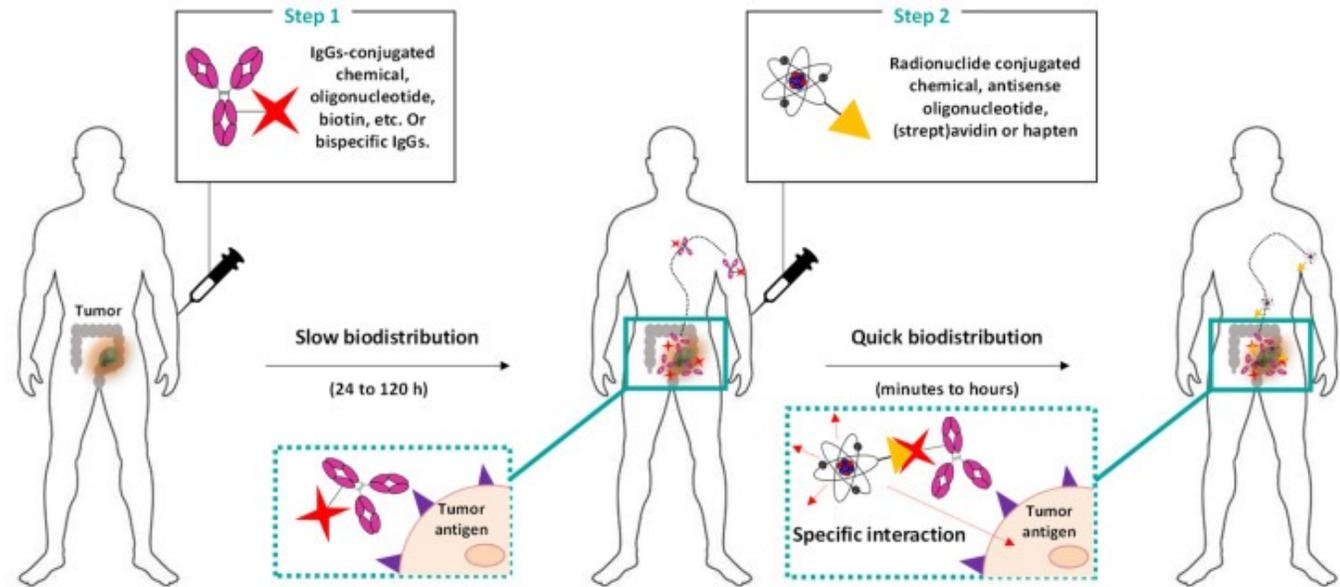
ACE exprimé par de nombreuses tumeurs :
CMT (100%), cancer colo-rectal, cancer
pulmonaire, cancer du sein...

Ciblage direct : Contraste tumoral insuffisant
en imagerie et doses aux tumeurs trop faibles
en thérapie.

Solution : **découpler** l'injection de l'anticorps
et du radionucléide pour améliorer le
contraste

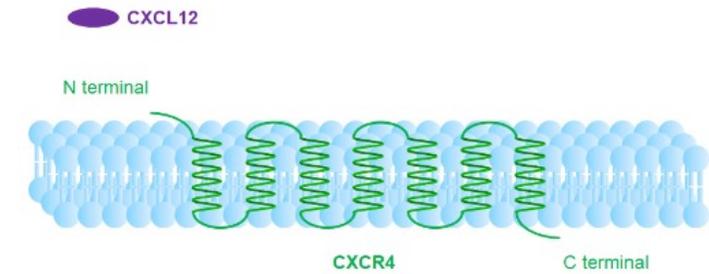
Système de pré-ciblage :

- **Anticorps bispécifique TF2** recombinant
humanisé trivalent anti- ACE et anti HSG
(histaminesuccinyl-glycine)
- **IMP-288**: peptide di-HSG-DOTA

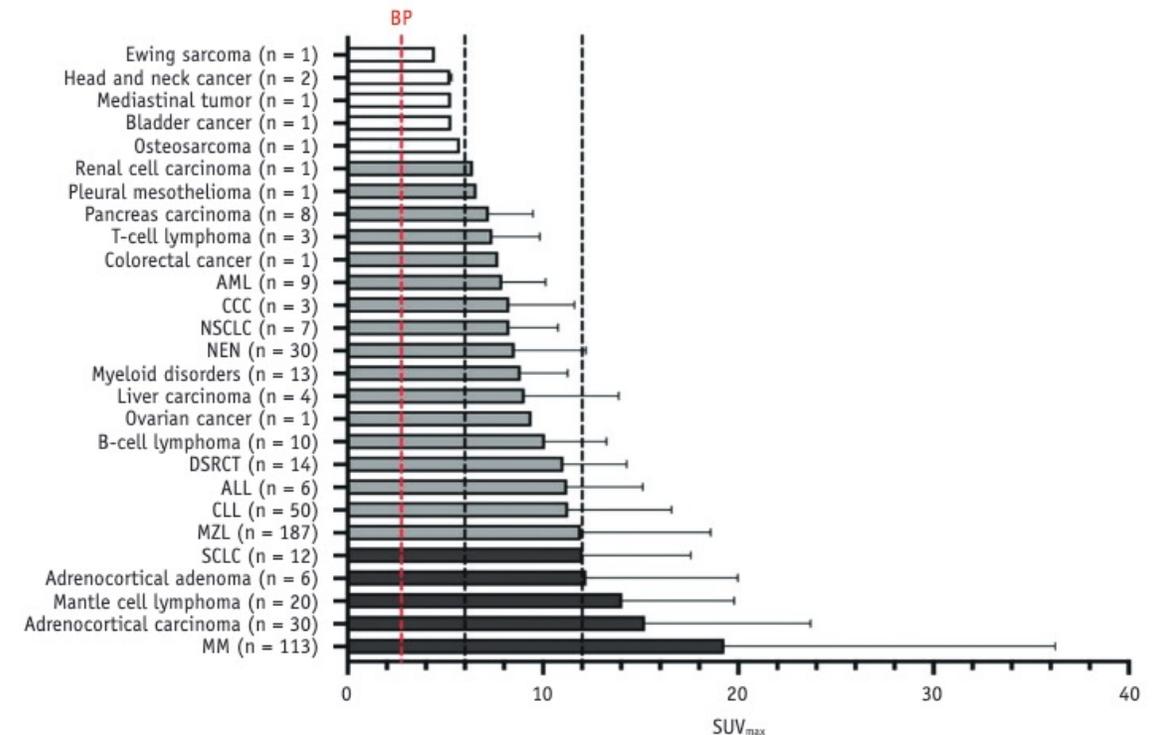


Un exemple en développement : ciblage du CXCR4

- La surexpression de CXCR4 est présente dans la majorité des cancers
- Surexpression souvent corrélé à un phénotype tumoral agressif, à des risques élevés de métastases et de récurrence de la tumeur primaire, ainsi qu'à un mauvais pronostic de la maladie.



Chemokine Receptor	Chemokine
CCR1	CCL1, CCL3, CCL4, CCL5, CCL8, CCL14, CCL15, CCL16
CCR2	CCL2, CCL7, CCL8, CCL12, CCL13, CCL16
CCR3	CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL23, CCL24, CCL26, CCL28
CCR4	CCL17, CCL22
CCR5	CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL13, CCL16
CCR6	CCL20, CCL21
CCR7	CCL19, CCL21
CCR8	CCL1, CCL8, CCL18
CCR9	CCL25
CCR10	CCL27, CCL28
CXCR1	CXCL6, CXCL8
CXCR2	CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8
CXCR3	CXCL9, CXCL10, CXCL11
CXCR4	CXCL12
CXCR5	CXCL13
CXCR6	CXCL16
CXCR7	CXCL11, CXCL12
CXCR9	CXCL16
CX3CR1	CX3CL1, CCL26
XCR1	XCL1, XCL2



Un exemple en développement : ciblage du CXCR4

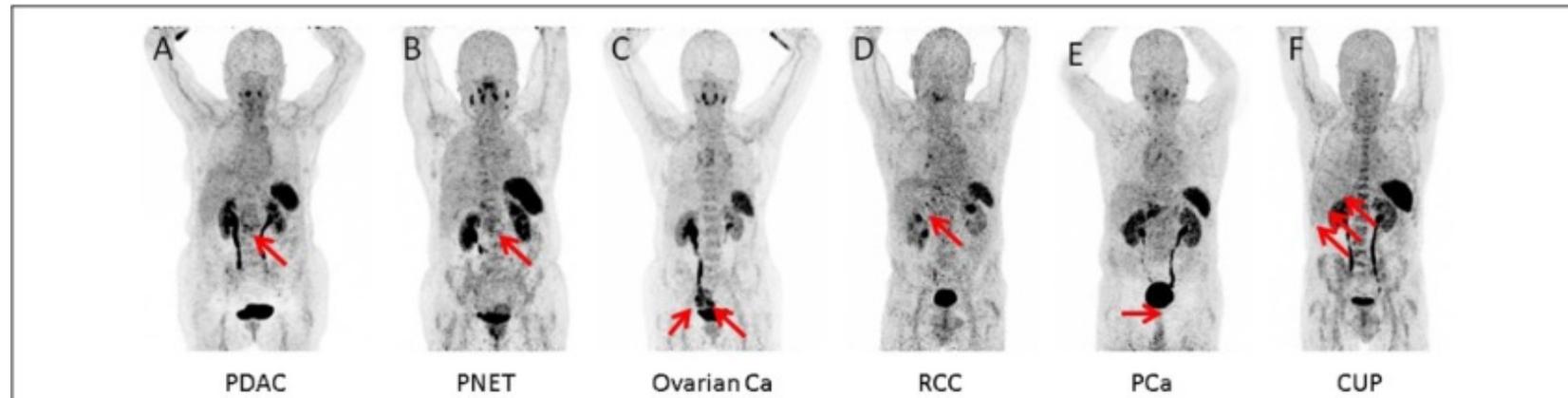
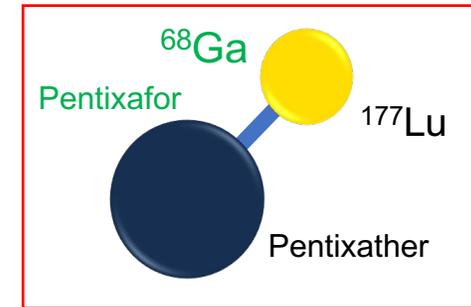
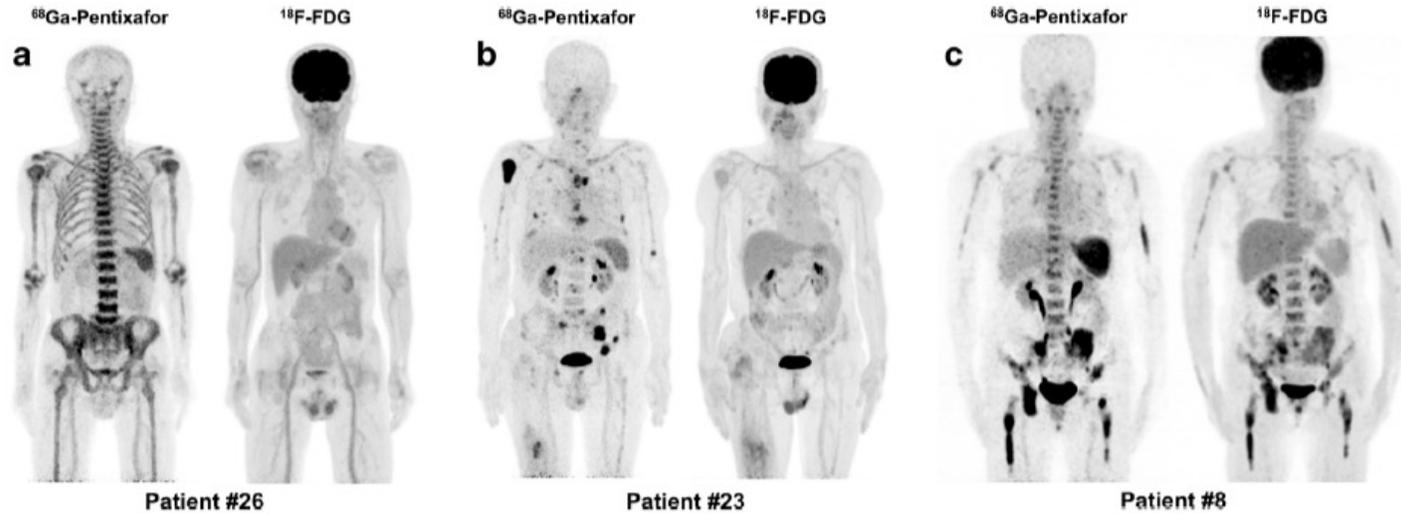
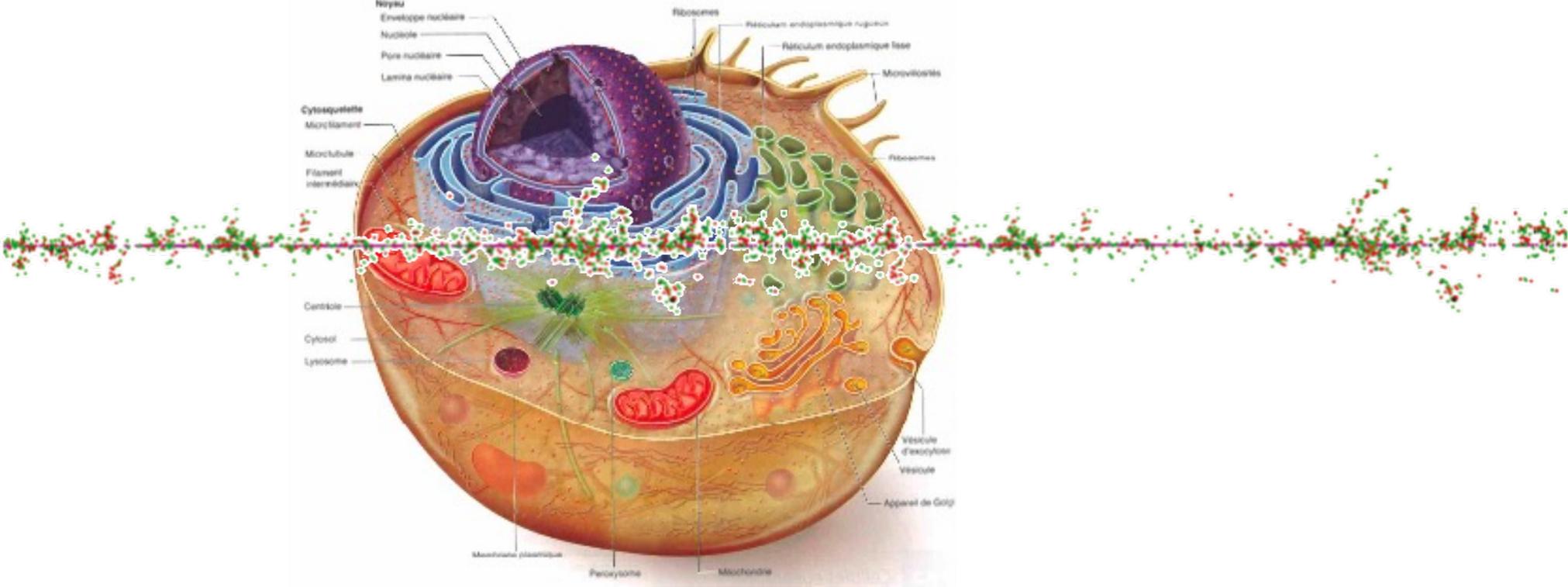


FIGURE 3 | Maximum intensity projections of CXCR4-directed positron emission tomography of other selected tumor entities, primarily demonstrating moderate to no uptake on CXCR4-directed imaging (arrows). Pancreatic ductal adenocarcinoma [PDCA; **(A)**], pancreatic neuroendocrine tumor [PNET; **(B)**], ovarian cancer **(C)**, renal cell carcinoma [RCC; **(D)**], prostate cancer [PCa; **(E)**], and cancer of unknown primary (CUP) with multiple liver metastases **(F)**. Only the tumor masses of the patient with low-grade ovarian carcinoma (patient #9) display relevant CXCR4 expression.

RIV du Futur

- **Optimiser la sélection** des patients
 - **Optimiser la prédiction** des effets indésirables ou des effets thérapeutiques
 - **Optimiser la dose** ou l'**activité thérapeutique optimale** à administrer
 - **Optimiser** la place des thérapies de RIV dans la prise en charge des patients
 - **Développer de nouvelles cibles/nouvelles thérapies**
-
- **Importance de la radio Immuno Biologie**

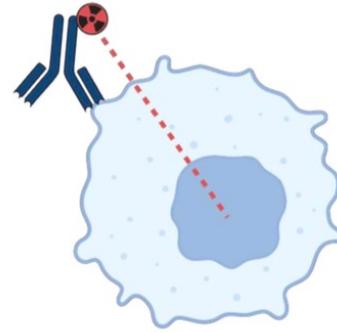
Particule alpha à l'échelle cellulaire



20 μm

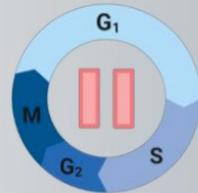


Développer la radiobiologie



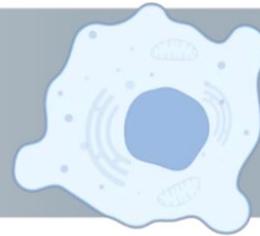
Cassures ADN

Blöcher et al. 1988



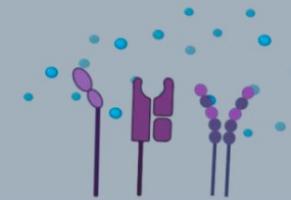
Arrêt G2/M

Palayoor et al. 1993
Supiot et al. 2002



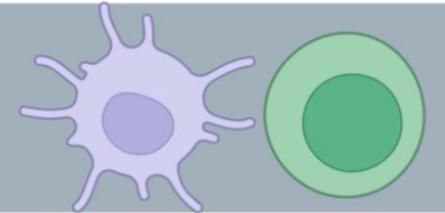
Mort cellulaire

Macklis et al. 1992
Gorin et al. 2015



Immunogénicité

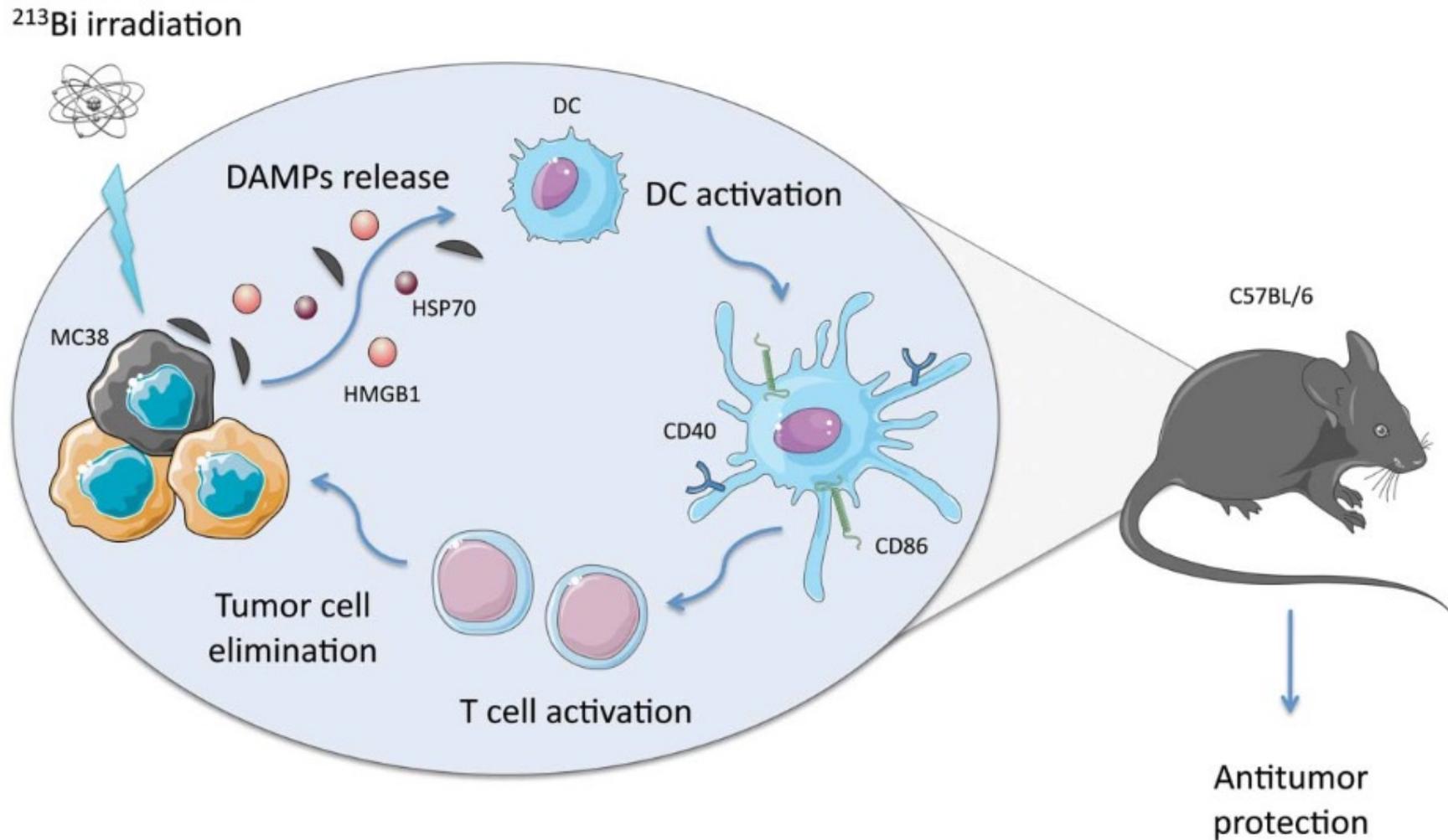
Gorin et al. 2014
Lejeune et al. 2021
Perrin et al. 2022



Activation système
immunitaire

Gorin et al. 2014
Malamas et al., 2016
Lejeune et al. 2021

La thérapie alpha ciblée peut provoquer une réponse immunitaire



Conclusions



Conclusions

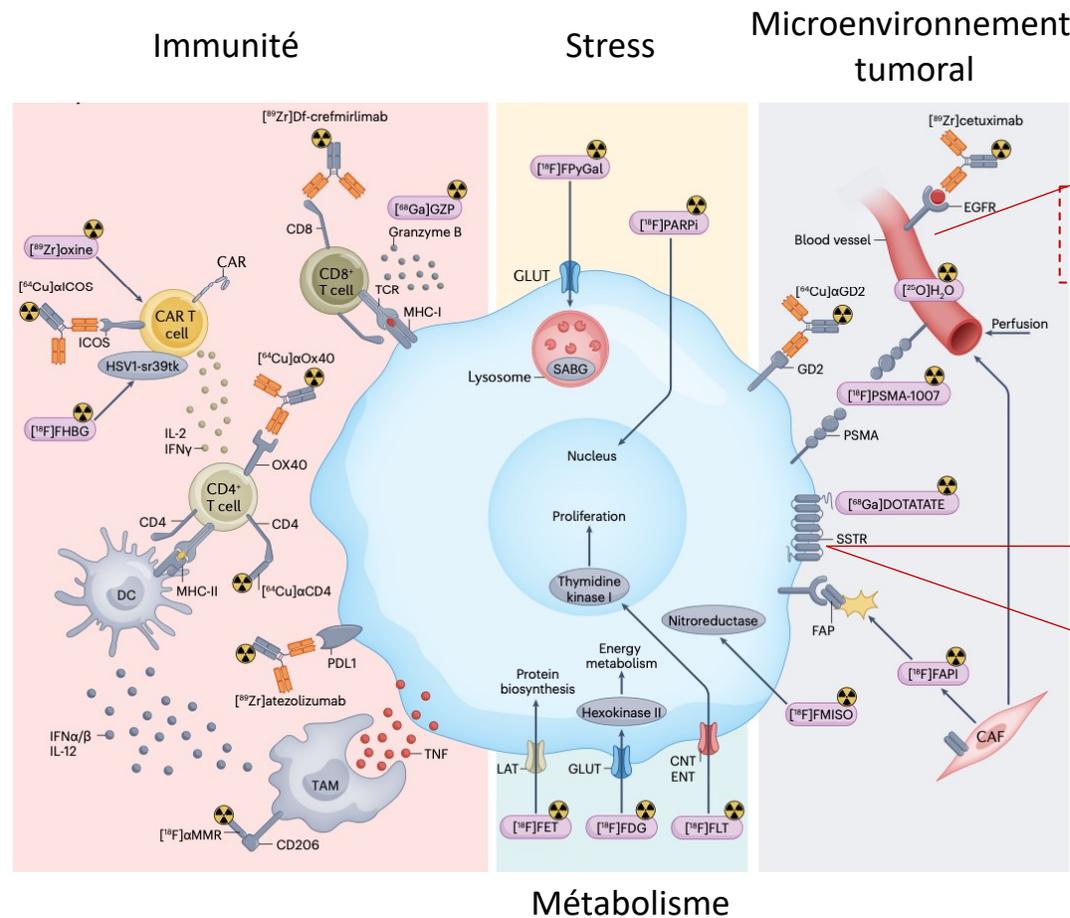
Augmenter la connaissance en Radiobiologie

Développer les associations thérapeutiques à partir de la radiobiologie

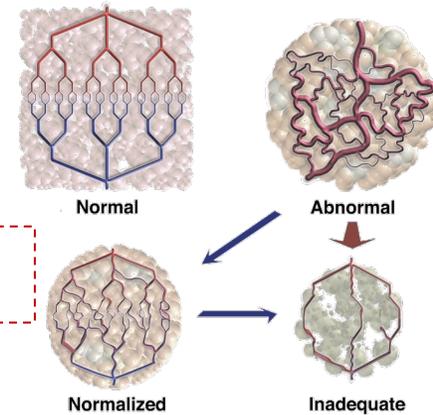
- ↳ Pour diminuer la réparation tumorale
- ↳ Pour amplifier la réponse immunitaire
- ↳ Pour profiter des différentes caractéristiques des radionucléides

Développer l'analyse de la réponse tumorale et du microenvironnement

- ↳ Imagerie diagnostique et de suivi thérapeutique
 - Imagerie multiparamétrique et biologie associée
 - Dosimétrie
 - IA



Normaliser la vascularisation
Améliorer la distribution



Développer de nouveaux vecteurs contre des cibles pertinentes

Évaluer la temporalité du ciblage et son impact (toxicité, réponse à court, moyen et long terme)



Remerciements

- Dr Romain Eychenne
- Dr Clément Bailly
- Dr Alexandre Lugat
- Dr Nicolas Chouin
- Dr Mickaël Bourgeois
- Dr Joëlle Gaschet
- Dr Mathilde Allard
- Dr Yannick Guilloux

Equipe d'Oncologie Nucléaire

Nantes université, CNRS, Inserm, CRCI2NA



Inserm

