



# Application du nucléaire à la santé : la Médecine nucléaire

Dr. AL Giraudet  
Médecin nucléaire  
Centre Léon Bérard

SFP division Physique Nucléaire  
Paris 16-17 oct 2023





# IMAGERIE : SCINTIGRAPHIES

# THÉRAPIE : RADIOTHÉRAPIE INTERNE



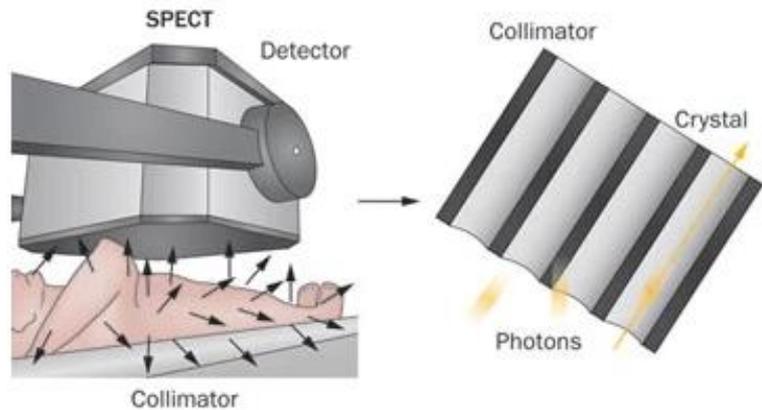
# Scintigraphies :

## Imagerie fonctionnelle

---

- Injection au patient
- D'une molécule entrant dans la fonction d'un organe, dans un métabolisme cellulaire,
- Marquée par un isotope radioactif émetteur de rayons  $\gamma$  détectés par des Gamma Caméras
- Pour réaliser une scintigraphie (cardiaque, osseuse, thyroïdienne, TEP FDG ...)

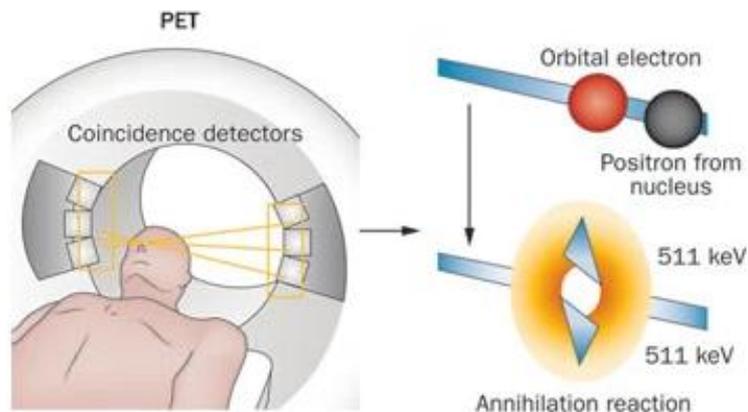
# Différence TEMP et TEP



TEMP : tomographie à Emission Mono Photonique

Isotopes émetteurs d'un rayon gamma : détection monophotonique

Ex : Technetium 99m : 1  $\gamma$  de 140 keV



Tomographie à Emission de Positons

Isotopes émetteurs de positons

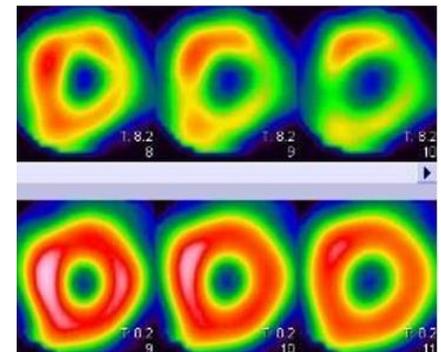
Ex :  $^{18}\text{F}$ -FDG

# Scintigraphie cardiaque



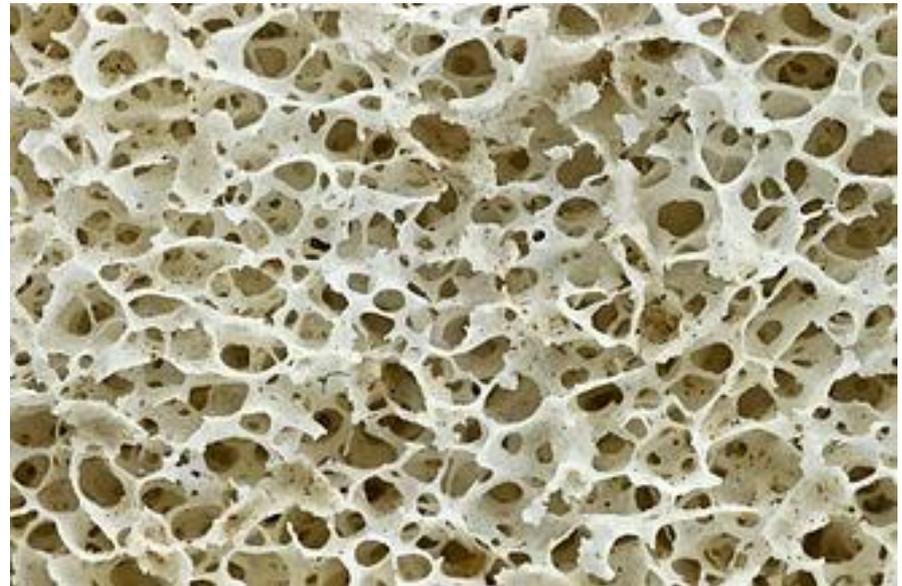
Figure 1. Épreuve d'effort sur vélo

1. Épreuve d'effort supervisée par un cardiologue
2. Injection du  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi au max de l'effort
3. Enregistrement de la perfusion et de la cinétique cardiaque après l'effort, puis au repos en TEMP.
4. Diagnostic de défaut de perfusion (maladie coronarienne), de séquelles d'infarctus.

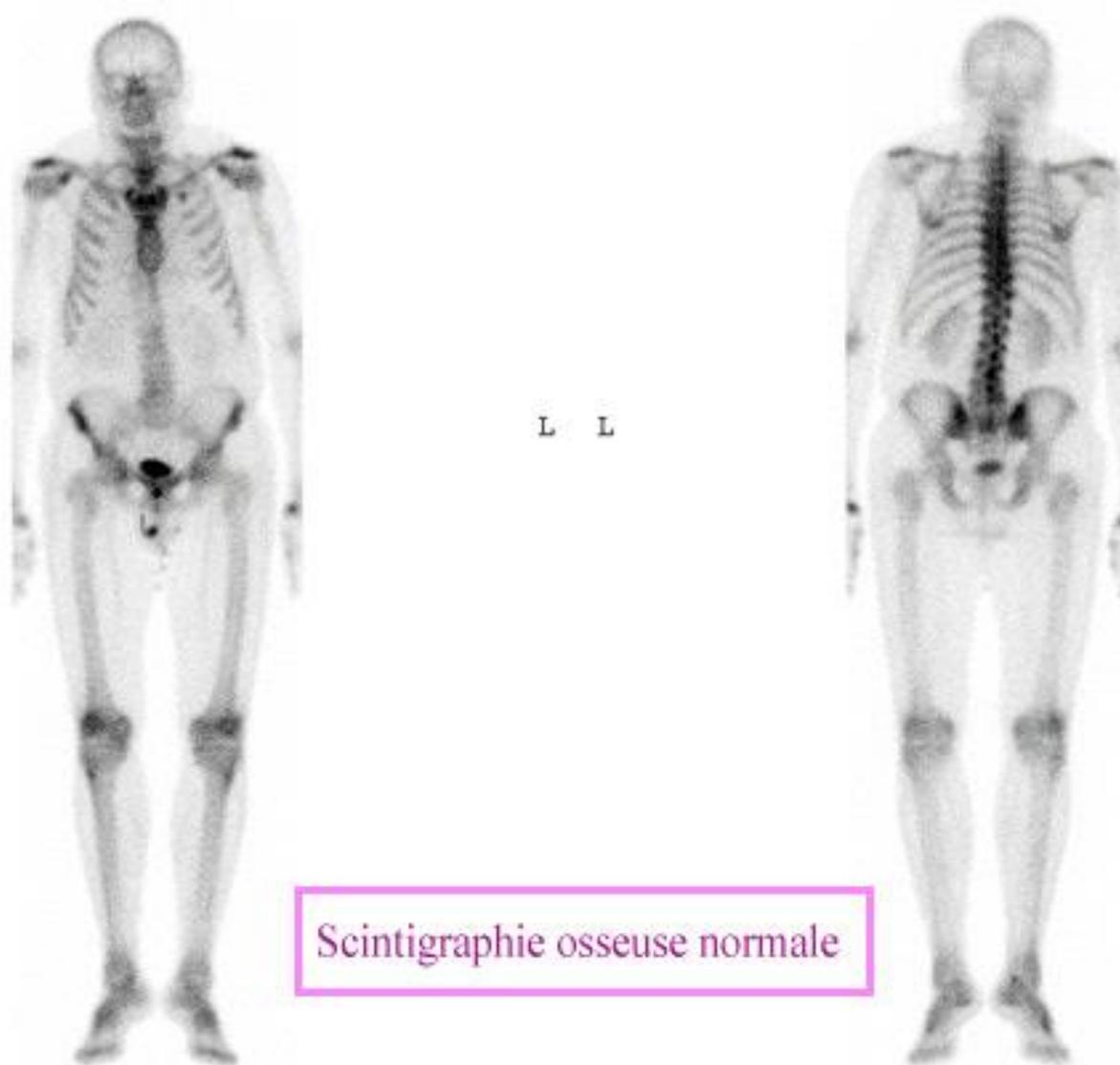


# Scintigraphie osseuse

- Injection d'analogues des biphosphonates radiomarqués
- Fixation sur les cristaux d'hydroxyapatite récents (sites de remaniements osseux).
- Enregistrement TEMP



# Scintigraphie osseuse



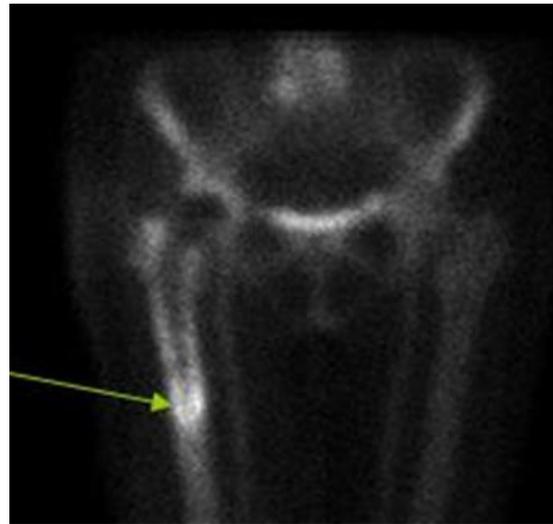
Applications :

- Traumatologie
- Rhumatologie
- Infection
  
- Cancer :  
recherche de  
métastases  
osseuses

# Scintigraphie osseuse



**Fracture de fatigue**



**Descellement prothèse**



**Spondylodiscite**

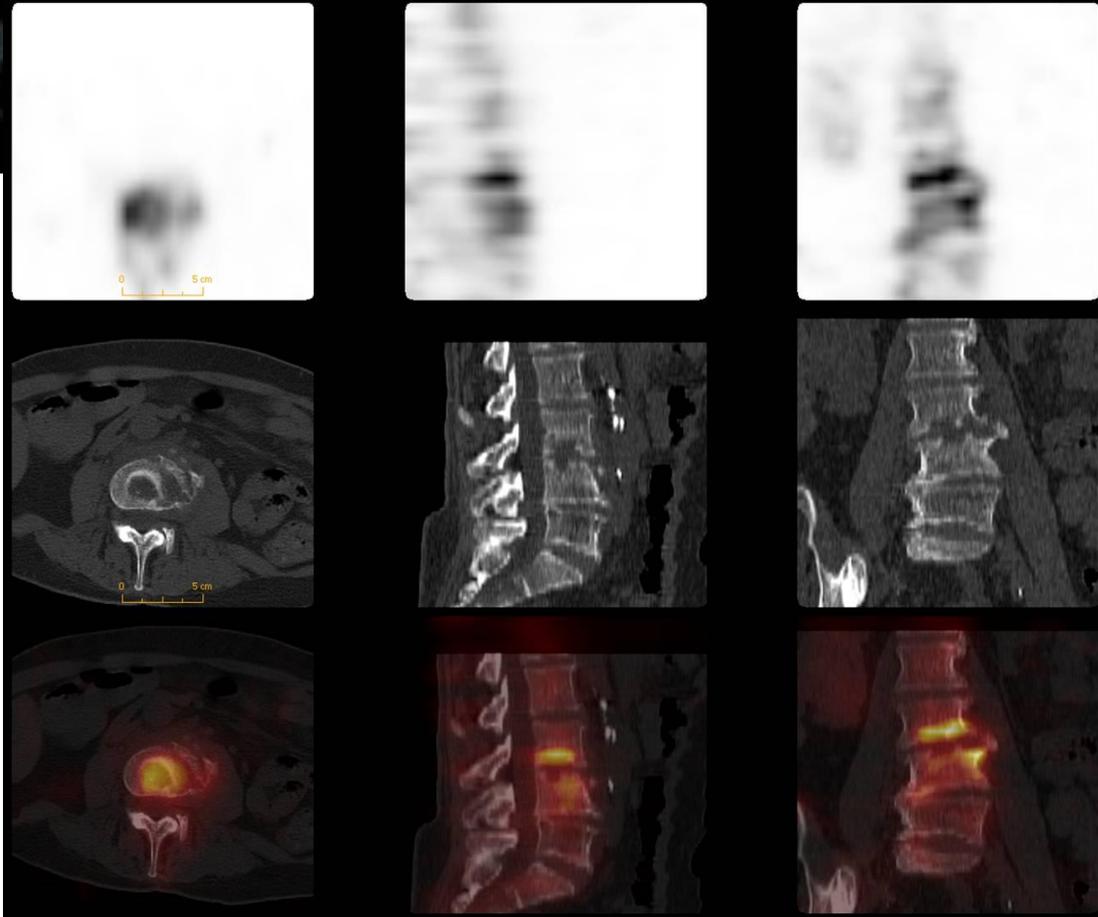


# Imagerie hybride scinti et scanner (TEMP-TDM ou SPECT-CT)

---



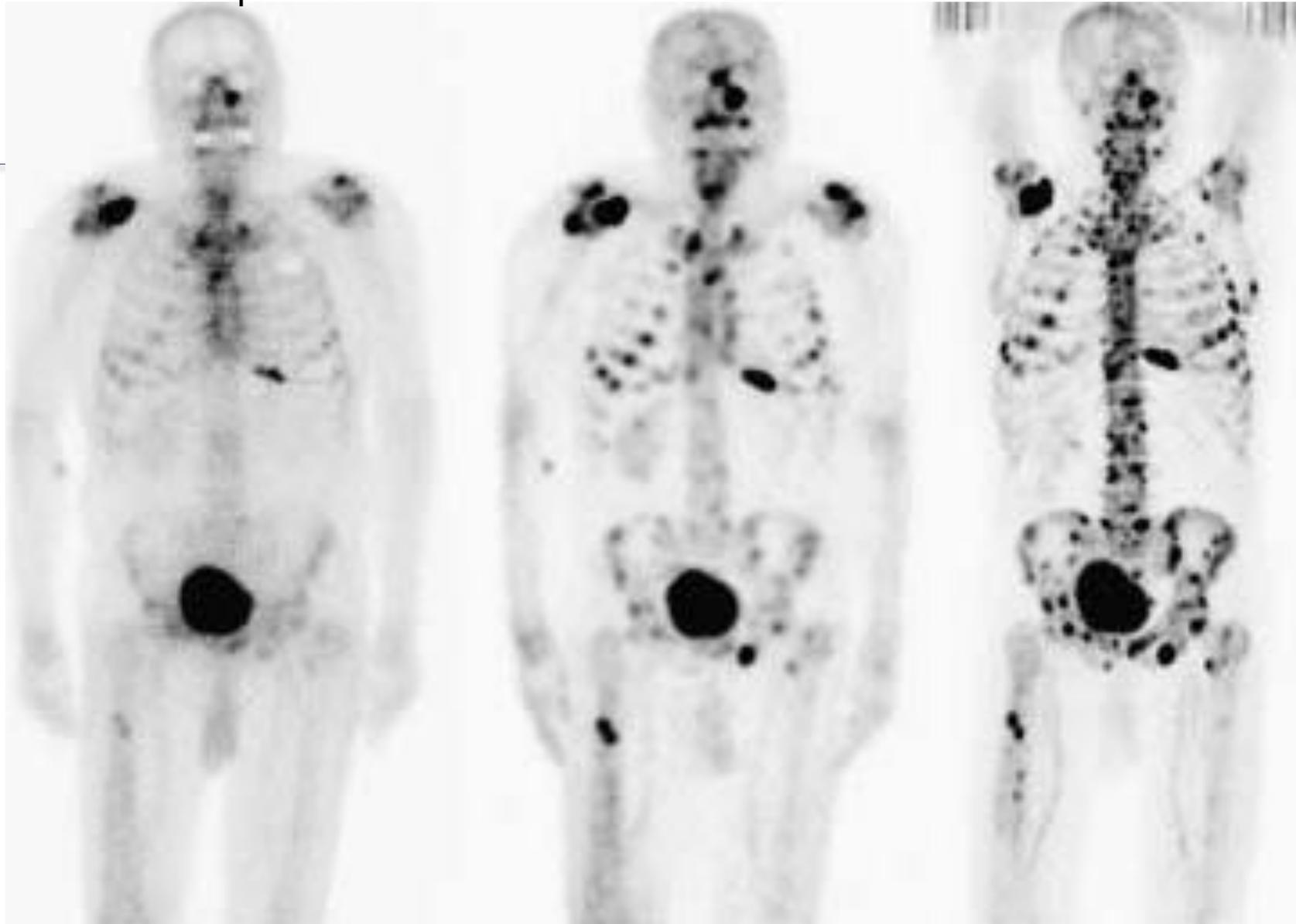
# Imagerie hybride scinti et scanner (TEMP TDM)



SO planaire

SPECT

TEP-FNA



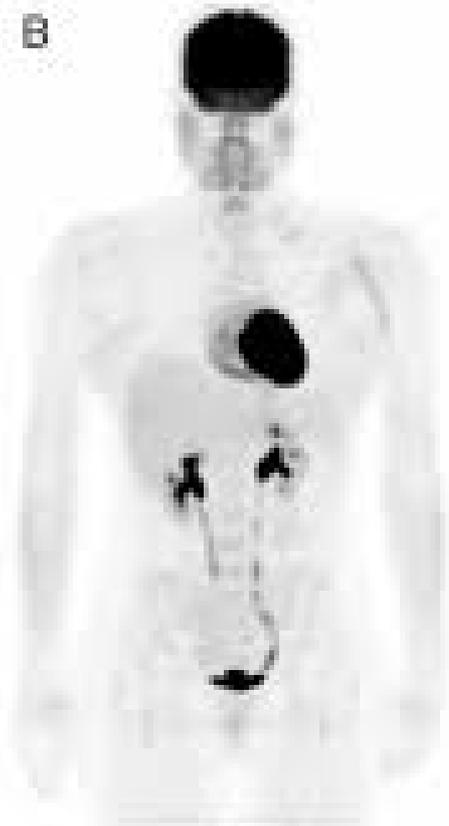
Even-Sapir, JNM 2006

# Radio-isotopes utilisés couramment pour l'imagerie TEP

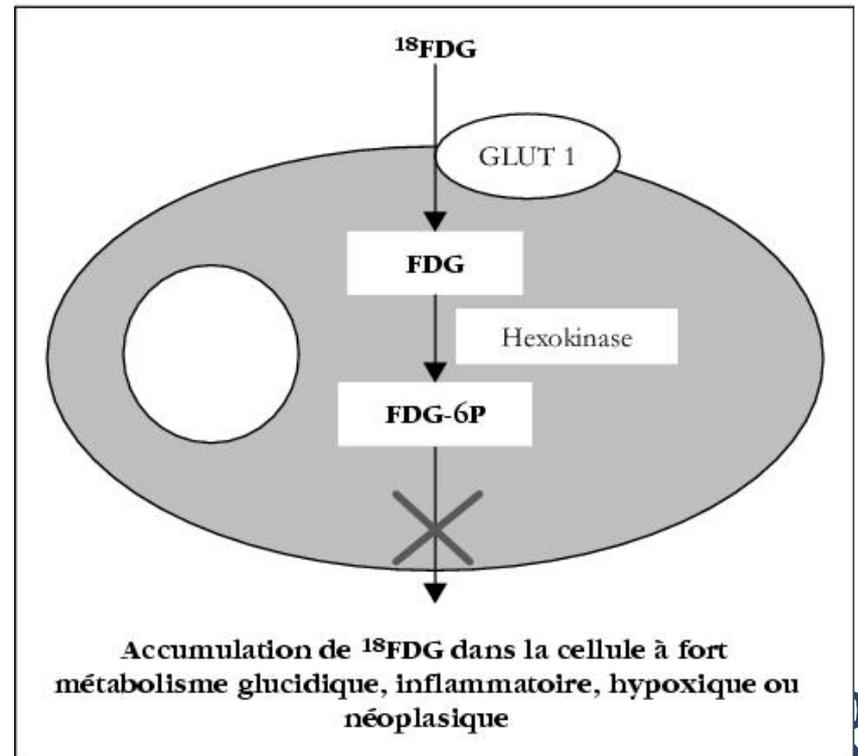
Isotope	T phys	Énergie gamma (kEv)	production	RPM
Fluorine-18 ( <sup>18</sup> F)	120 min	511	Cyclotron	18F-FDG 18F- Choline 18F-PSMA 18F-DOPA
Gallium-68 ( <sup>68</sup> Ga)	68 min	511	Générateur <sup>68</sup> Ge	68Ga-PSMA 68Ga-DOTATOC

# TEP FDG : « PETSCAN »

B

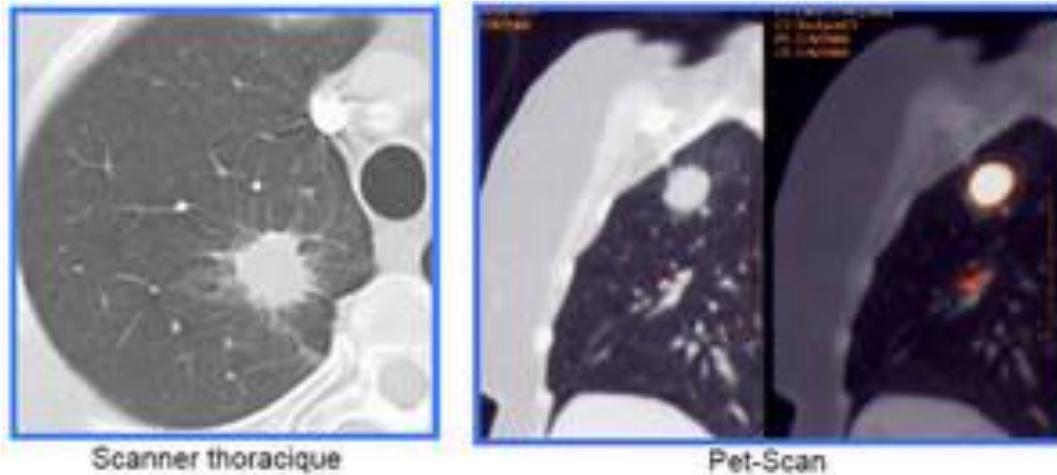


FDG :  
métabolisme glucidique  
= tumeur agressive

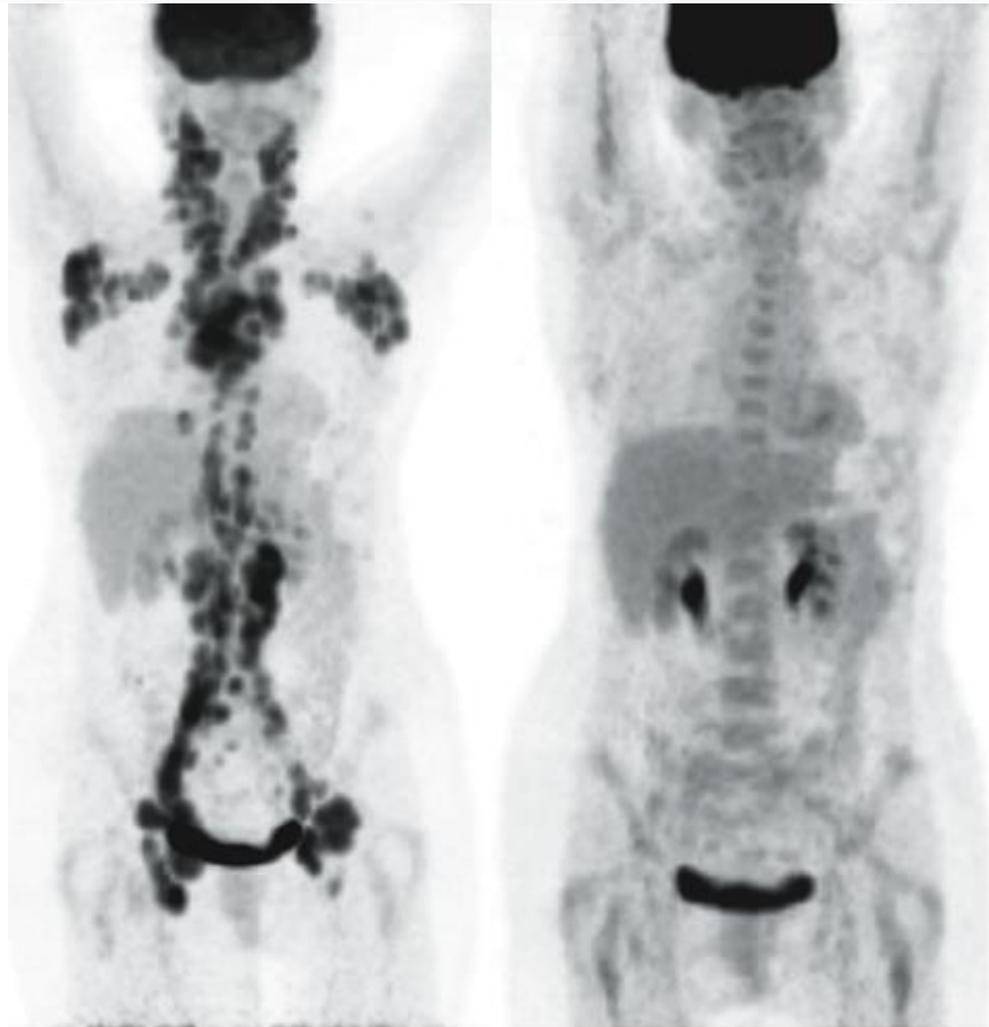


# FDG TEP

Caractérisation d'un nodule pulmonaire  
Bilan d'extension d'un cancer pulmonaire



# TEP : évaluation thérapeutique



Baseline study

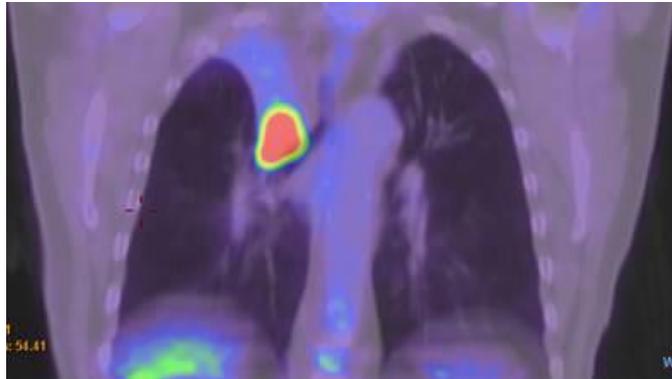
After chemotherapy

# Radiothérapie guidée par l'image

Imagerie métabolique et fonctionnelle

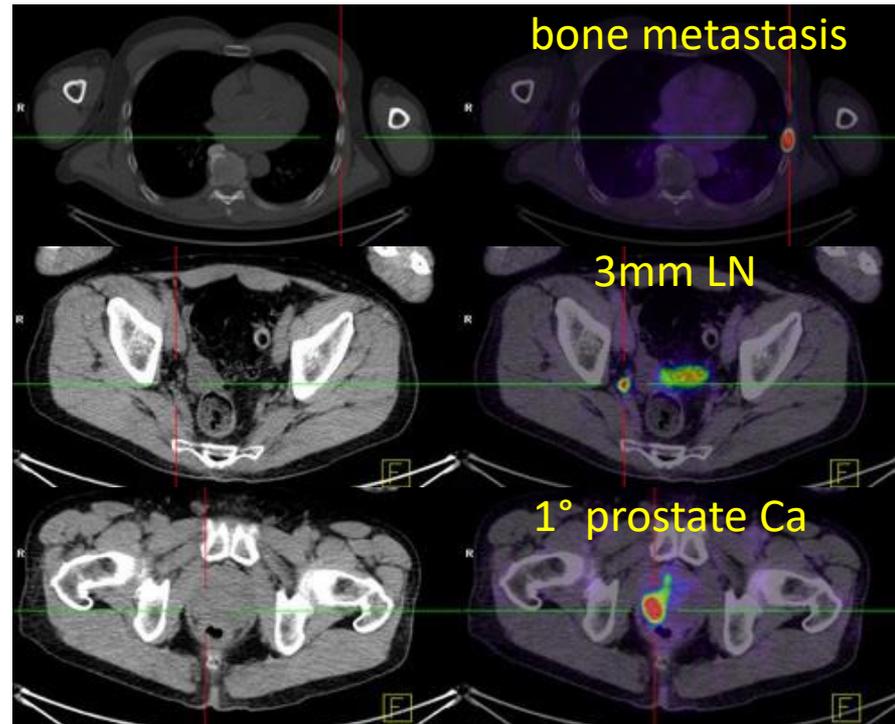
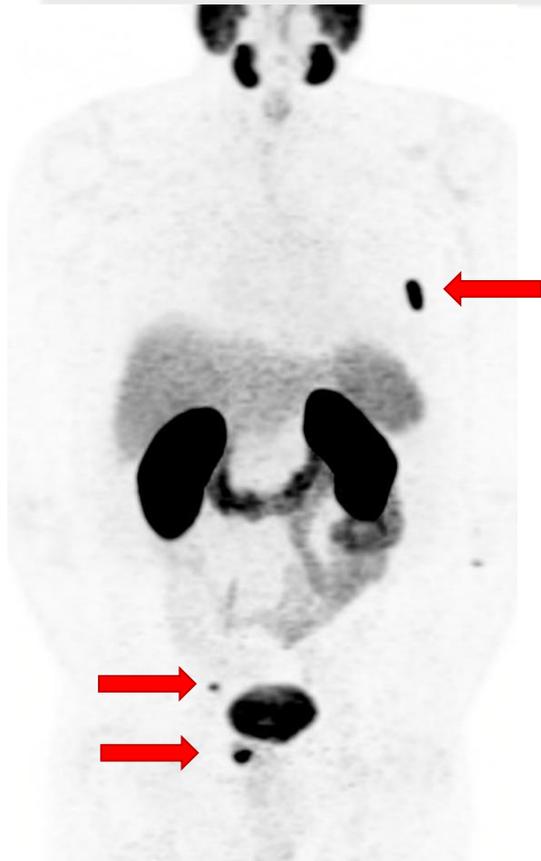
Détermination du volume à irradier

Adaptation de la dose délivrée



# TEP PSMA :

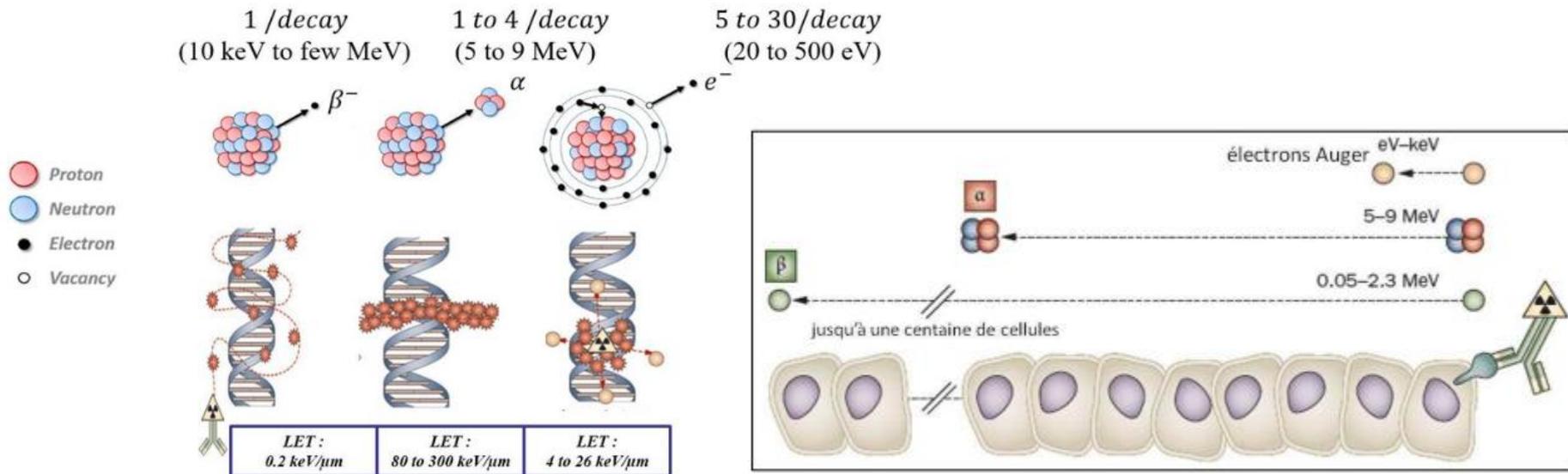
## bilan d'extension des cancers de prostate à Haut risque de métastases



M. Hofman, Peter Mac Callum, PET clin 2017

- TEP PSMA :
  - Bilan d'extension des HR
  - diagnostic de récurrence
  - Théranostique

# RADIOTHERAPIE INTERNE : rôle des particules



Pouget, Nat Rev Clin Oncol 2011



# <sup>161</sup>Tb : électrons et Auger

## Isotopes radioactifs utilisés en thérapie

Barbet, Medecine Sciences 2009

Pouget, Nat Rev Clin Oncol 2011

Isotopes	T <sub>1/2</sub> (heures)	E max (keV)	Parcours max (µm)	Emissions associées	Vecteurs	Avantages	Inconvénients
<b>Emetteurs bêta</b>							
<sup>90</sup> Y	64,1	2284	11300	NS	peptides, anticorps, microsphères	commercial	énergie élevée, pas de rayonnement γ
<sup>131</sup> I	193	606	2300	γ	seul, anticorps, lipiodol	faible coût, énergie faible, demi-vie longue	γ de haute énergie, instabilité du marquage si internalisation
<sup>177</sup> Lu	161	497	1800	γ, X, Auger	peptides, anticorps	énergie faible, demi-vie longue, imagerie γ	
<sup>67</sup> Cu	61,9	575	2100	γ, X, Auger	peptides, anticorps	énergie faible, demi-vie intermédiaire, métabolisme favorable	très difficile à produire (cyclotron de haute énergie et de haute intensité)
<sup>188</sup> Re	17	2120	10400	γ, X, Auger	anticorps, lipiodol	disponible sous forme de générateur, imagerie γ	énergie élevée, chimie complexe, demi-vie courte

<b>Emetteurs d'électrons Auger</b>							
<sup>125</sup> I	1442,4 (60,1 j)	31	20	γ, CI, X	anticorps, peptides	imagerie γ	demi-vie très longue
<sup>111</sup> In	67,3	26	17	γ, CI, X	anticorps, peptides	imagerie γ	
<sup>67</sup> Ga	78,3	10	3	γ, CI, X	anticorps	imagerie γ	parcours très court
<sup>123</sup> I	13,3	31	20	γ, CI, X	anticorps		
<sup>195m</sup> Pt	96,5	64	76	γ, CI, X	anticorps		pas d'imagerie γ

<b>Emetteurs alpha</b>								
Isotopes	Isotopes fils	T <sub>1/2</sub>	E max (keV)	Parcours max (µm)	Emissions associées	Vecteurs	Avantages	Inconvénients
<sup>225</sup> Ac	-	240 h	5830	48	γ, X, Auger	anticorps	imagerie γ	
	<sup>221</sup> Fr	4,9 min	6341	55	α, γ, Auger			
	<sup>217</sup> At	32 ms	7069	65	α			
	<sup>213</sup> Bi	45,6 min	5870	48	α, γ, X, Auger, β <sup>+</sup>			
<sup>211</sup> At	<sup>213</sup> Po	4,2 µs	8377	85	NS	anticorps	imagerie γ, demi-vie assez longue	disponibilité, chimie de marquage, instabilité du marquage
	-	7,2 h	5867	48	γ, X, Auger			
	<sup>211</sup> Po	516 ms	7450	70	NS			
<sup>213</sup> Bi	-	45,6 min	5870	48	α, γ, X, Auger, β <sup>+</sup>	anticorps	imagerie γ, disponible sous forme de générateur	demi-vie très courte
	<sup>213</sup> Po	4,2 µs	8377	85	NS			
<sup>212</sup> Bi	-	1 h	6051	51	α, γ, X, Auger, β <sup>+</sup>	anticorps	imagerie γ	demi-vie très courte
	<sup>212</sup> Po	0,3 µs	8785	92	NS			

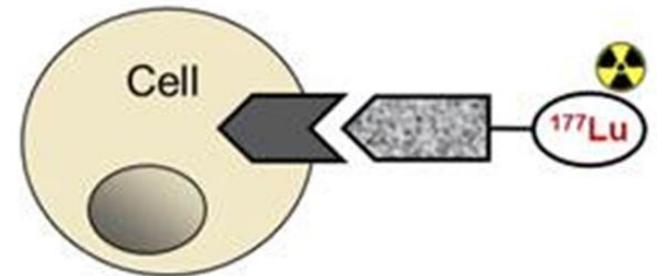
# RADIOTHERAPIE INTERNE



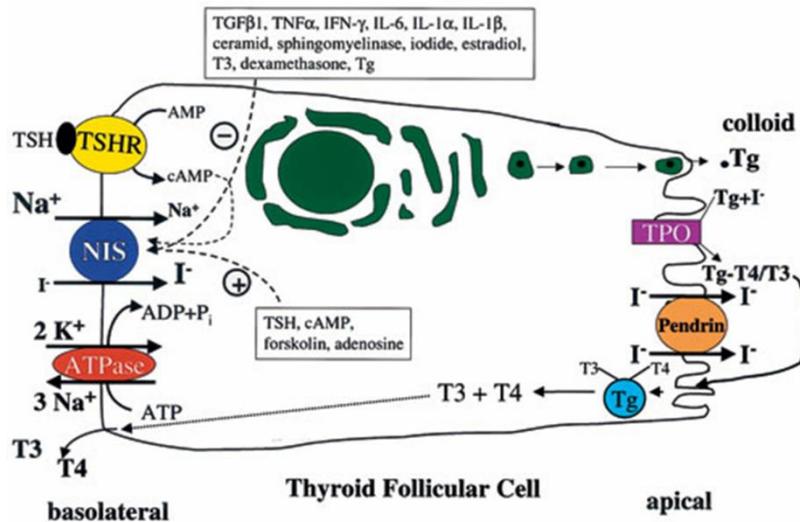
Métabolique

Vectorisée (RIV)

**Radium 223** calcimimétique  
Alpha émetteur (méta os)



Vecteurs :  
Ac, peptides...



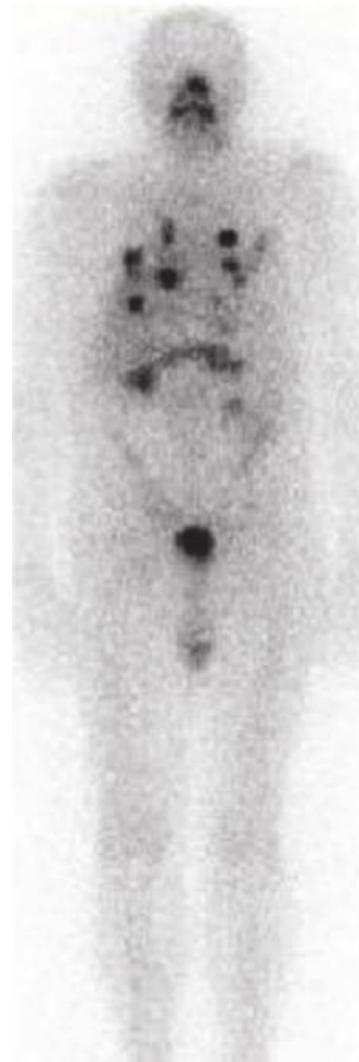
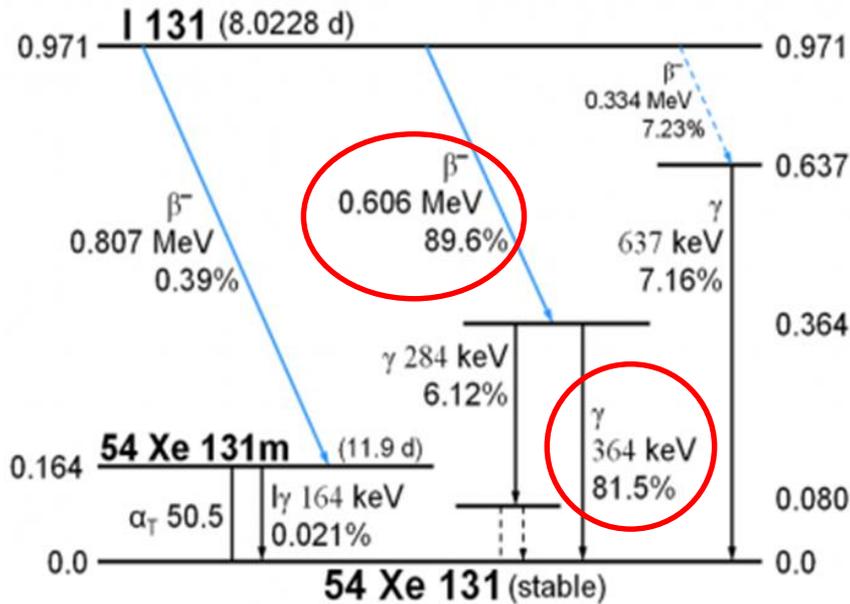
Iode 131 Cancer thyroïdien, hyperthyroïdie

Iode 123

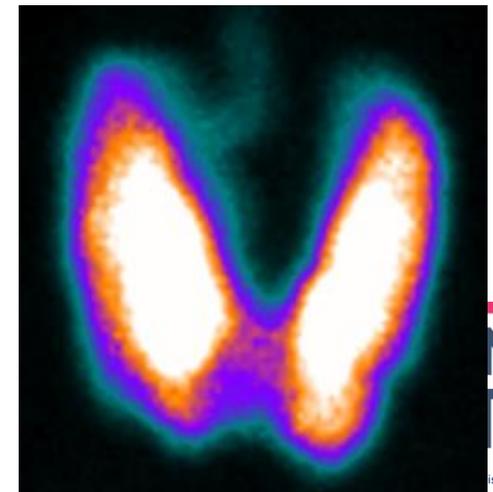
Iode 131

Iode 124

# Irathérapie : gélule ou iode 131 liquide



## Hyperthyroïdie



## Cancers thyroïdiens :

- Post-opératoire pour détruire les reliquats thyroïdiens
- Pour le traitement de métastases



---

De l'imagerie à la radiothérapie métabolique

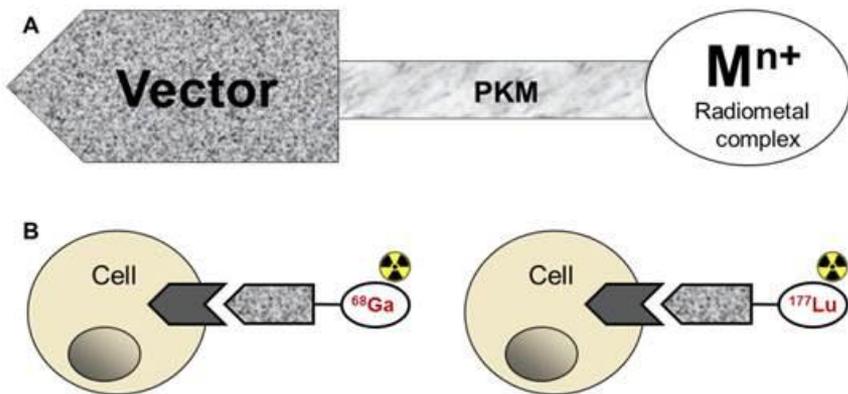
# LA DEMARCHE THERANOSTIQUE



Imagerie

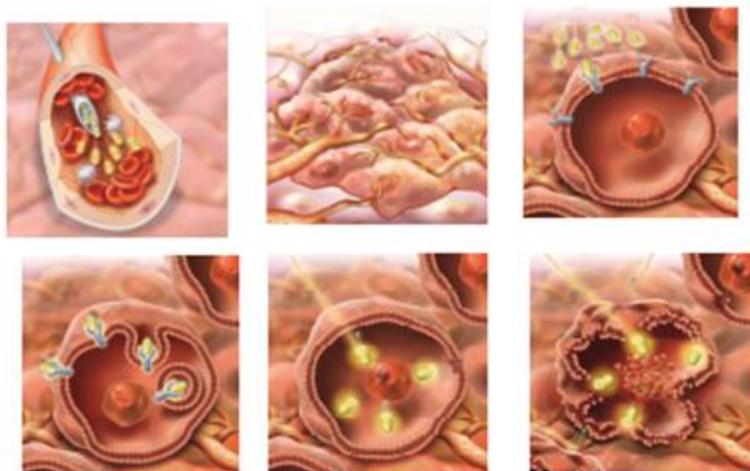
Radiothérapie

# THERANOSTIQUE

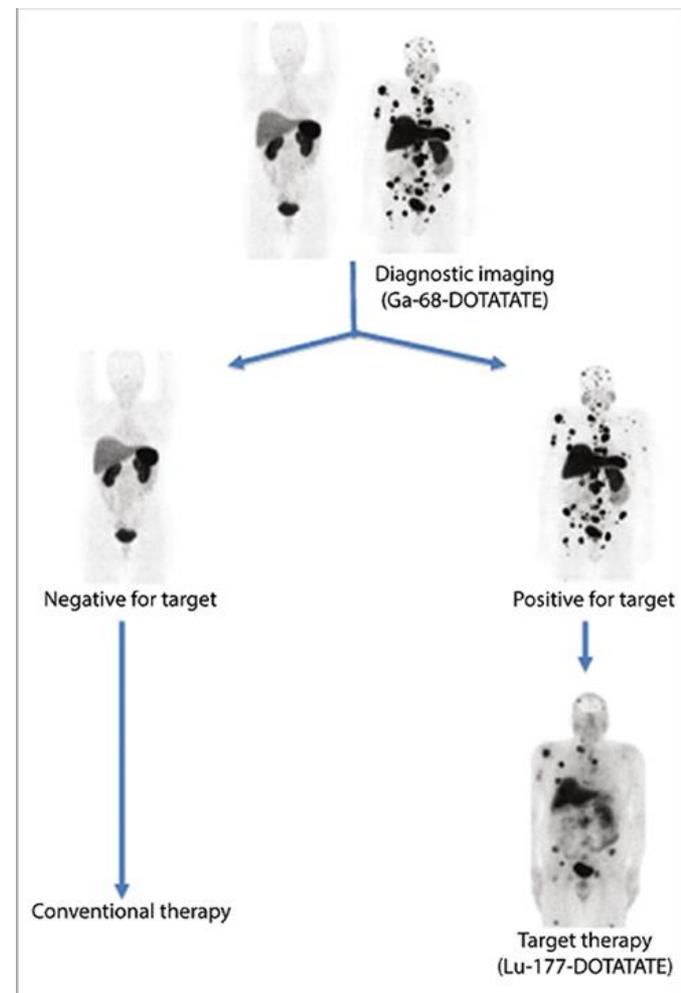


Émetteur de particules et de rayons gamma :

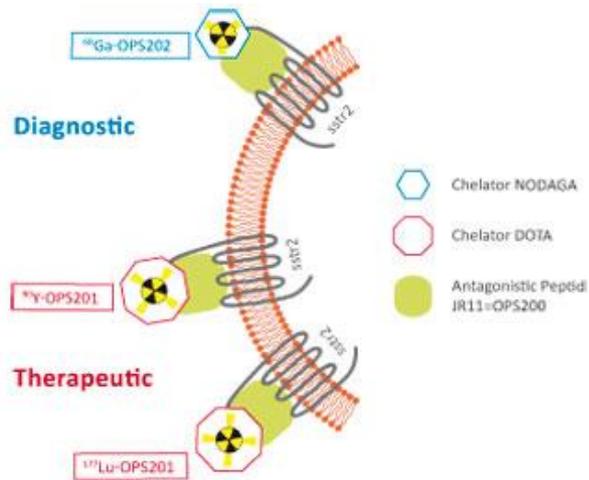
- Biodistribution
- Dosimétrie



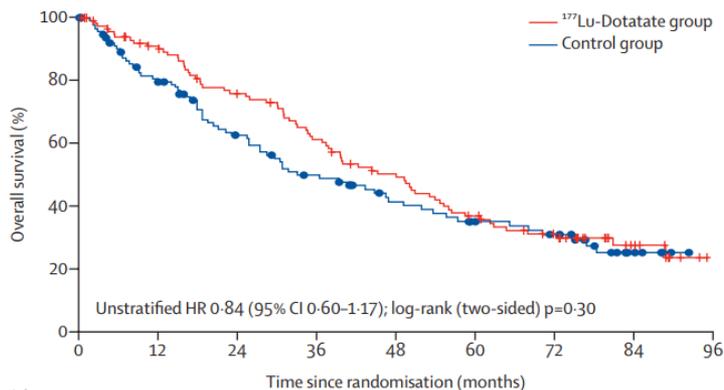
Lésions cellulaires dont Lésions ADN



# TUMEURS ENDOCRINES GASTRO-ENTERO-PANCREATIQUES EXPRIMANT DES RÉCEPTEURS À LA SOMATOSTATINE

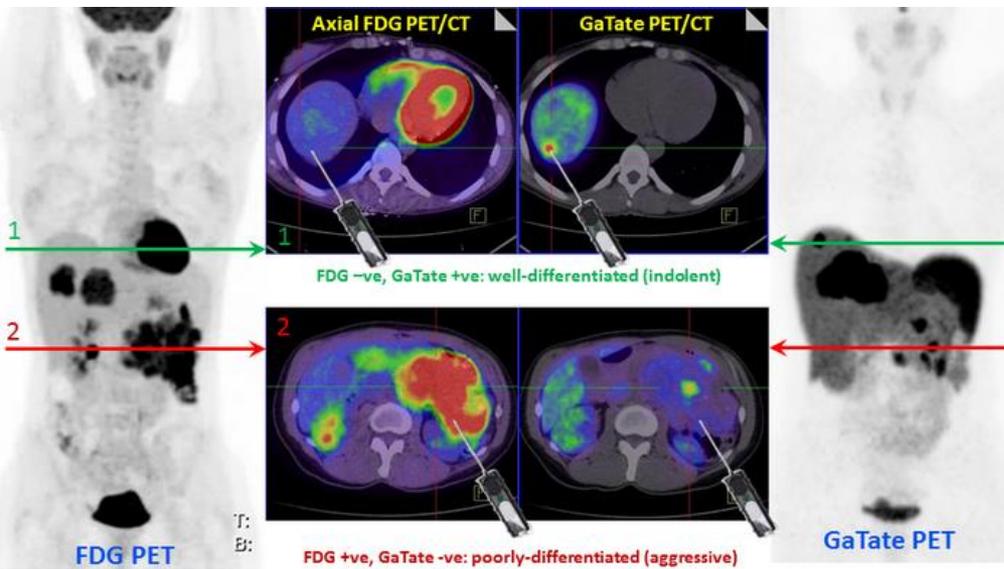


Essai Pivot : NETTER-1  
Strosberg, Lancet oncol 2021



TNE pancréas  
Cycle 1-cycle 2 Lutathera<sup>®</sup>

# Rôle de l'imagerie fonctionnelle pour la prise en charge des patients



## DISCOVERY MEDICINE

	Well-differentiated		Poorly differentiated
Grade (ENETS)	Low (G1)	Intermediate (G2)	High (G3)
Ki-67 index (%)	≤2	3-20	>20
Anatomic imaging	more rapid growth on serial imaging		
Functional imaging	Octreoscan SPECT or SSTR PET +ve		FDG PET +ve
Prognosis	Indolent (slowly growing)		Aggressive
Treatment options	Surgery for localised +/- resectable metastatic disease		
	Observation Somatostatin analogues Radionuclide therapy		Chemotherapy
	Everolimus, sunitinib, α-interferon Liver metastases: radiofrequency ablation, hepatic embolisation, TACE, SIR-Spheres		

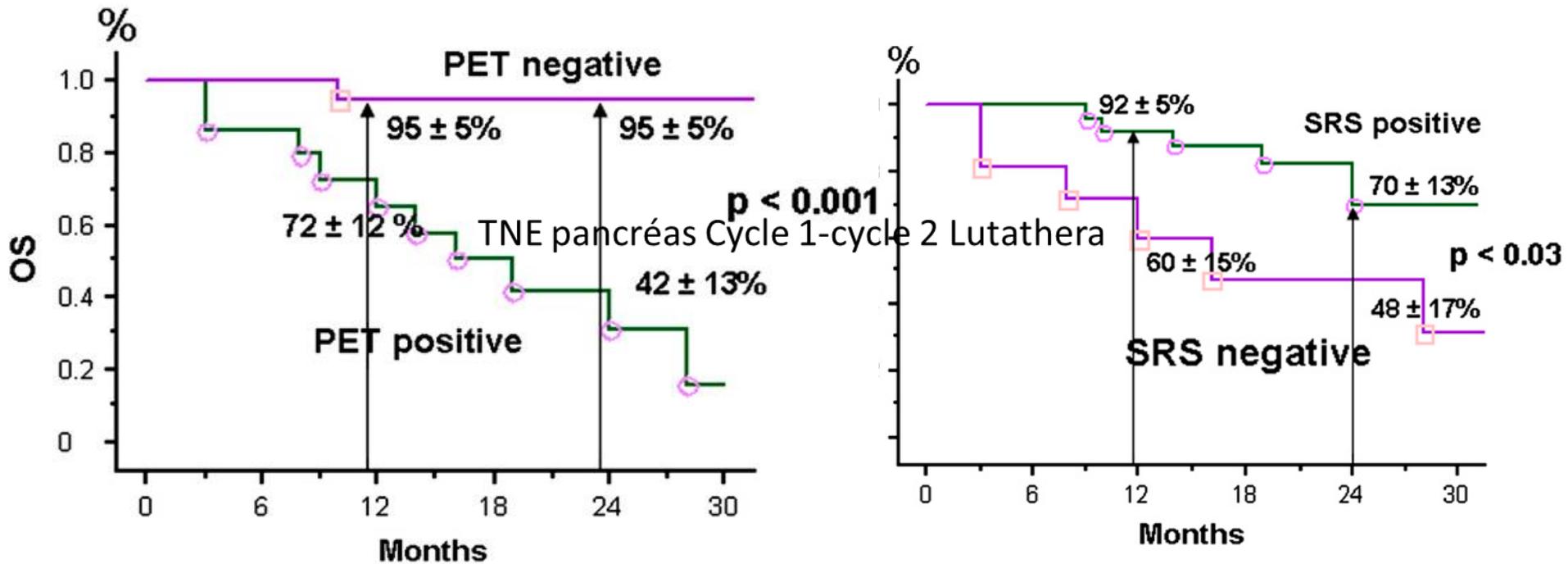
**Figure 1.** Classification of neuroendocrine tumor with corresponding imaging features and treatment options. From Hofman *et al.*, 2011. SPECT, single photon emission tomography; PET, positron emission tomography; SSTR, somatostatin receptor; TACE, transarterial chemoembolization.

R. Hicks, M. Hofman, Peter Mac Callum

Copyright 2015 Discovery Medicine.

[Print This Page](#)

# TNE : Rôle pronostic TEP FDG



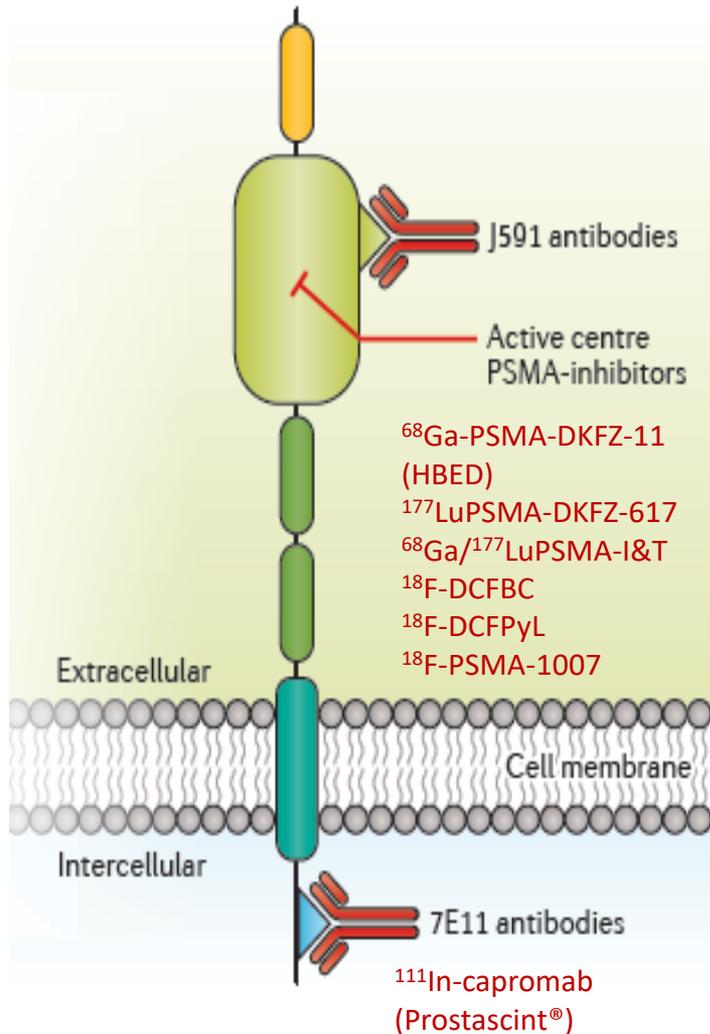
E. Garin, JNM 2009



# Théranostique appliquée au cancer de prostate métastatique hormono- résistant



# PSMA



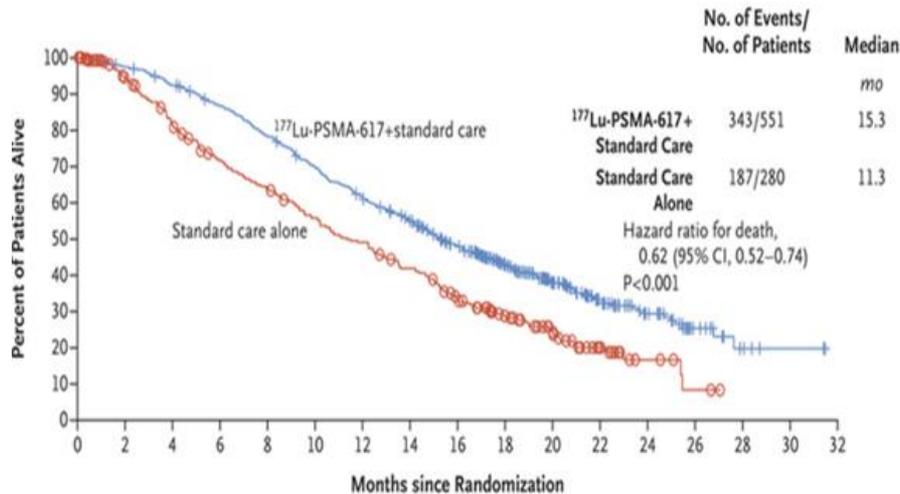
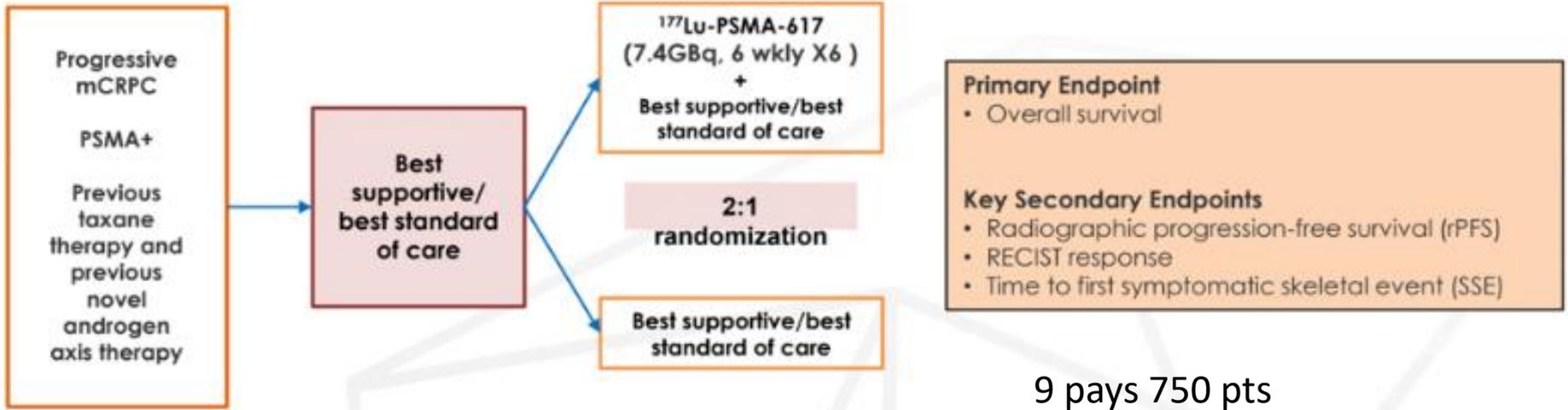
## TEP $^{68}\text{Ga}$ -PSMA

Prostate Specific Membrane Antigen,  
= glutamate carboxypeptidase II (GCP-II),  
= FOLH1  
zinc-protéase membranaire surexprimée

- cancer de la prostate:
  - formes agressives,
  - corrélation avec le Gleason,
  - métastatiques hormono-R
- Dans les néo-vaisseaux des cancers de vessie, sein, colon, foie, poumon, ovaires, thyroïde et rein.
- Lésions inflammatoires...



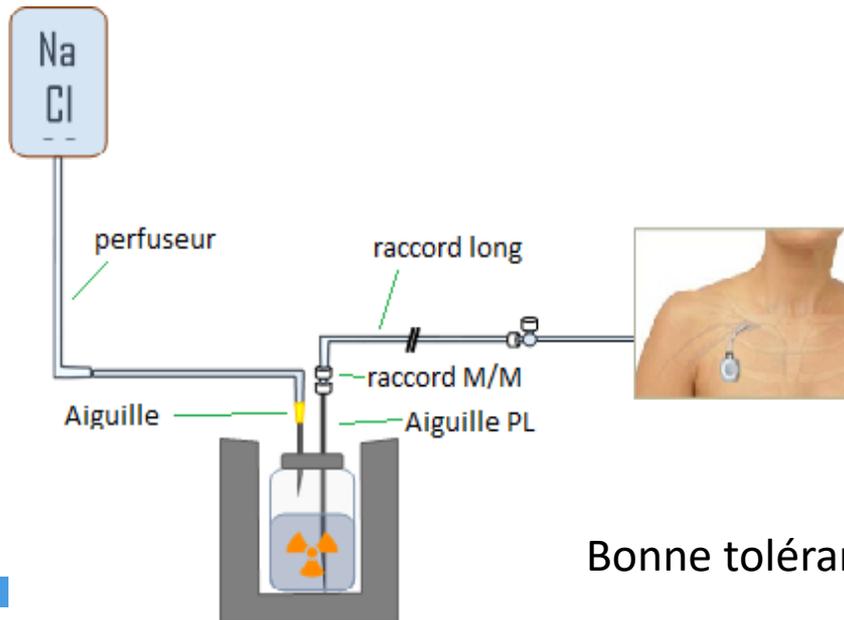
# ESSAI PIVOT : VISION



Sartor 2021

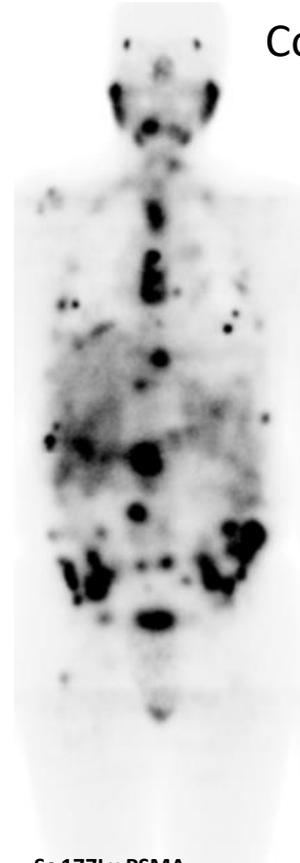
# PRATIQUE COURANTE : accès précoce

- 6 cycles 7,4 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA Administration IV 10 minutes par gravitation.
- Ambulatoire (6h) ou hospitalisation 24h.

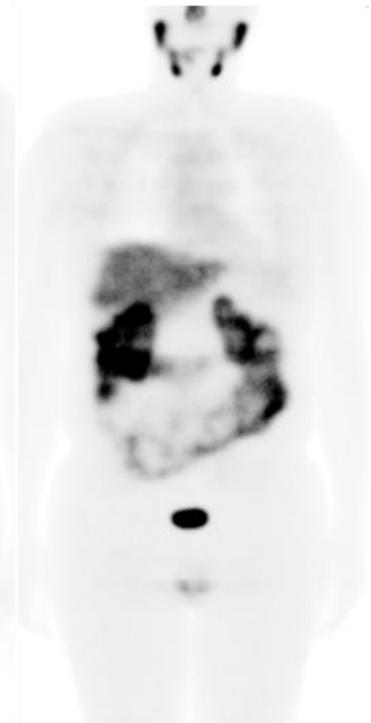


Bonne tolérance

Contrôle scinti  $^{177}\text{Lu}$  PSMA



Sc  $^{177}\text{Lu}$  PSMA  
C1 7/10/2022  
PSA 679,25



C6 21/06/2023  
2,81

7/9/2023  
2,96

# CANCER DE PROSTATE et PRLT :

## du néo-adjuvant au multimétastatique

### en 2 ans...

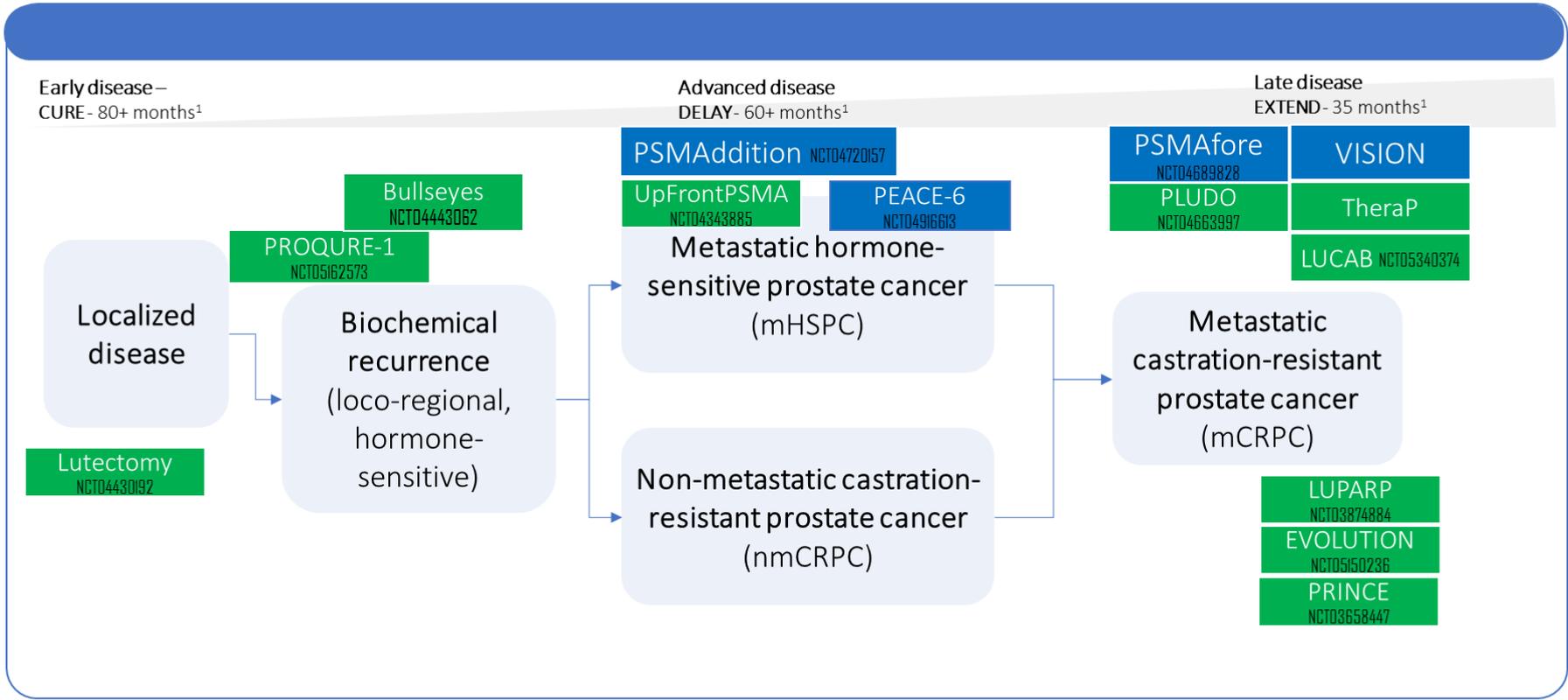
Néo-adjuvant Haut risque	Traitement initial	Rechute oligo-métastatique HS	mHS	mRC chimio-naïf	mRC
<b>Lutectomy</b> - 177Lu-PSMA-617 ou I&T Résultats sur pièce opératoire	<b>PROQUIRE-I</b> RTE + 3 doses croissantes de 177Lu-PSMA à S2	<b>POPSTAR-2</b> <b>LUNAR 2</b> RTE des lésions 2 cures de 177Lu-PSMA <b>BULLSEYE</b> 2+2 177LuPSMA Vs SOC Temps jusqu'à introduction HT	<b>PSMAAddition</b>  <b>UpFrontPSMA</b>	<b>PSMAfore</b>  <b>SPLASH</b>  <b>PLUDO (vs Docétaxel)</b>	<b>VISION : 2021</b> <b>THERAP</b> <b>PROTER</b> <b>ECLIPSE</b>  <u>Associations :</u> PARPi : <b>LUPARP</b> Radium-223 : <b>Alphabet</b> Immuno : <b>PRINCE</b> <b>Evolution</b> Chimio : <b>LuCAB</b>



# 14 essais 177Lu-PSMA-617 / Prostate



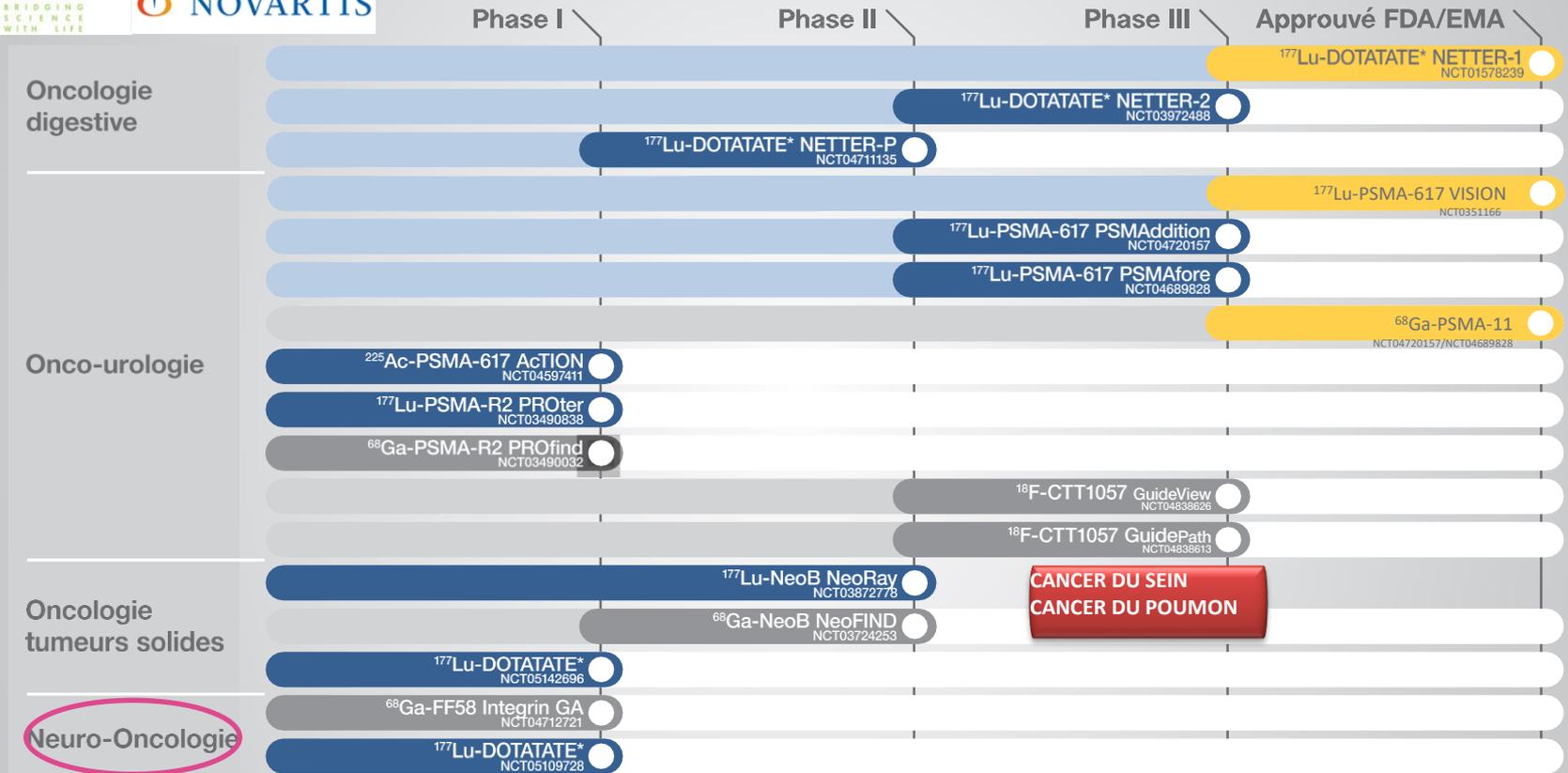
Phase 3 trials



1 Early disease 80+ months metastasis-free survival on new hormonal treatments (NHT) in localized disease; 60+ months overall survival on NHT in early-advanced disease; 35 months overall survival on NHT in late-stage disease



# PIPELINE EXPÉRIMENTAL



● Thérapie ciblée par radioligand

● Imagerie de précision par radioligand

● Approuvé par la FDA/EMA

\*USAN: lutécium Lu 177 dotatate/INN : lutécium (<sup>177</sup>Lu) oxodotréotide

Date de préparation : février 2023

Ce matériel peut inclure des données/informations sur les utilisations expérimentales de composés/médicaments qui n'ont pas encore été approuvés par les autorités réglementaires.

# TELIX core pipeline: oncology and rare diseases

	Prostate	PSMA <sup>1</sup>	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	COMMERCIAL	
Small molecule		<sup>68</sup> Ga	TLX591-CDx ( <sup>68</sup> Ga-PSMA-11, Illuccion®)				Imaging
Antibody		<sup>177</sup> Lu	TLX591 ( <sup>177</sup> Lu-rosopatumab)				Therapy
<b>Kidney</b>		CAIX <sup>2</sup>	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	COMMERCIAL	
Antibody		<sup>89</sup> Zr	TLX250-CDx ( <sup>89</sup> Zr-girentuximab)				Imaging
Antibody		<sup>177</sup> Lu	TLX250 ( <sup>89</sup> Lu-girentuximab)				Therapy
<b>Brain</b>		LAT-1 <sup>3</sup>	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	COMMERCIAL	
Small molecule		<sup>18</sup> F	TLX101-CDx ( <sup>18</sup> F-FET)				Imaging
Small molecule		<sup>131</sup> I	TLX101 ( <sup>131</sup> I-IPA)				Therapy
<b>BMC/RD<sup>4</sup></b>		CD66 <sup>5</sup>	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	COMMERCIAL	
Antibody		<sup>99m</sup> Tc	TLX66-CDx ( <sup>99m</sup> Tc-besilesomab, Scintimum®)				Imaging
Antibody		<sup>90</sup> Y	TLX66 ( <sup>90</sup> Y-besilesomab)				Therapy

1. Prostate-specific membrane antigen.
2. Carbonic anhydrase IX.
3. Large amino acid transporter

4. Bone marrow conditioning/rare diseases.
5. Cluster of differentiation 66.

Note: Shaded sections indicate expected development stage in the next 12 months

## 6 essais prostate, + beaucoup d'autres

### Curium Clinical Trials: On-going and Planned

Protocol Title	Phase	Indication	Status	Sample Size	Participating countries
A Multi-Center, Open-Label, Randomized Phase 3 Trial Comparing the Safety and Efficacy of <sup>177</sup> Lu-PSMA-I&T versus Hormone Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	III	Therapeutic/mCRPC	Recruiting	400	US, Italy, France, Spain- potential expansion to UK
CURCu64PSM0001: A Multi-Center, Open-Label, Randomized Phase 1/2 Study of Copper Cu 64 PSMA I&T Injection in Patients with Histologically Proven Metastatic Prostate Cancer	I/II	Diagnostic/mPC	Recruiting	Ph 1:12 Ph2:26	US only
FC303:Prospective study of added value of florastamin (18F) PET/CT in localization of clinically significant prostate cancer in patients with PI-RADS≤3 report of multiparametric MRI, elevated serum PSA levels and/or PSA density and with clinical suspicion of prostate cancer	III	Diagnostic/PC	Planned	73	Austria only



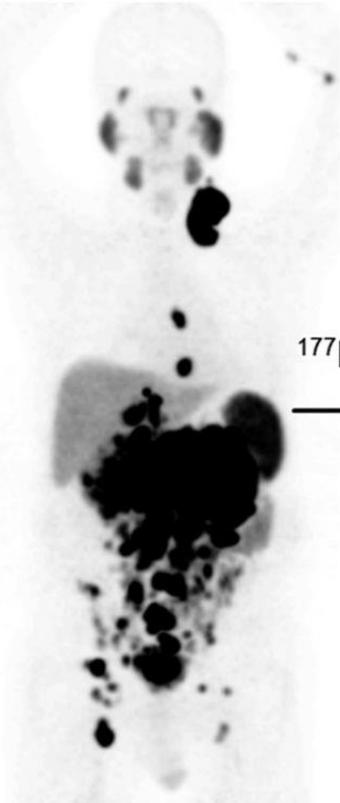
PIPELINE NEUROENDOCRINE TUMORS SMALL CELL LUNG CANCER LIVER CANCER



# $^{225}\text{Ac}$ -PSMA

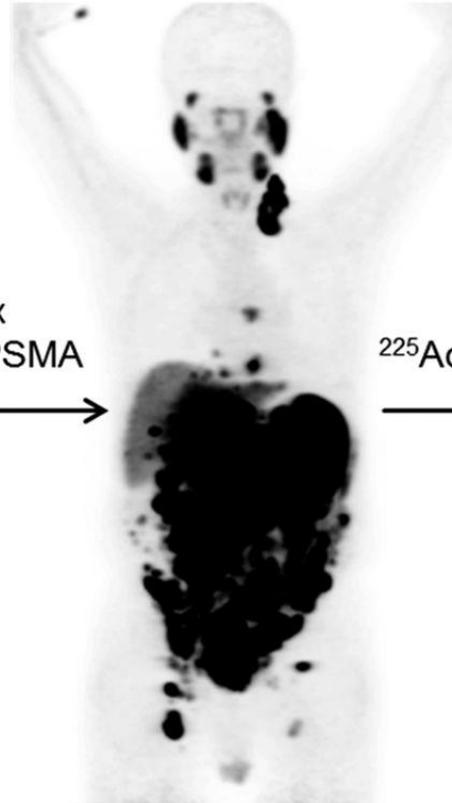


## A



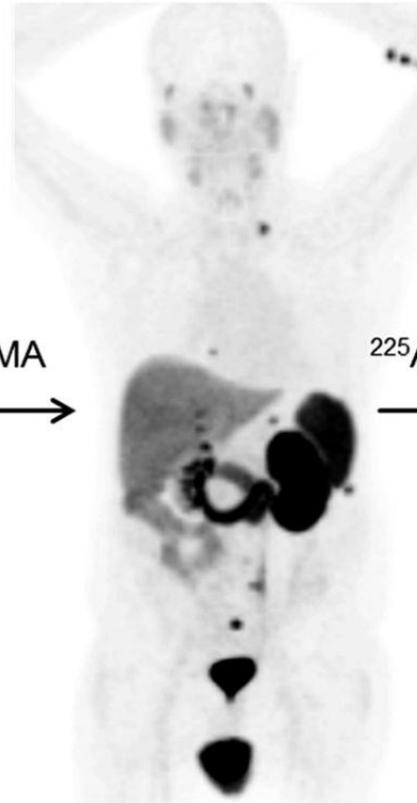
6/2015  
PSA = 294 ng/ml

## B



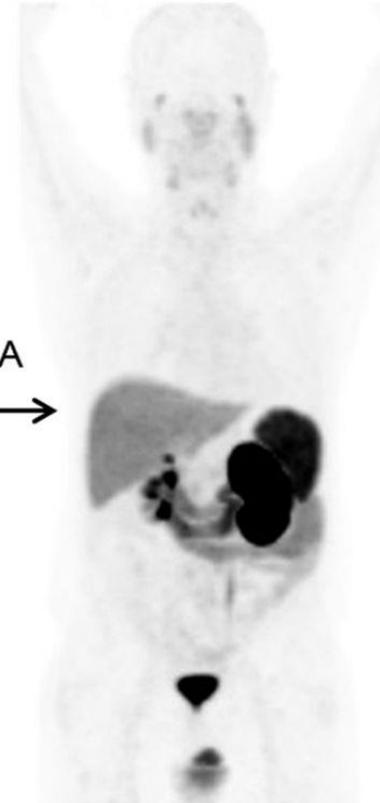
9/2015  
PSA = 419 ng/ml

## C



2/2016  
PSA = 3.5 ng/ml

## D



4/2016  
PSA < 0.1 ng/ml

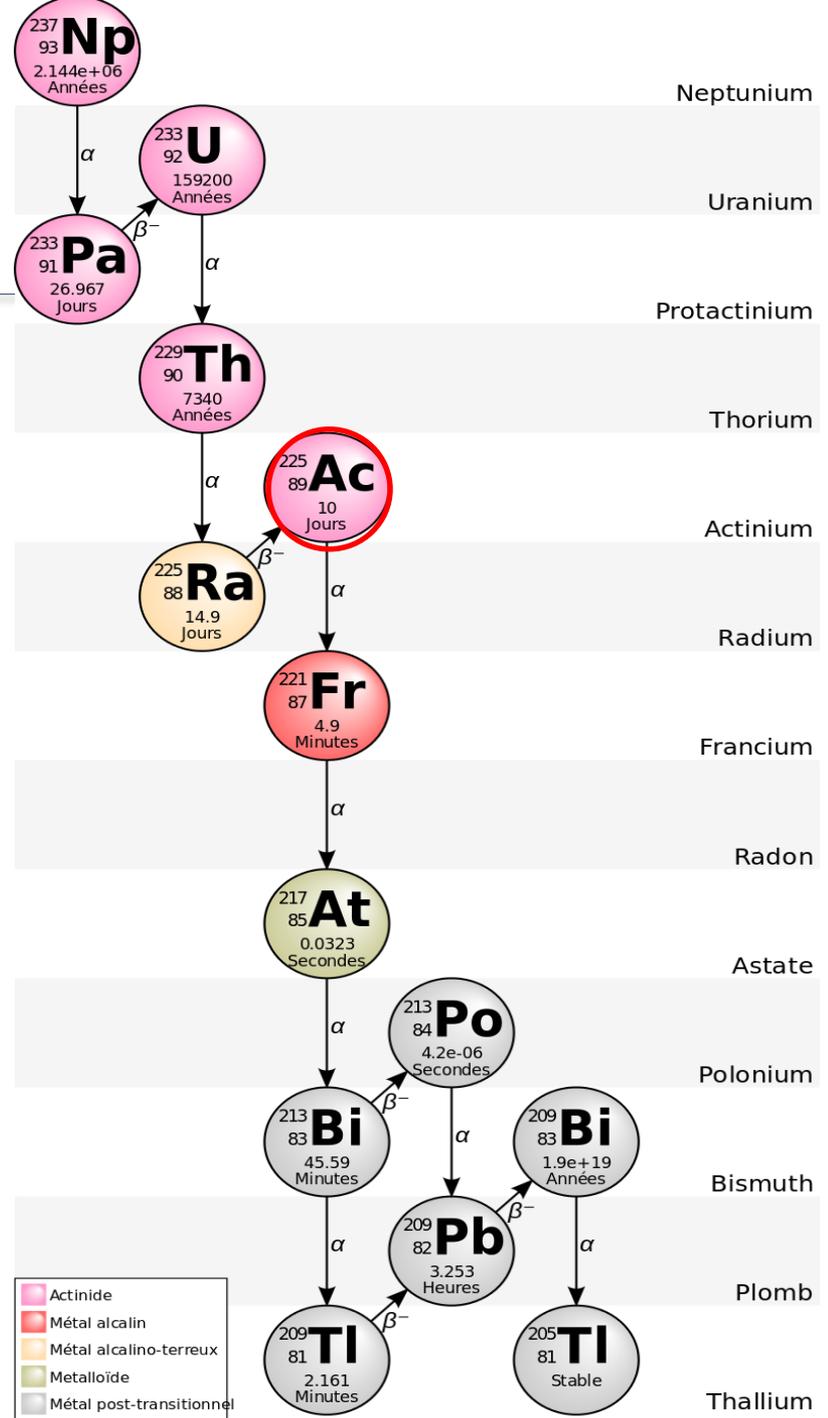
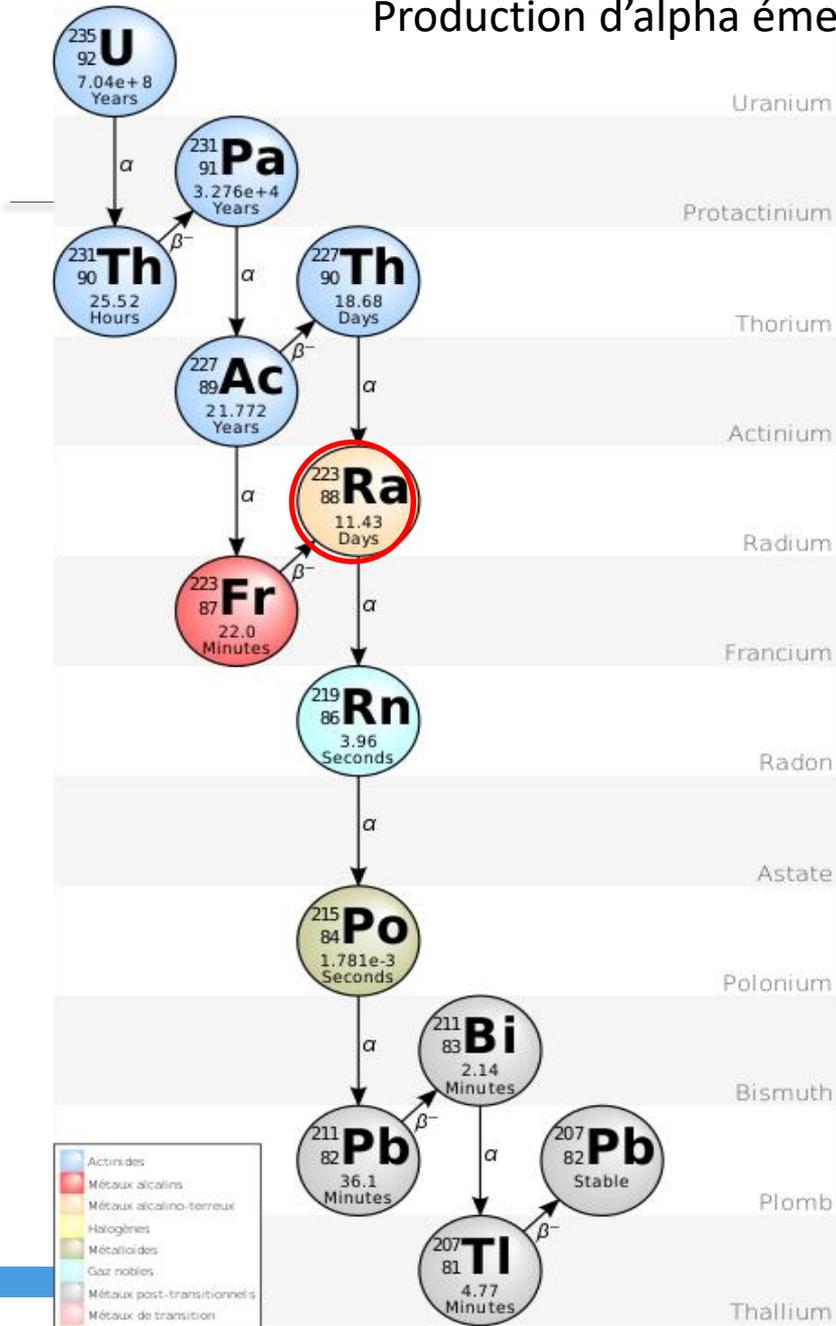
2 x  
 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA

2 x  
 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA

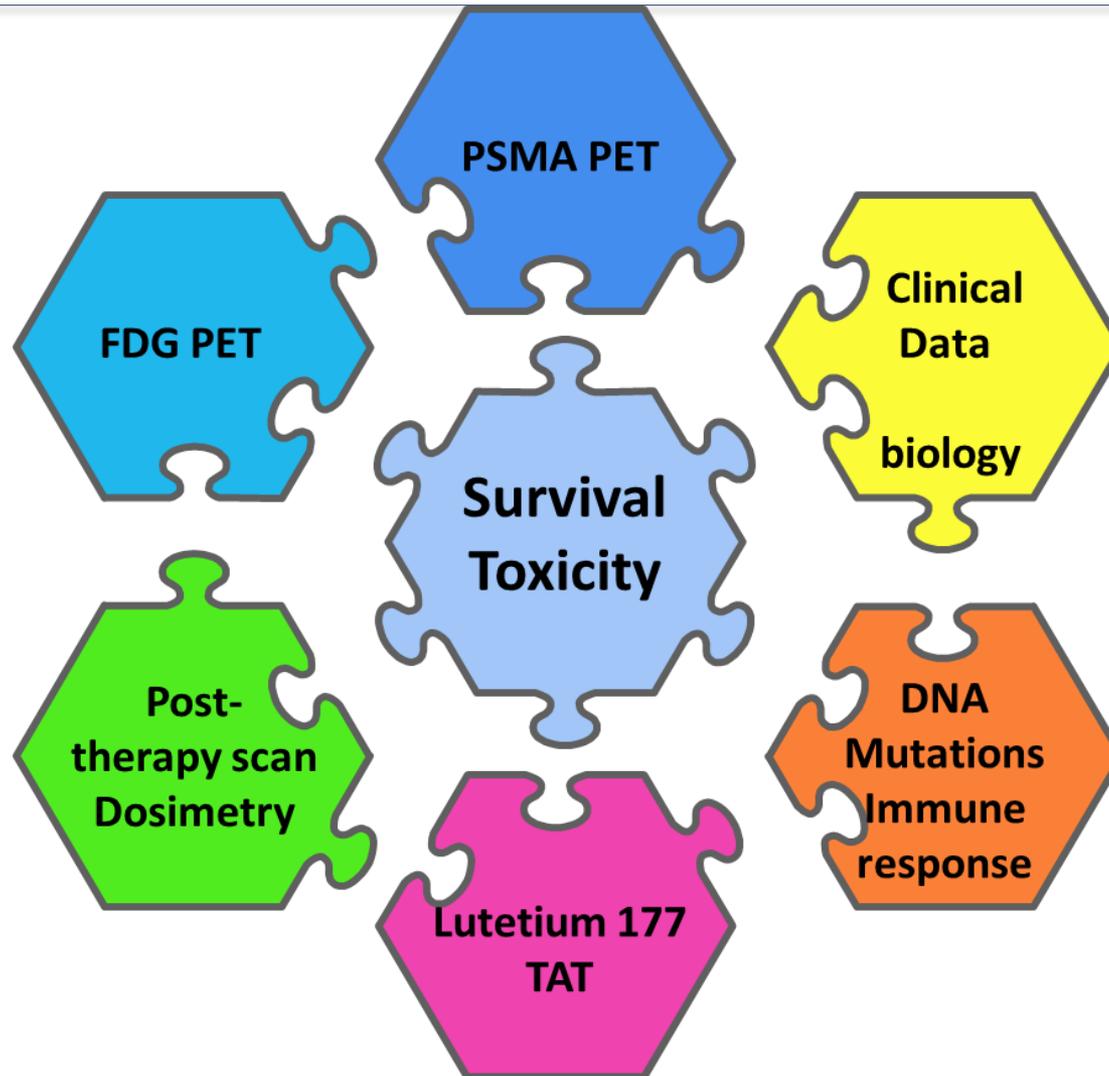
1 x  
 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA

Kratochwil et al. , JNM 2016

# Production d'alpha émetteurs



# Complexité de la RIV



# Centres Français actuellement actifs en RLT



# CONCLUSION



Après le diagnostic, la RIV devient LE GAME CHANGER DE LA MEDECINE NUCLEAIRE

---

- Depuis la success story des premiers essais cliniques (NETTER-1, VISION),
- Le développement de la RIV va s'étendre :
  - À d'autres types de cancer via de nombreux essais cliniques en cours, à venir, dans les services experts,
  - Aux services périphériques pour un maillage homogène de l'offre de soin sur le territoire Français,
- Imposant d'assurer la production des RPM pour pouvoir répondre à la demande des oncologues et des patients,
- Imposant une (ré)organisation des services de médecine nucléaire, Accompagnée :
  - par les actions conjointes entre laboratoires, la SFMN, l'ANSM, l'ASN, les ARS, l'HAS, les politiques,
  - En assurant la formation de personnels compétants (med nuc, MER, phys. Med., RP...)
- Pour le bénéfice :
  - Des patients,
  - Mais aussi de la médecine nucléaire.



# FRENCH RIVIERA

RADIOTHÉRAPIE  
INTERNE  
VECTORISÉE

1<sup>er</sup> Congrès  
RIV  
LYON

17-18 Juin 2024

## PROGRAMME PRÉLIMINAIRE

Les équipes françaises et :

- Le développement des nouveaux radioligands de la pré-clinique à la phase III
- La radiobiologie en RIV
- La dosimétrie en RIV
- La RIV au quotidien

Sessions scientifiques, Symposia et tables rondes

Organisé par la Société Française  
de Médecine Nucléaire



En collaboration avec



CENTRE  
DE LUTTE  
CONTRE LE CANCER

**LEON  
BERARD**

Chercher et soigner jusqu'à la guérison

Invitation officielle  
De la SFMN à la SFP:  
SAVE THE DATE

17-18 juin 2024

RadioactiVity



NO FUTURE

MERCI POUR VOTRE ATTENTION