



Université de Montpellier
**FACULTÉ
de MÉDECINE**
Montpellier-Nîmes

Instituts
thématiques

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE ENJEUX CLINIQUES ACTUELS & PERSPECTIVES

**SÉMINAIRE DE RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE
14-16 MARS 2022**

Dr Emmanuel DESHAYES

MCU-PH

Service de médecine nucléaire ICM Val d'Aurelle

INSERM U1194 : “Radiobiology for targeted and personalized radiotherapy”



Lundi 14 Mars 2022, 14h00



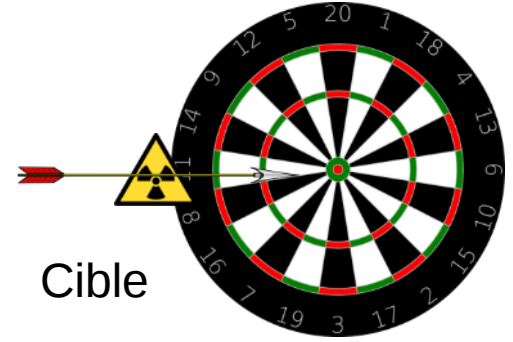
Médecine Nucléaire



Radio-isotopes



Vecteur / traceur



Cible

Médecine Nucléaire

Sources radioactives non scellées



Radio-isotopes

Diagnostic

- **gamma** > imagerie scintigraphique: Tc-99m, I-125, In-111...
- **beta +** > imagerie du positron (PET): F18, Ga-68, Zr-89...

Thérapeutique

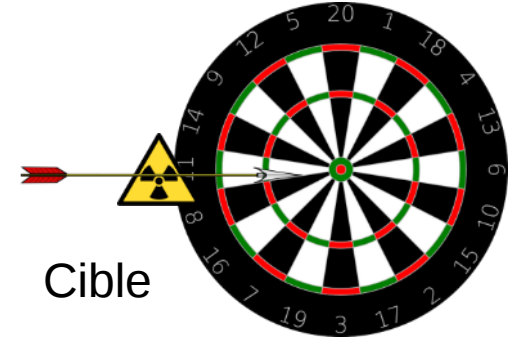
- **alpha**: Ra-223, Ac-225, ...
- **beta -**: I-131, Y-90, Lu177...



Vecteur / traceur



Médicament
radiopharmaceutique



Cible

Visualisation et/ou traitement

Processus biologiques, moléculaires, cellulaires (métabolisme glucidique, hypoxie, perfusion, néo-angiogenèse, prolifération, etc...)
Récepteurs, protéines, etc...

Médecine Nucléaire

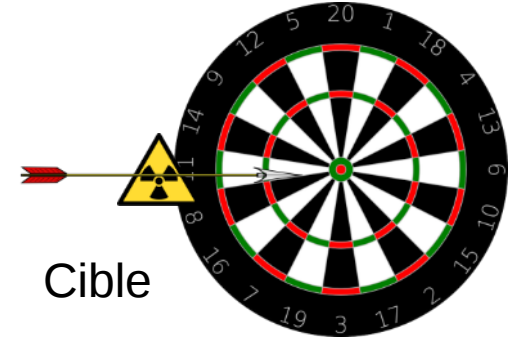
Sources radioactives non scellées



Radio-isotopes



Vecteur / traceur



Cible

Diagnostic

- **gamma** > imagerie scintigraphique: Tc-99m, I-125, In-111...
- **beta +** > imagerie du positron (PET): F18, Ga-68, Zr-89...

Thérapeutique

- **alpha**: Ra-223, Ac-225, ...
- **beta -**: I-131, Y-90, Lu177...

Vecteur / traceur

- ✓ Anticorps / fragments
- ✓ Sels
- ✓ Peptides
- ✓ Cellules
- ✓ Etc..



Médicament
radiopharmaceutique

Visualisation et/ou traitement

Processus biologiques, moléculaires, cellulaires (métabolisme glucidique, hypoxie, perfusion, néo-angiogenèse, prolifération, etc...)
Récepteurs, protéines, etc...

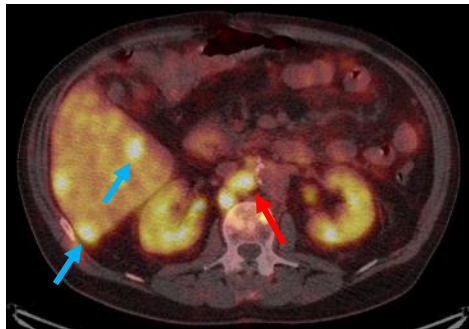
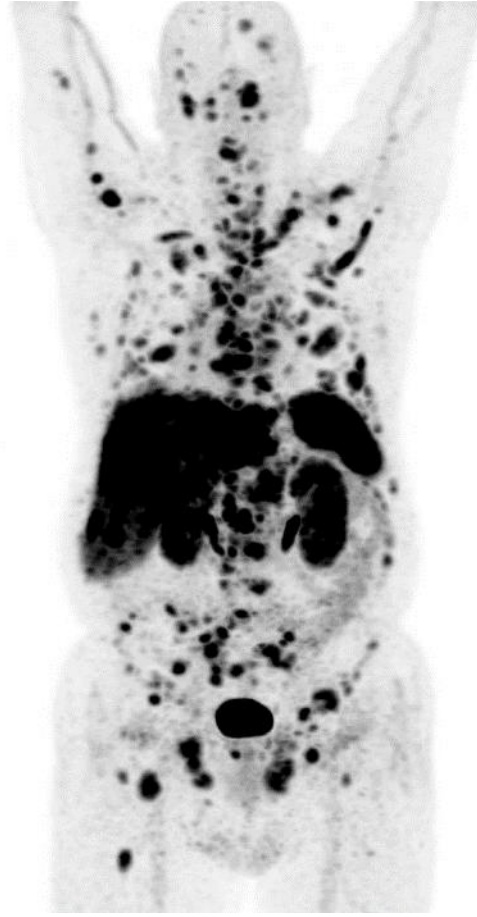
Médecine nucléaire = utilisation de médicaments radio-pharmaceutiques à des fins diagnostiques ou thérapeutiques

RIV : théragnostique

Imagerie Pré-Thérapeutique

^{68}Ga -DOTATATE PET/CT

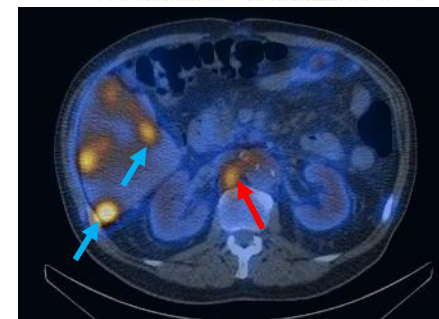
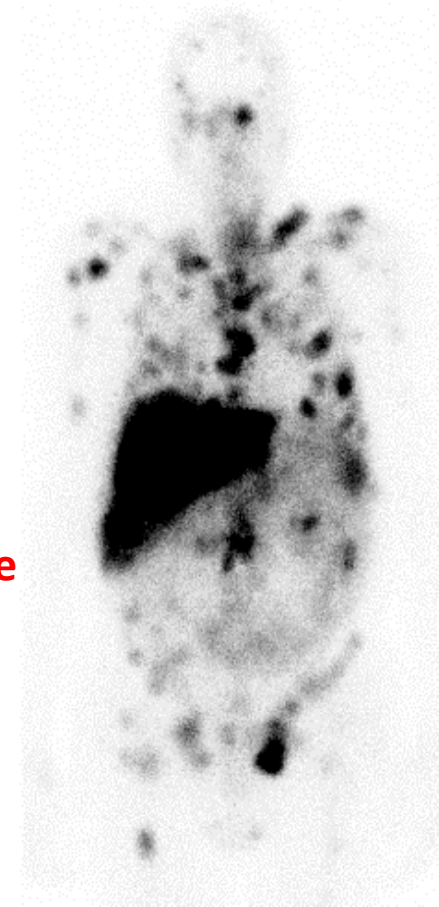
- Sélection patients
- Niveau d'expression cibles



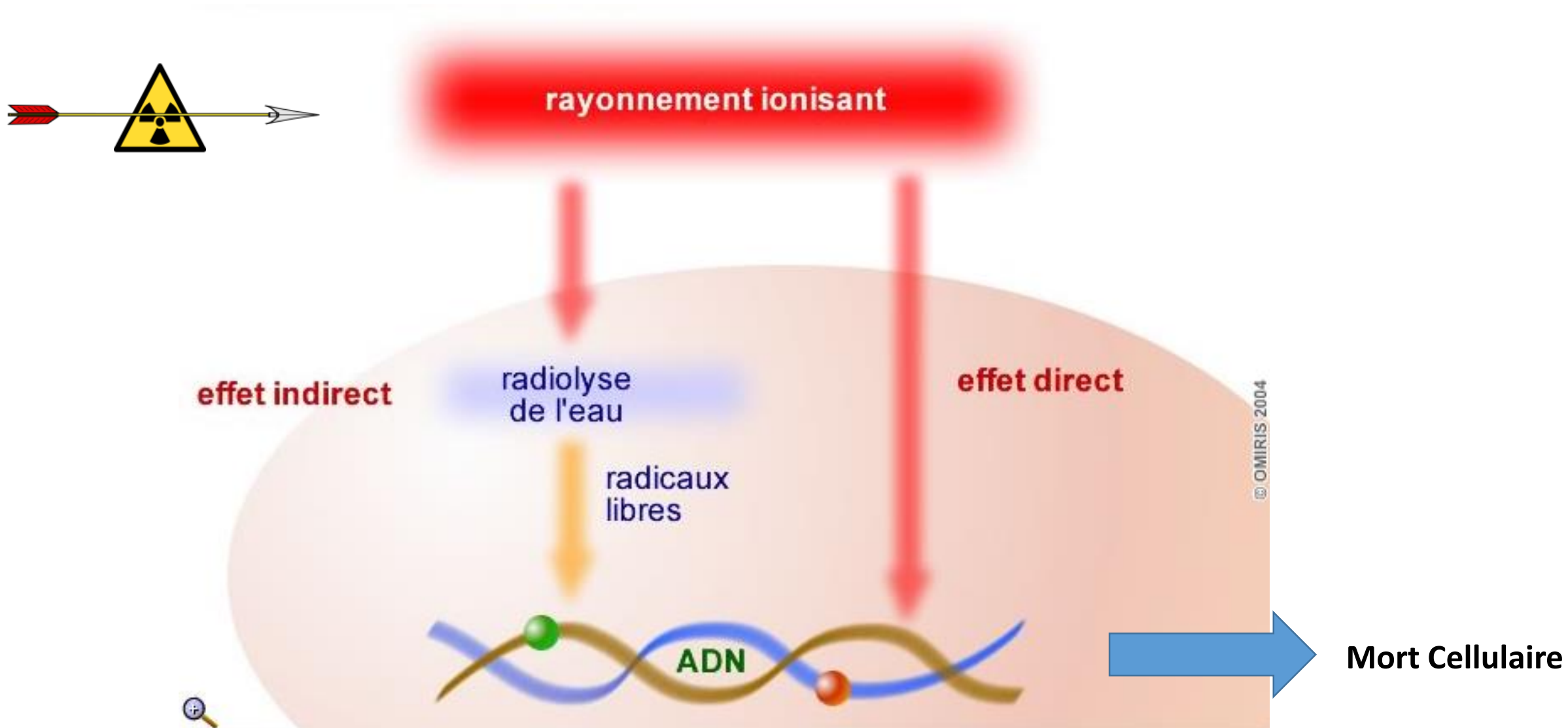
« Switch » Isotopique

^{177}Lu -DOTATATE thérapie et imagerie

- Co-émission gamma
- Pour imagerie SPECT
- Post thérapeutique



Radiothérapie Interne Vectorisée



Environnement Spécifique



- Compétences et environnement dédié :
 - Médecins nucléaires
 - Radiopharmacie
 - Manipulateurs en électroradiologie
 - Personnes compétentes en radioprotection
 - Physiciens médicaux
- Gestion des sources (les patients une fois injectés !) et effluents
- Interlocuteurs :
 - ANSM
 - ASN
 - IRSN
 - HAS / DGOS



Indications actuelles validées (AMM ou ATU)

- 4 cancers actuellement traités par RIV en France hors essais clinique.
 - Thyroïde
 - Tumeurs neuroendocrines
 - Prostate
 - Lymphome

AMM = autorisation de mise en sur marché

ATU = autorisation temporaire d'utilisation (nominative ou de cohorte)

1941 > 2022 : 81 ans depuis première utilisation thérapeutique d'Iode-131



Dr Saul HERTZ

VOLUME 131
NUMBER 2

GOITER—HERTZ AND ROBERTS

81

RADIOACTIVE IODINE IN THE STUDY OF THYROID PHYSIOLOGY

VII. The Use of Radioactive Iodine Therapy in Hyperthyroidism

SAUL HERTZ, M.D.
Boston

and

ARTHUR ROBERTS, Ph.D.
Cambridge, Mass.

In previously published experiments of this series¹ radioactive iodine was used as an indicator in the study of animal and human thyroid physiology and iodine metabolism. Much of this preliminary work was done with a view to the discovery of the conditions under which radioactive iodine might be administered with maximum radiational effect in the pathologic thyroid of patients ill with hyperthyroidism. The present paper is a progress report on our early experiences (1941-1946) with such "internal irradiation" in the treatment of 29 cases of hyperthyroidism. It is, indeed, a three to five year follow-up report on these cases.

From the data already obtained from tracer studies it was considered desirable to keep the total amount of iodide administered below 2 mg. of iodine in order to insure maximum collection by the thyroid.

Urinary iodine excretion was determined during the first seventy-two hours after the administration of radioiodine. An indirect estimate of the thyroid retention of radioactive iodine was thereby obtained, since an approximate balance exists between administered iodine on the one hand and the sum of thyroid iodine retention and urinary excretion on the other.

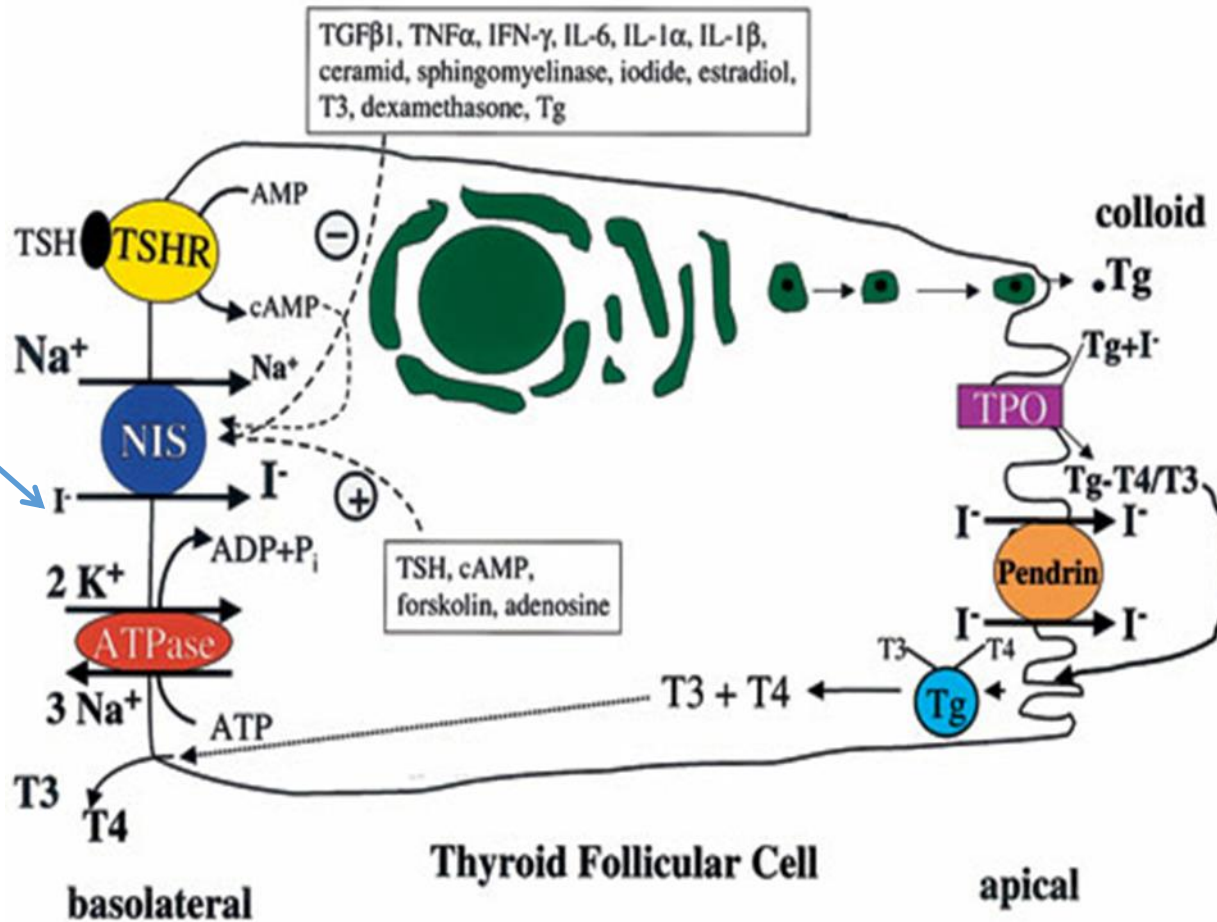
Urinary studies were carried out on aliquot portions of carefully collected twenty-four hour specimens, which were kept iced and corked during the collection periods.

It was early found² that significant amounts of the original dose were to be found only in the first three days' specimens. Fecal excretion was tested and was found to be so low as to be negligible for the purpose of these experiments.

In a few cases external gamma ray counter measurements were made of the activity of the thyroid of patients following the administration of radioactive iodine. Such measurements are difficult, for obvious

J. Clin. Investigation 21:25 (Jan.) 1942.

Cancer de la thyroïde

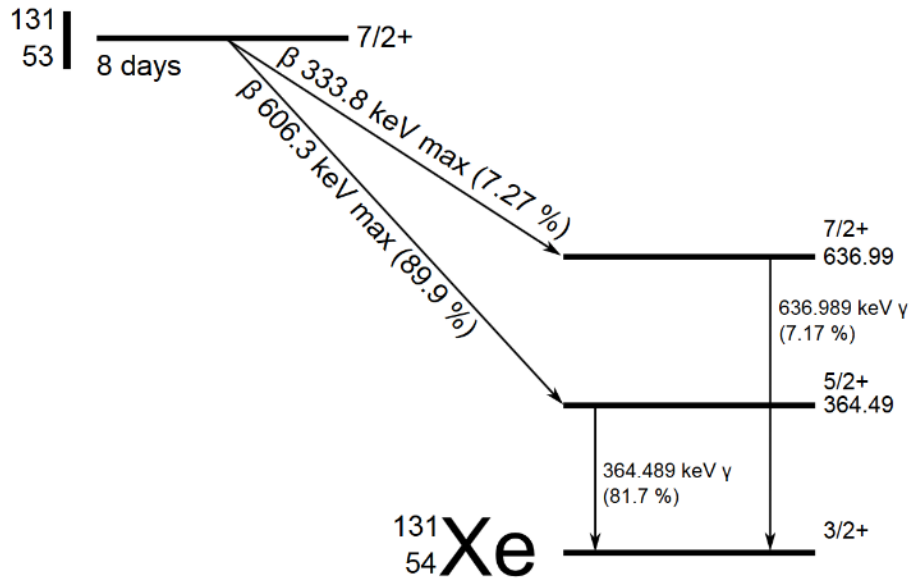


lode 123

lode 131

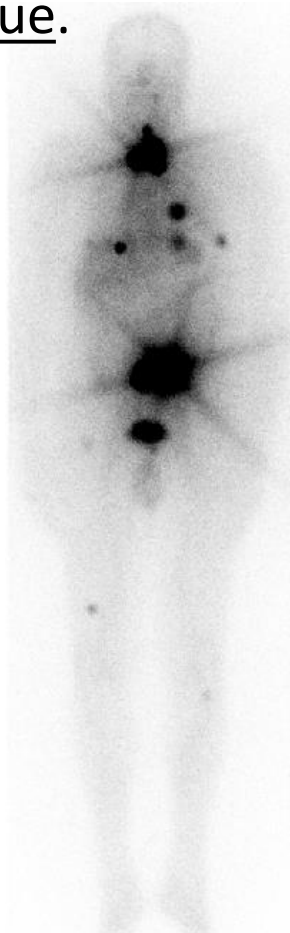
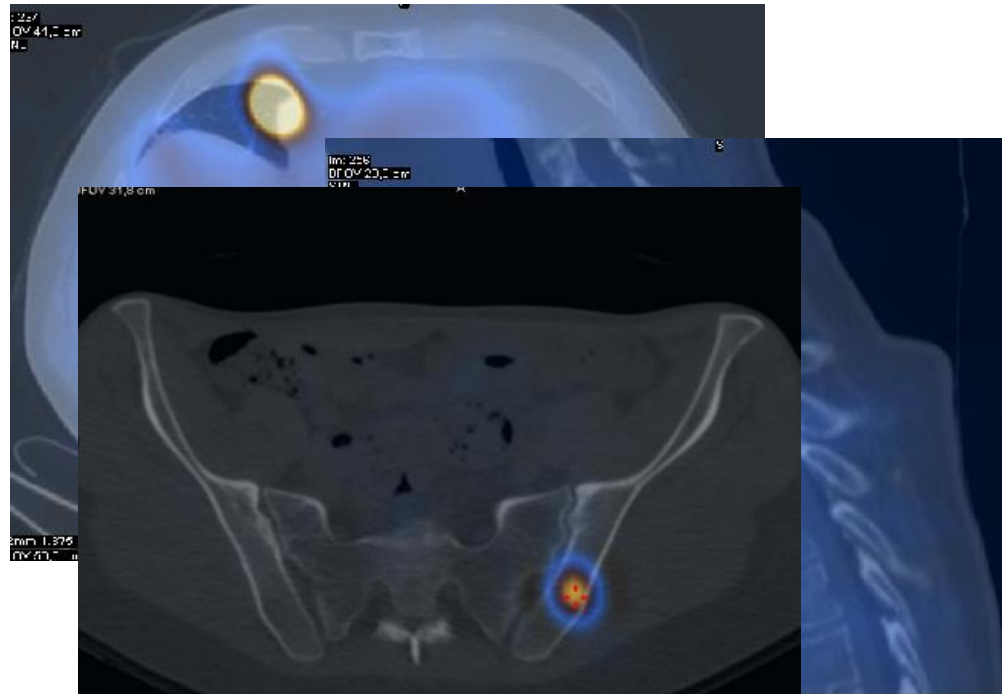
lode 124

Cancer de la thyroïde Iode-131

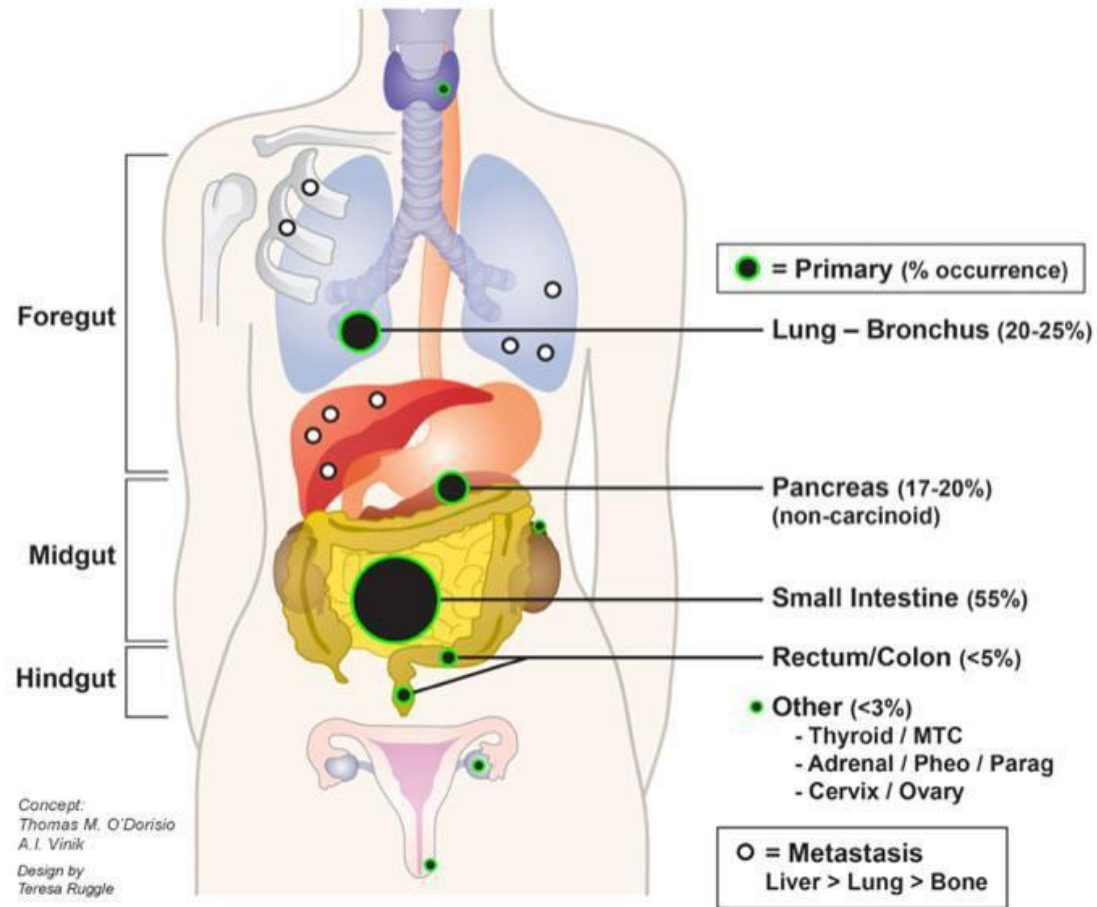


- Mode d'administration : *per os*
- Une prise forfaitaire : 1.1 ou 3.7 GBq
- Renouvelable si persistance
- Hospitalisation en secteur radio protégé

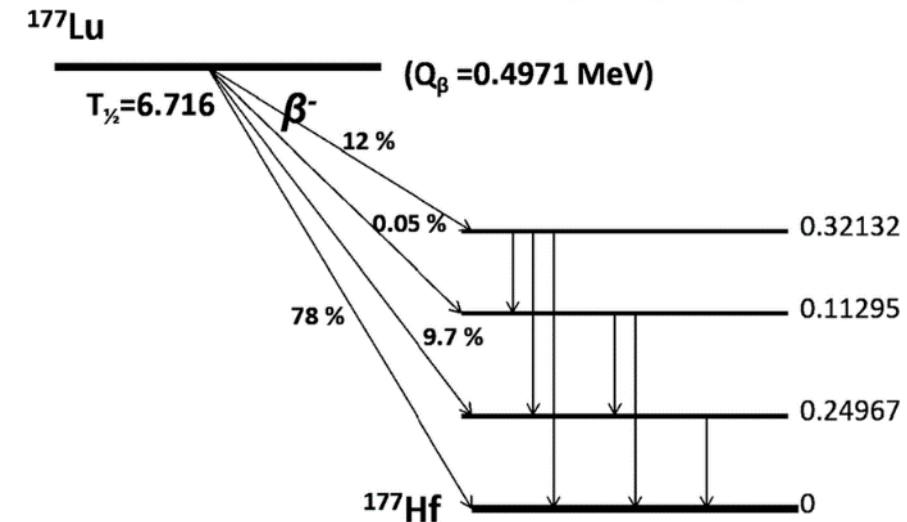
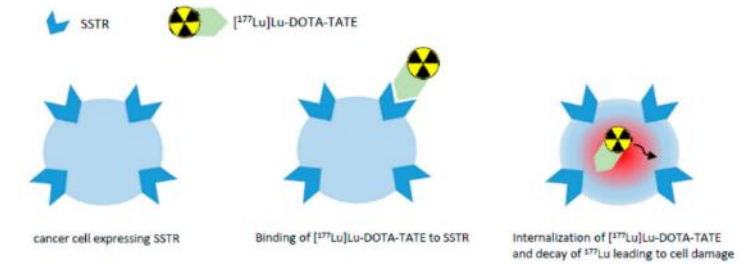
- IRA-thérapie (Iode RadioActif-thérapie)
- Indications :
 - En complément de la chirurgie pour détruire des reliquats thyroïdiens: ablation isotopique.
 - Pour le traitement des métastases.
- Très peu de toxicités



Tumeurs Neuro-endocrines



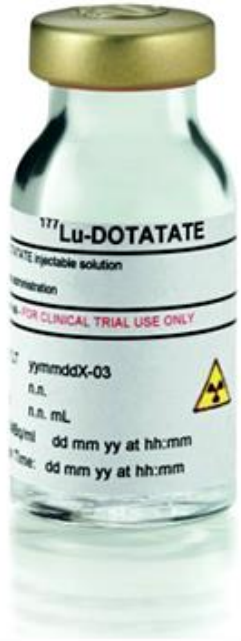
Analogues de la SOMATOSTATINE radio-marqués



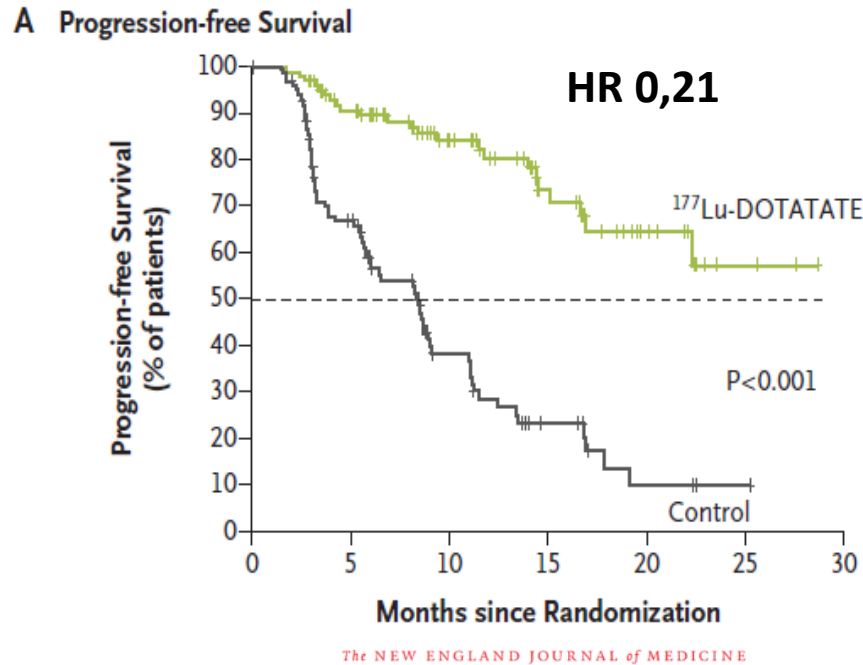
^{177}Lu -DOTATATE, le plus utilisé

Surexpression de récepteurs à la SOMATOSTATINE

Tumeurs Neuro-endocrines : ^{177}Lu -DOTATATE



LUTATHERA®



ORIGINAL ARTICLE

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

Impact fort sur la **survie des patients** mais également sur la **qualité de vie**

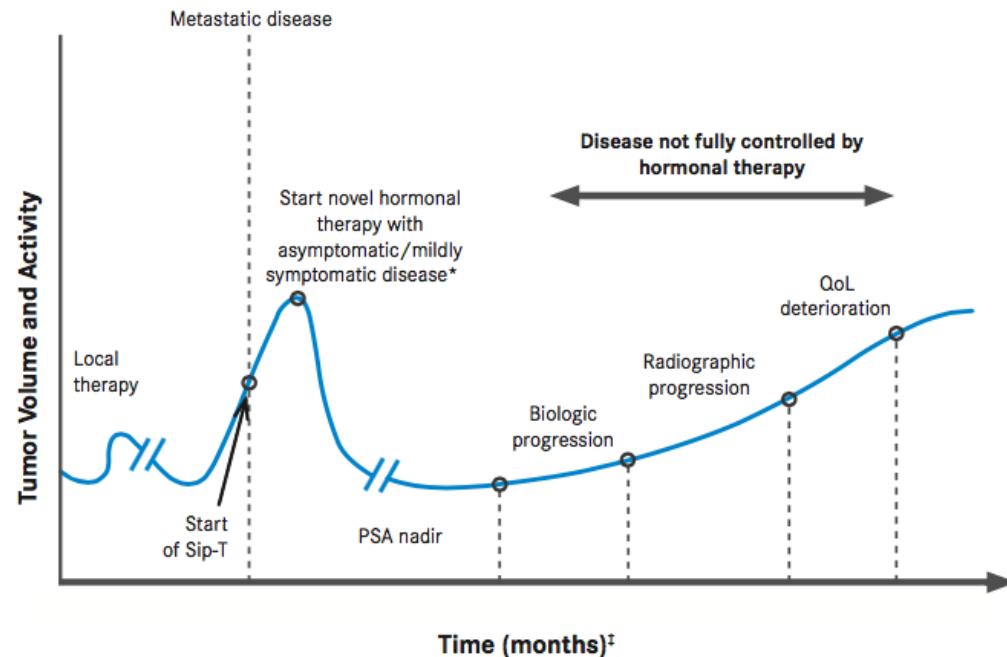
- AMM : 26/09/2017
- Indications (SSTR+)
- Hospitalisation non obligatoire
- Injection intraveineuse
- Activité forfaitaire : 7,4 GBq
- 4 injections espacés de 2 mois
- 21000 € / injection

- Effets secondaires liés à la biodistribution :
 - Toxicité hématologique
 - Rénale

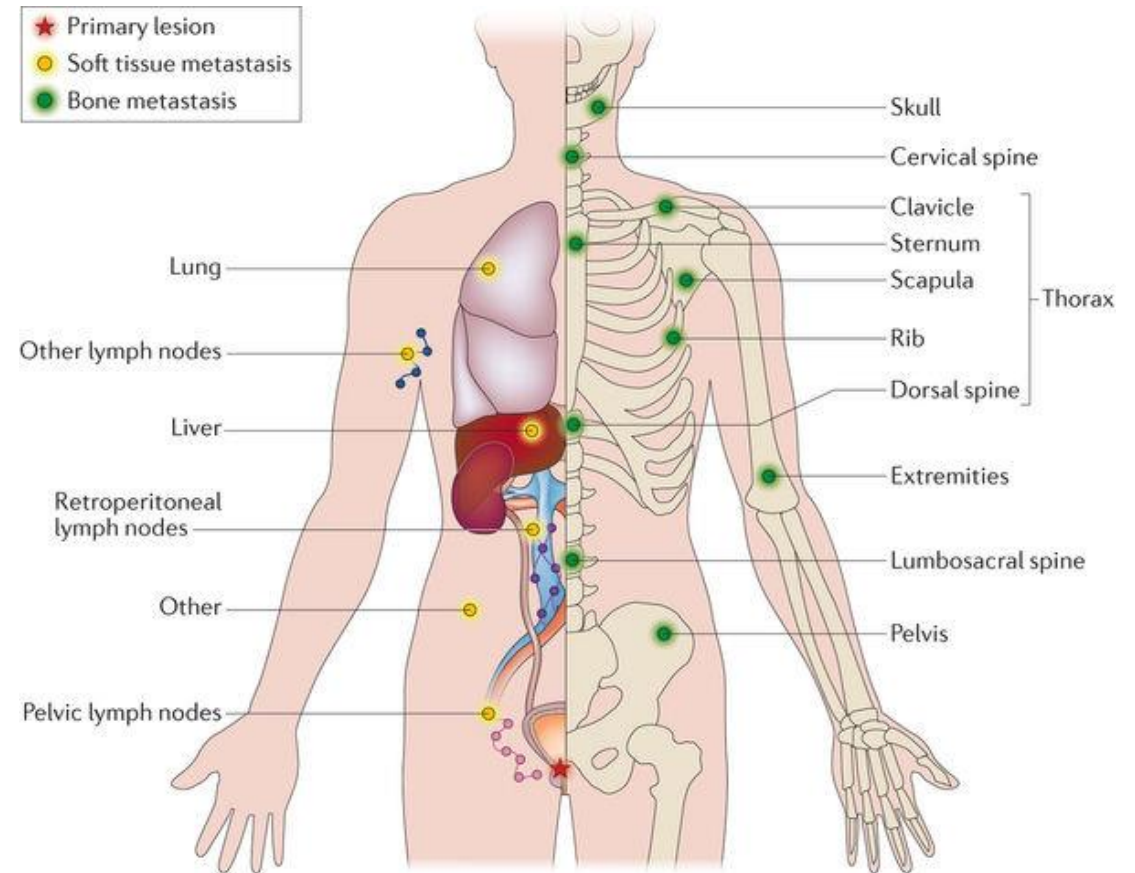
Cancer de la prostate

Cancer le plus fréquent chez l'homme
50.000 nouveaux cas/an en France

FIGURE 1. Disease progression despite hormonal therapy



*Such as abiraterone acetate or enzalutamide. Not drawn to scale.



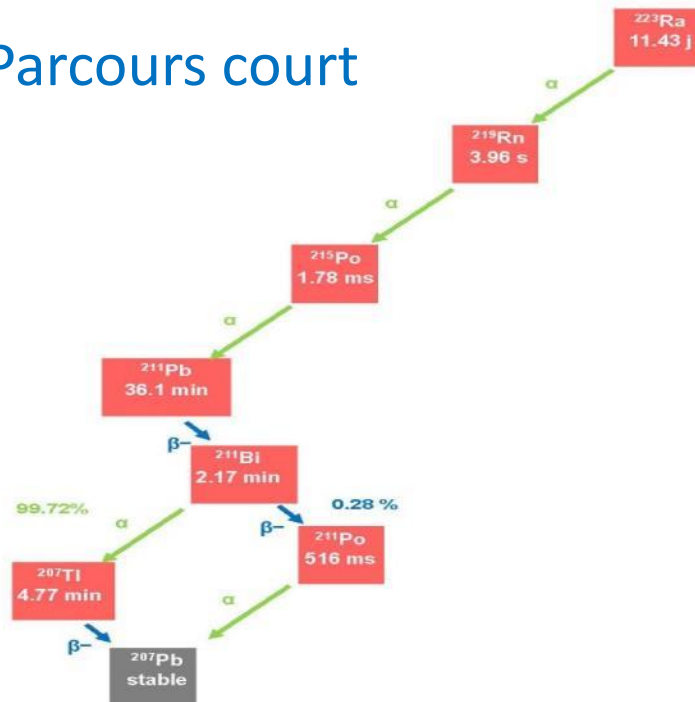
Nature Reviews | Urology

Sites métastatiques

Cancer de la prostate : $^{223}\text{RaCl}_2$

Radium-223

- Calcium mimétique
- Emetteur α (seul approuvé)
- Période de 11,4 jours
- Fort TEL
- Parcours court

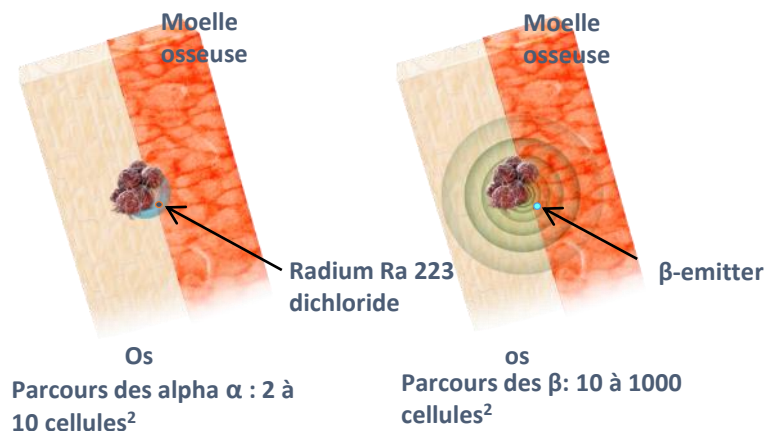


Periodic Table of the Elements

Legend:

- hydrogen
- alkali met
- alkali eart
- transition
- poor metals
- nonmetals
- noble gases
- rare earth metals

1																	18				
3	4																	10			
5	6	7	8	9													17	18			
11	12															13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36				
37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54				
55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72				
73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90				
91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108				
109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126				



Métastases osseuses multiples

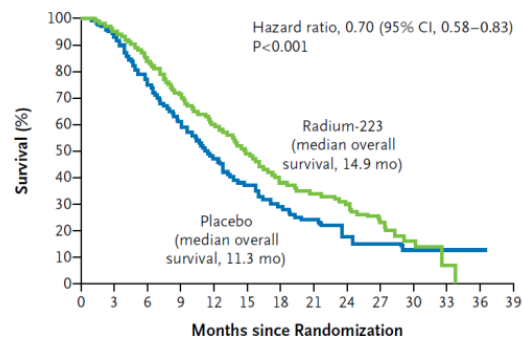
Cancer de la prostate : $^{223}\text{RaCl}_2$

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 18, 2013 VOL. 369 NO. 3

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

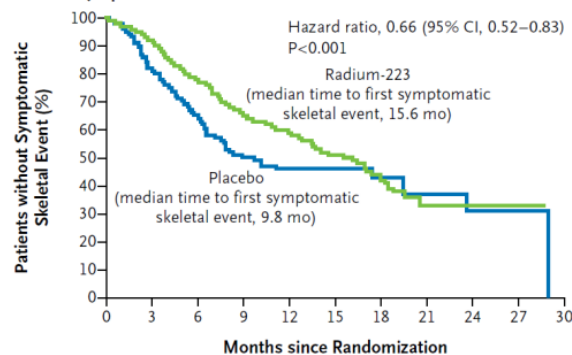
A Overall Survival



No. at Risk

Radium-223	614	578	504	369	274	178	105	60	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	288	228	157	103	67	39	24	14	7	4	2	1	0

B Time to First Symptomatic Skeletal Event



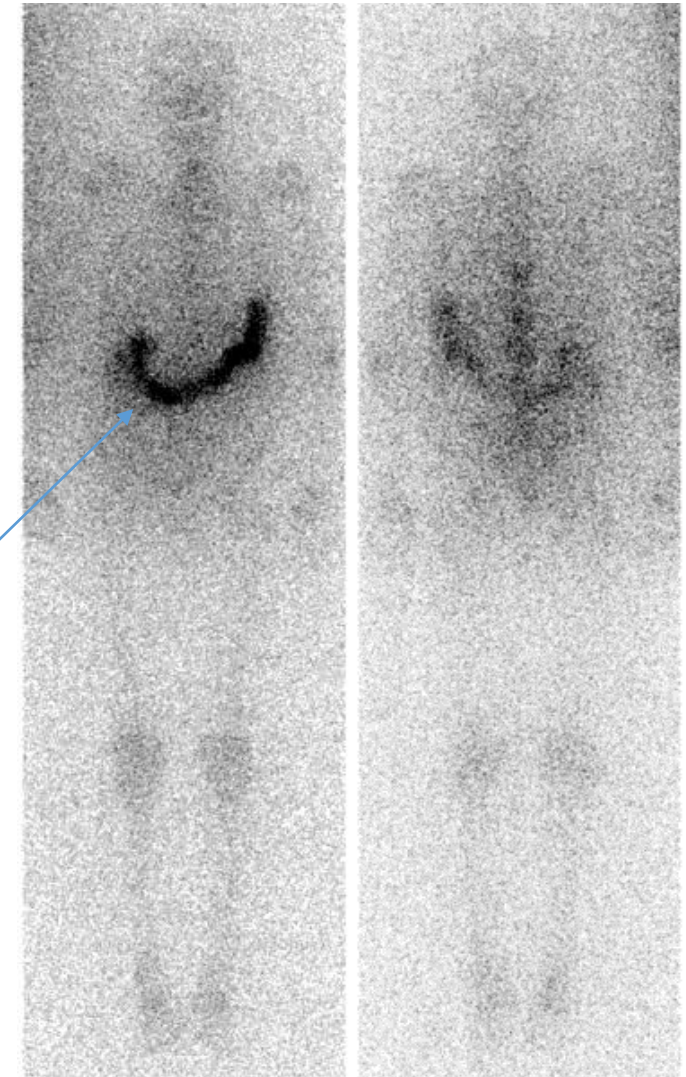
No. at Risk

Radium-223	614	496	342	199	129	63	31	8	8	1	0
Placebo	307	211	117	56	36	20	9	7	4	1	0

Parker, 2013, New England Journal of Medicine

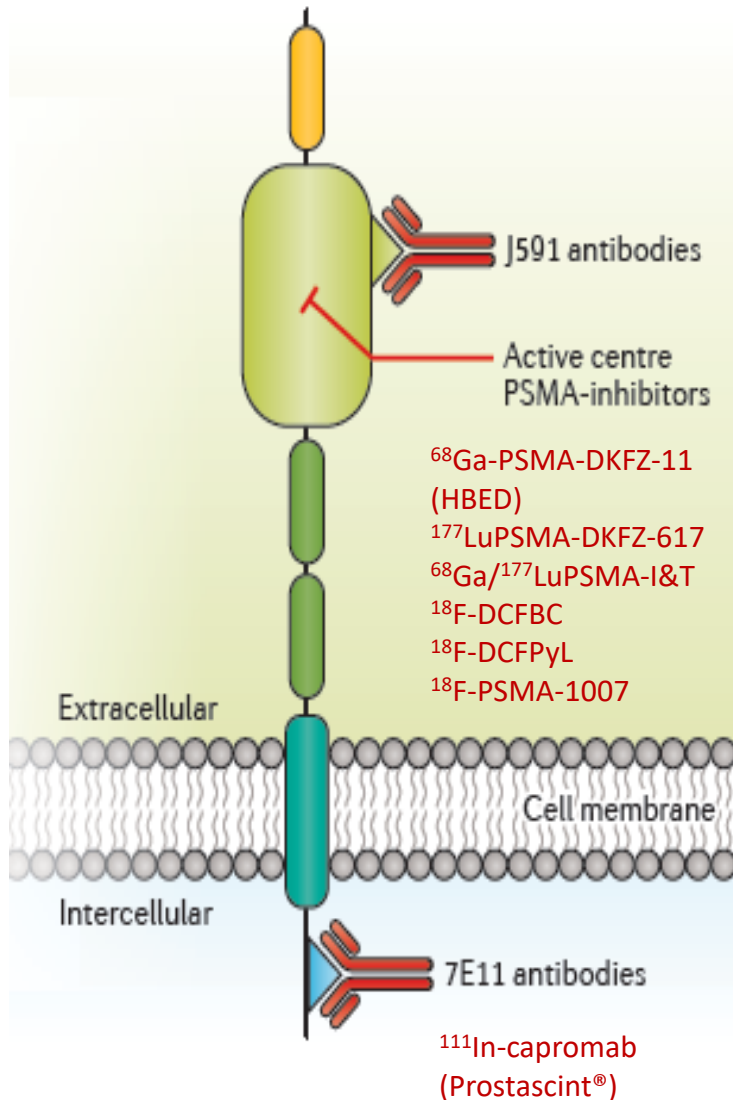
Impact sur survie et « événements osseux »

- AMM : 26/09/2017
- Indications
- Non remboursé en France (ASMR insuffisant)
- Pas d'hospitalisation
- Injection intraveineuse
- Activité forfaitaire : 55 kBq/kg
- 6 injections espacées de 1 mois
- 5000 € / injection
- Toxicités :
 - Hématologiques
 - Digestives



Imagerie gamma du Radium-223

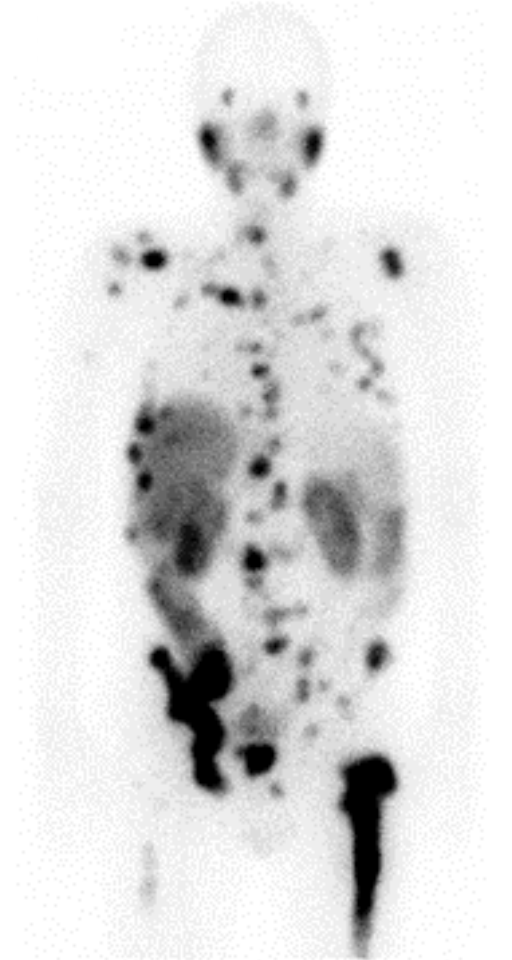
Cancer de la prostate : ^{177}Lu -PSMA



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...



Cible les **métastases osseuses** mais également **ganglionnaires** et **viscérales**

Cancer de la prostate : ^{177}Lu -PSMA

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Sartor, 2021, *New England Journal of Medicine*

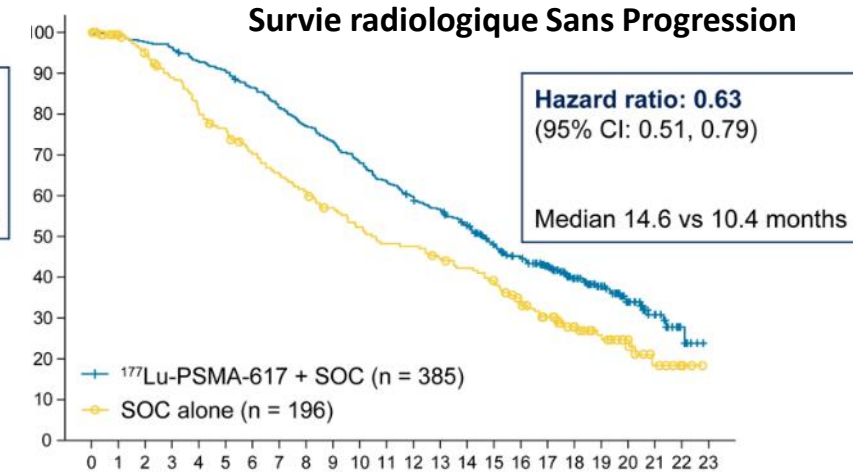
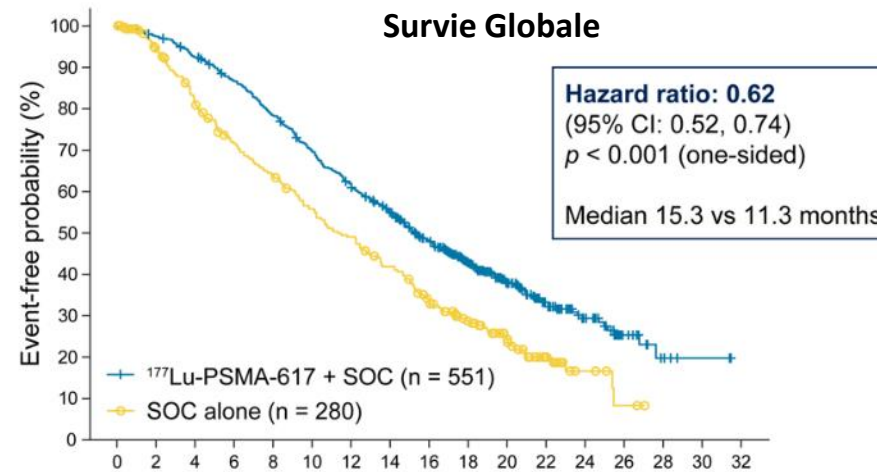
ORIGINAL ARTICLE

Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

O. Sartor, J. de Bono, K.N. Chi, K. Fizazi, K. Herrmann, K. Rahbar, S.T. Tagawa,

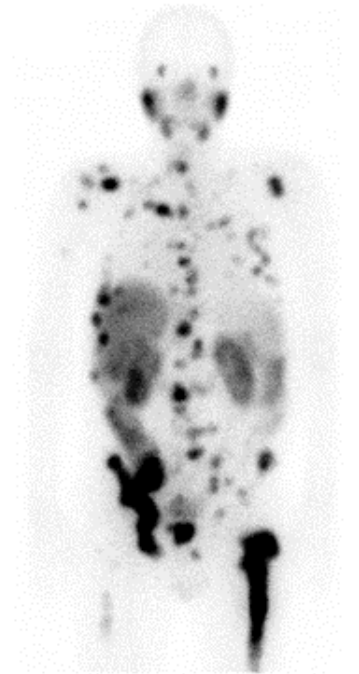
Phase 3 study of ^{177}Lu -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION)

- **ATU cohorte** Déc. 2021
- Indications de l'essai VISION
- Pas d'hospitalisation
- Injection intraveineuse
- Activité fixe : 7.4 GBq
- 4 à 6 injections espacés de 6 semaines
- 20000 € / injection

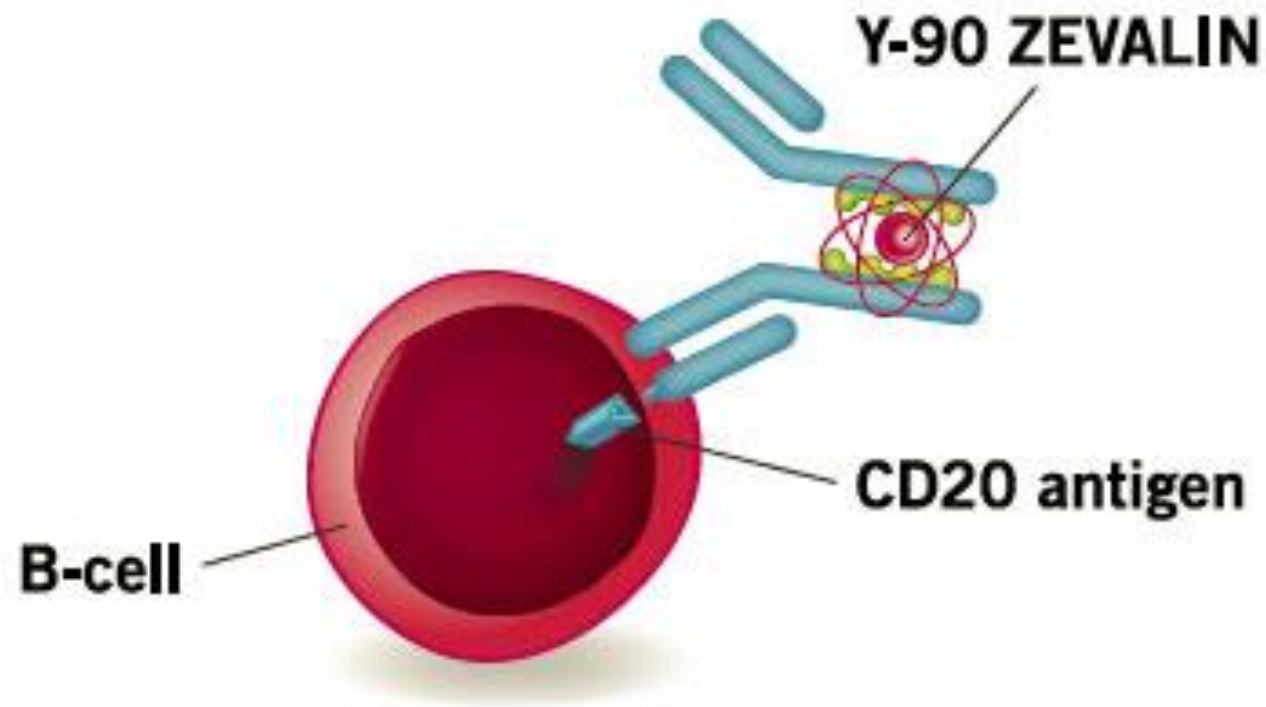


- Toxicités :
 - Hématologiques (25% G3-G5)
 - Salivaires
 - Rénales

Beaucoup de patients à venir !



Lymphomes CD20 + : ^{90}Y -Ibritumomab-tiuxetan



Lymphomes CD20+ (AMM)
De moins en moins utilisé (multi-factoriel)

Perspectives

Présent

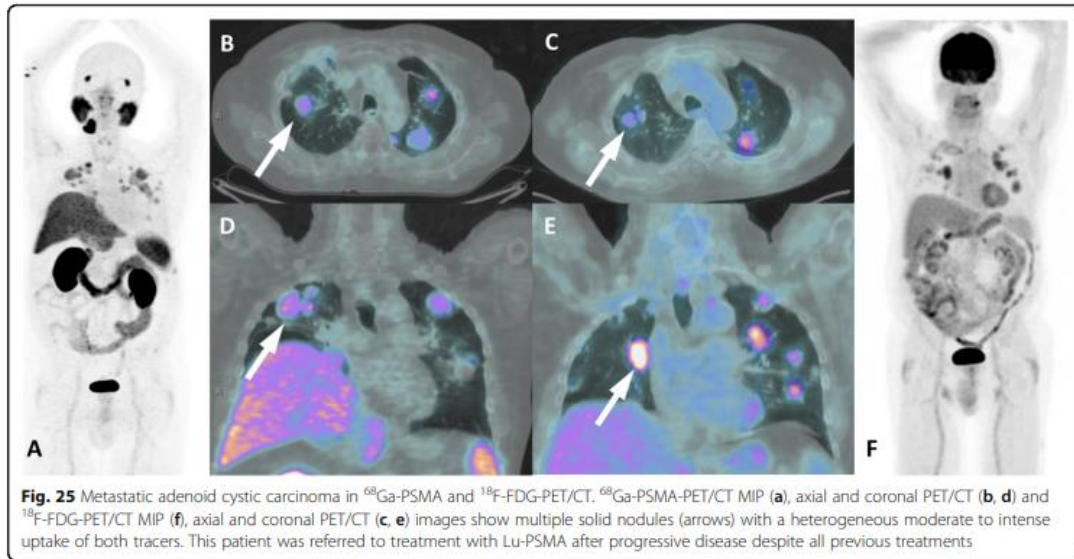
Futur



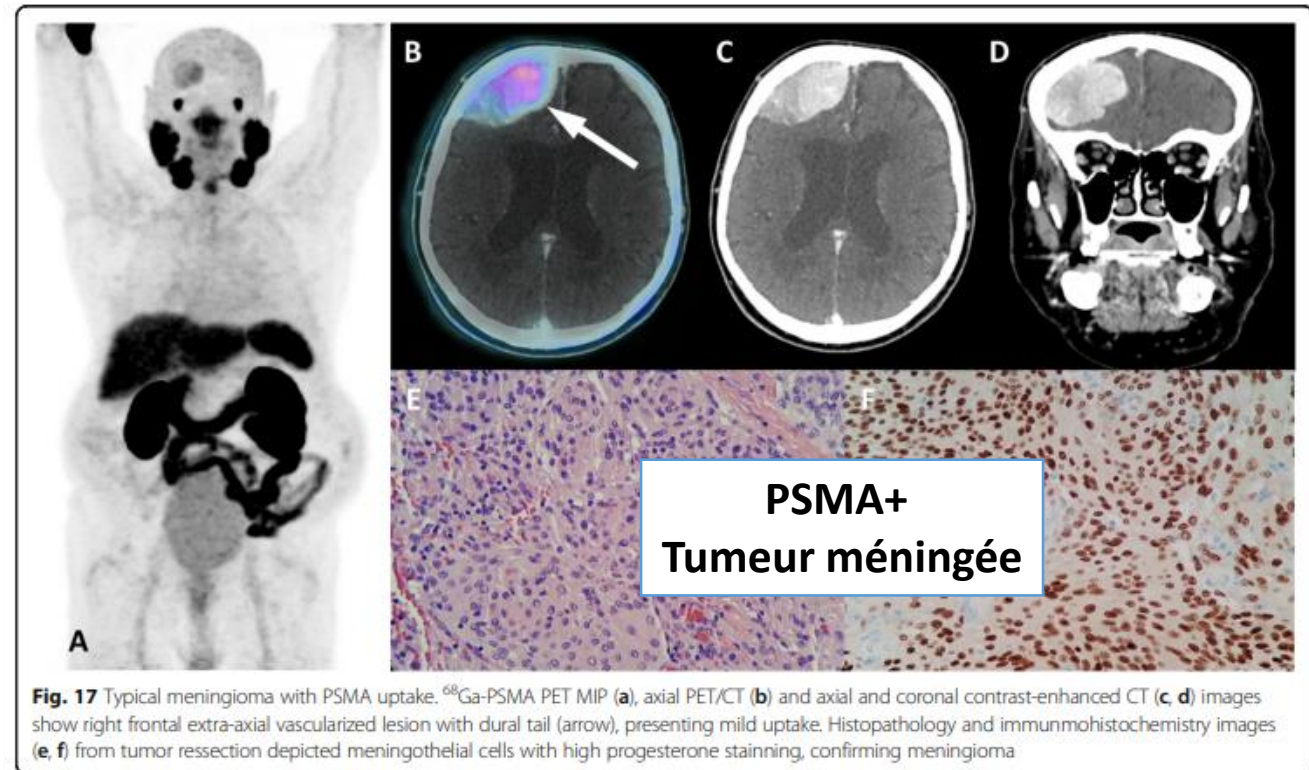
Traitements par RIV

Perspectives : élargissement des indications ?

- Traitements **d'autres tumeurs mais surexprimant les récepteurs/cibles** ?
- Besoin d'études cliniques +++
- Cadre réglementaire ? (« *compassionate use* ? »)
- RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation) en cours d'étude pour LUTATHERA® par l'ANSM : paragangliomes, pheochromocytomes.

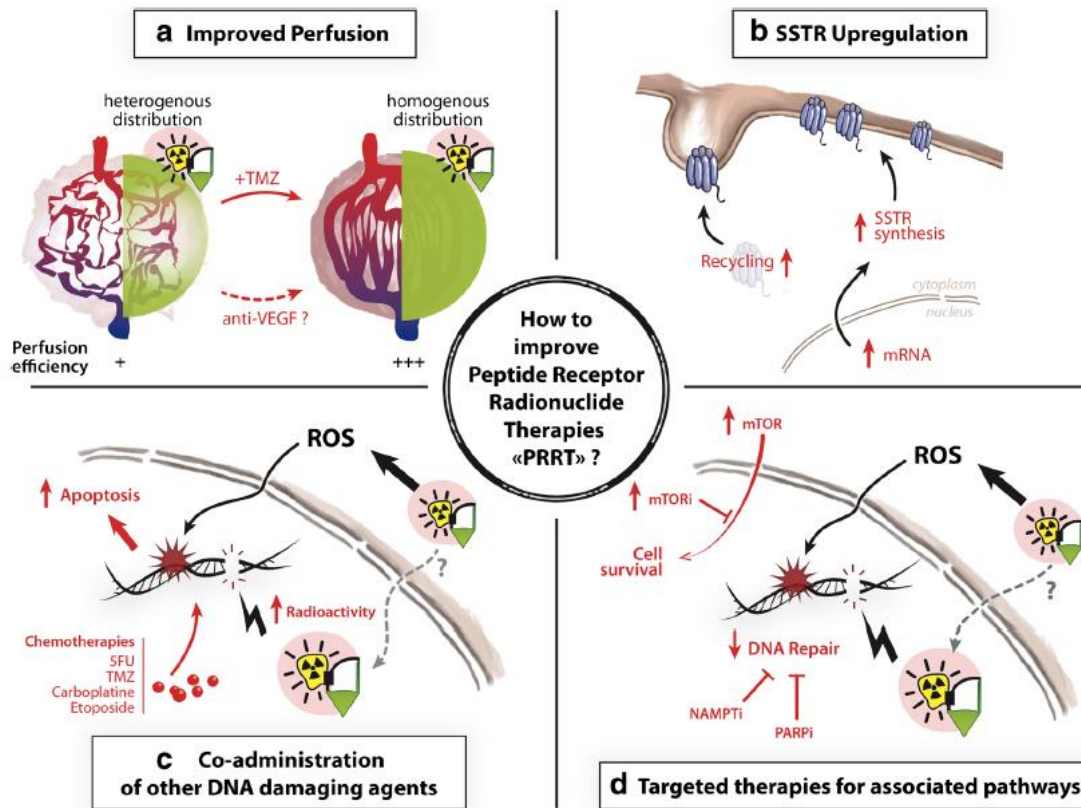


PSMA+
Carcinome kystique adénoïde

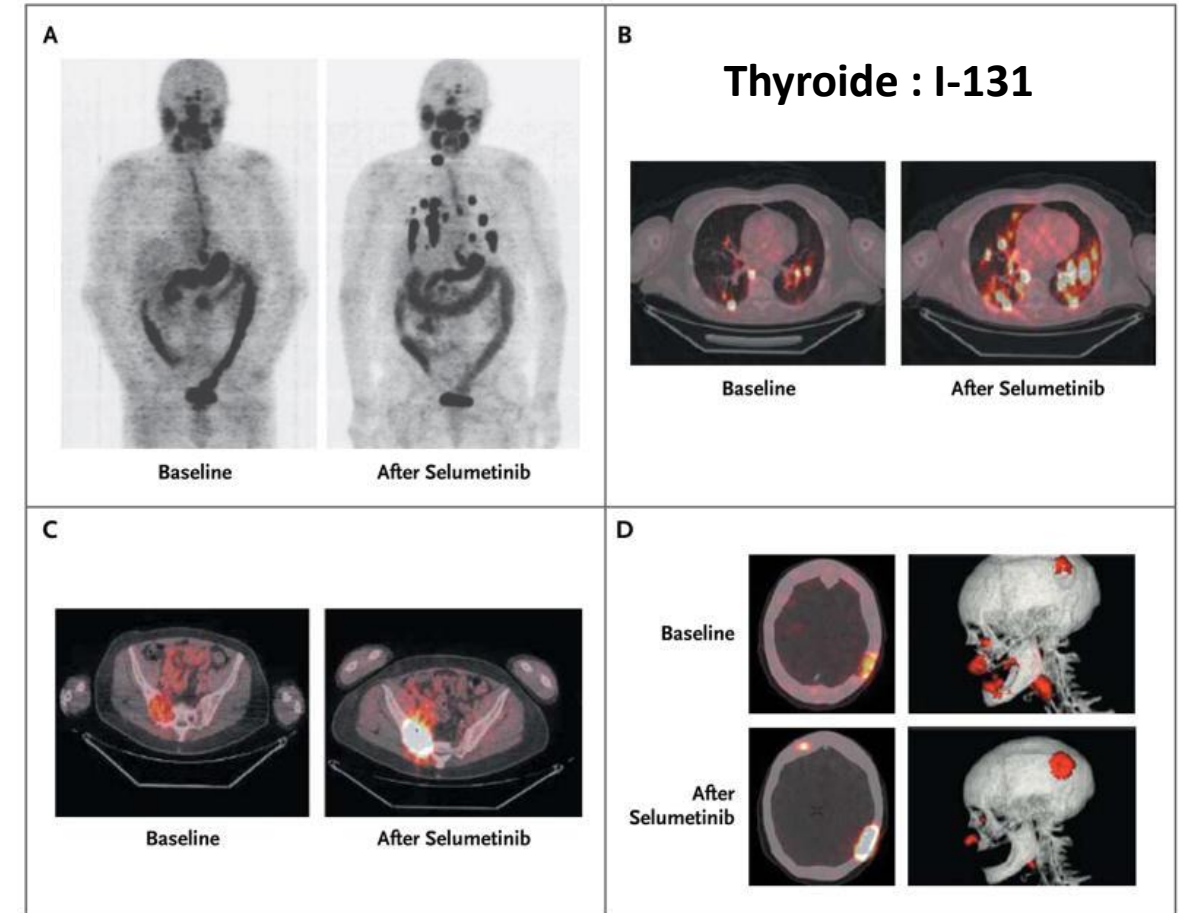


Perspectives : combinaisons thérapeutiques ?

Combinaisons ?



Redifférentiation ?



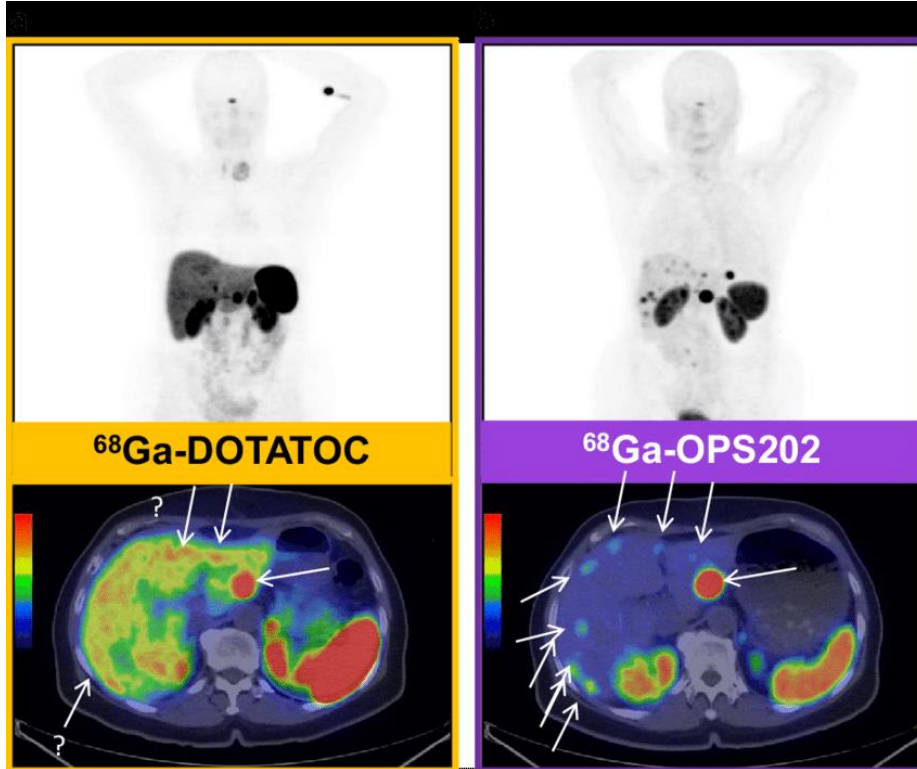
Adant S, Shah GM, Beauregard JM. Combination treatments to enhance peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020.

Ho et al. NEJM

Perspectives : nouvelles cibles ?



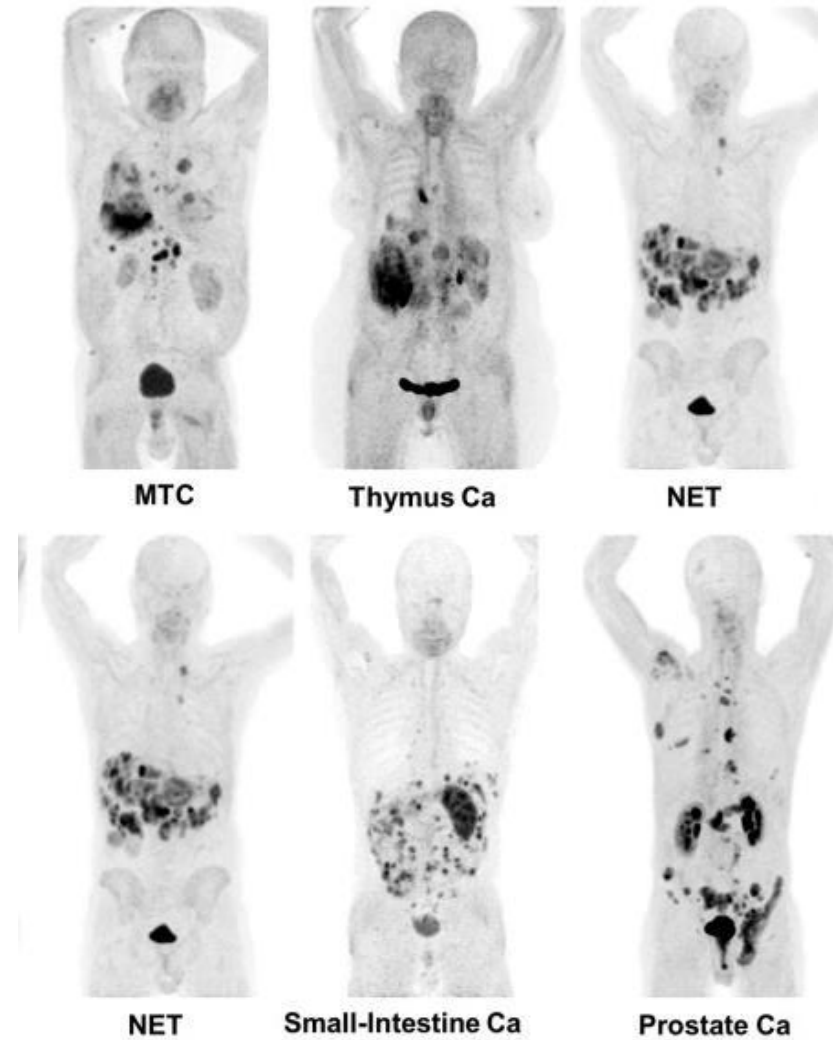
Agoniste vs antagoniste ?



J Nucl Med 2017, Nicolas GP. et al

J Nucl Med 2014, Wild D. et al

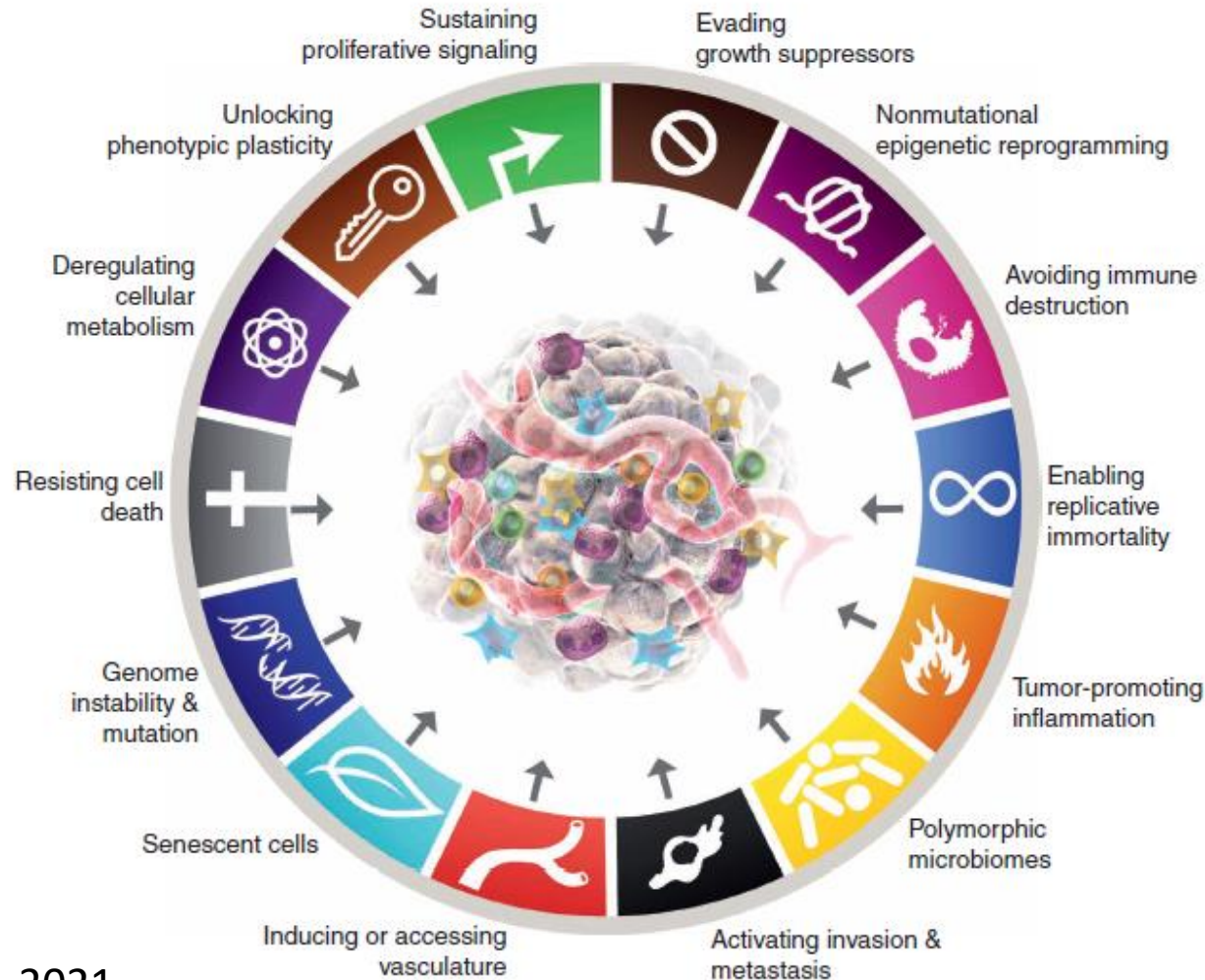
⁶⁸Ga-FAPI-04



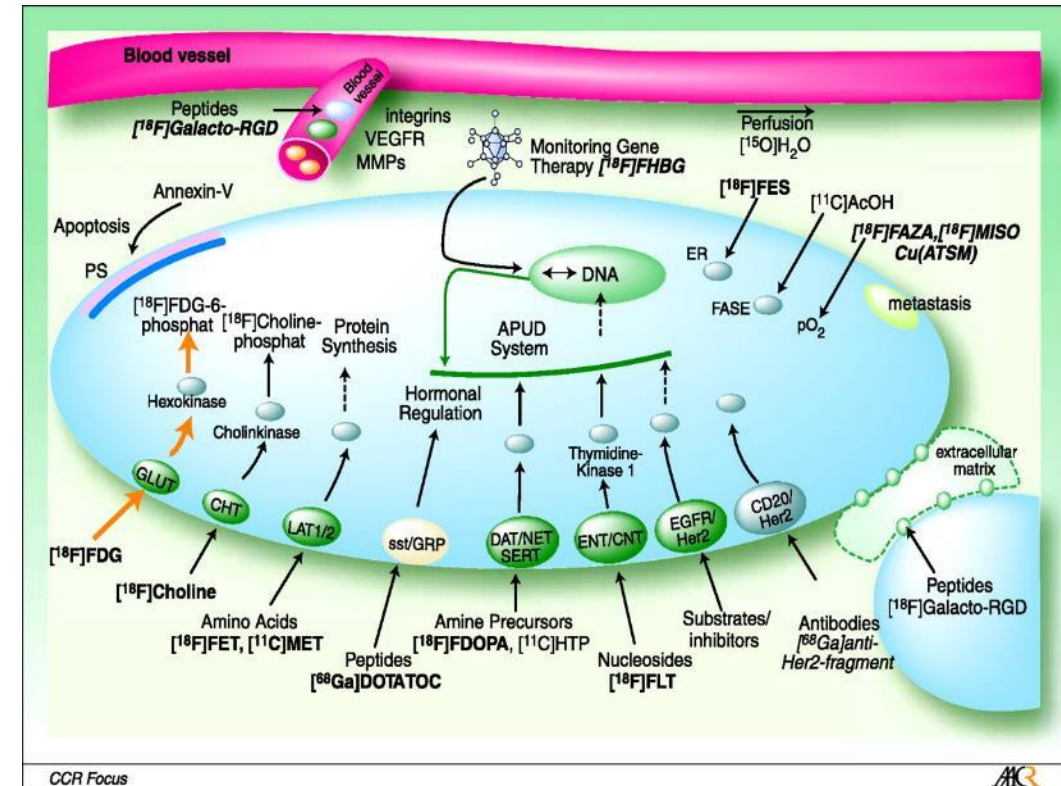
Cancer
Associated
Fibroblast

Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. (68)Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med*. 2019

Perspectives : nouvelles cibles ?



Innombrables possibilités théoriques ...



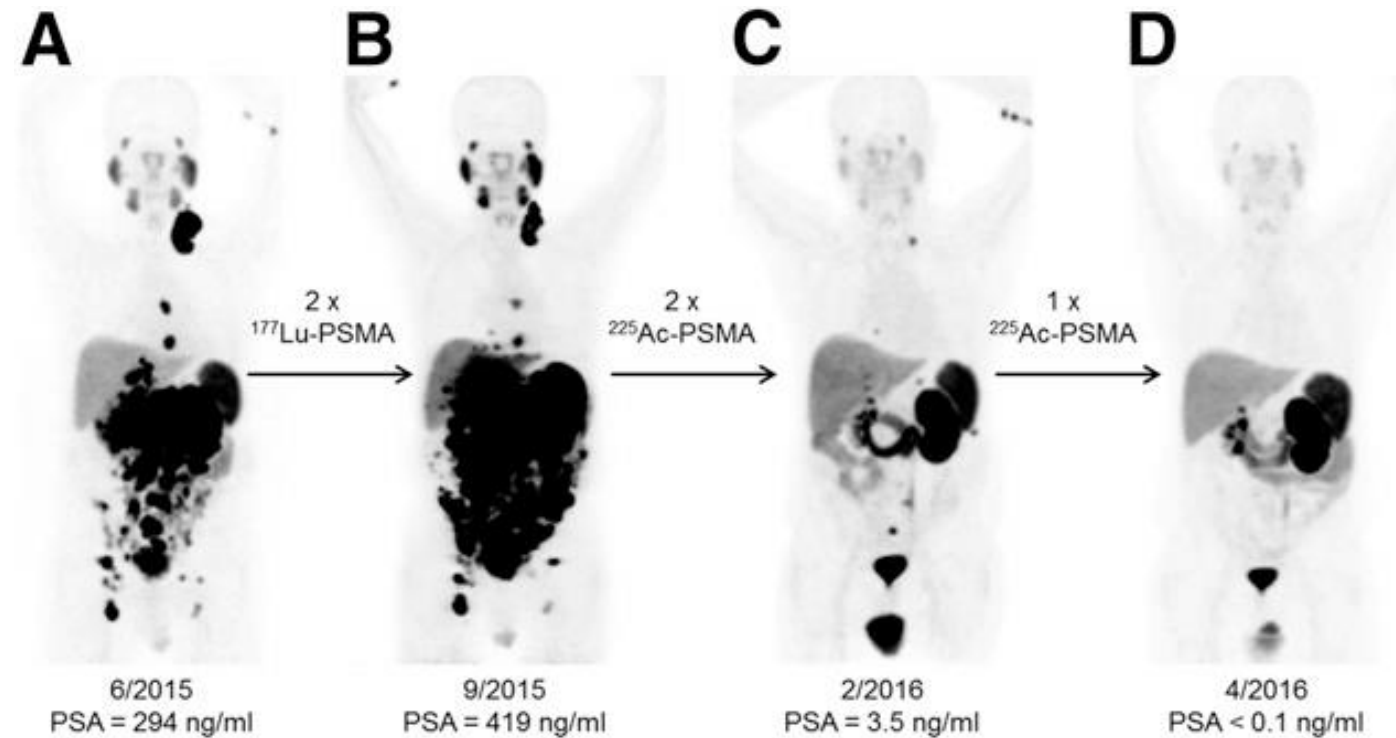
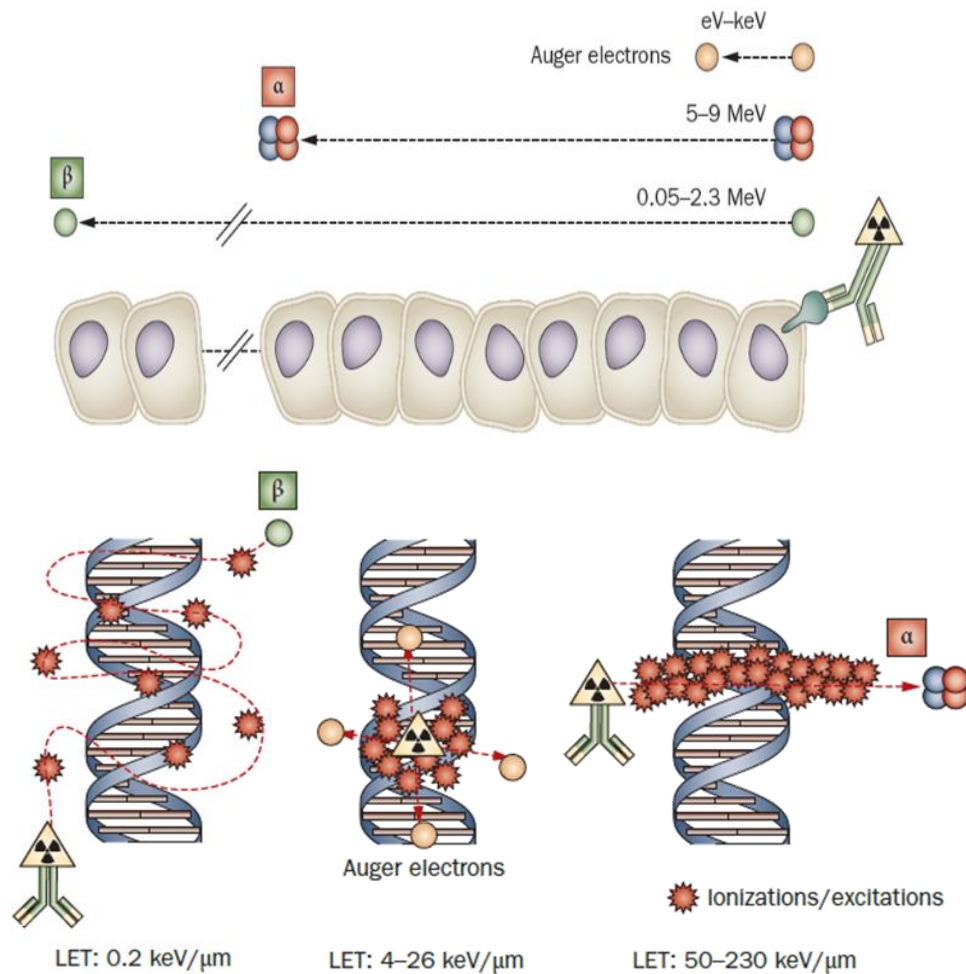
Hans-JurgenWester, AACR

Anahan, 2021

Figure 6. Hallmarks of Cancer—new additions. Depicted are the canonical and prospective new additions to the “Hallmarks of Cancer.” This treatise raises the possibility, aiming to stimulate debate, discussion, and experimental elaboration, that some or all of the four new parameters will come to be appreciated as generic to multiple forms of human cancer and hence appropriate to incorporate into the core conceptualization of the hallmarks of cancer.

Perspectives : choix des isotopes ?

- Adaptation à la taille/type de tumeurs ?
- « Nouveaux » isotopes ?



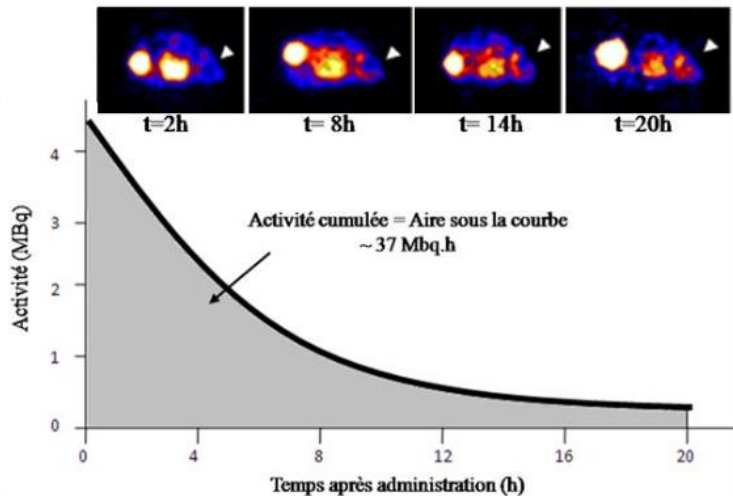
Kratochwil, Bruchertseifer, Giesel, Weis, Verburg, Mottaghy, Kopka, Apostolidis, Haberkorn, Morgenstern, 2016, *Journal of Nuclear Medicine*

Perspectives : personnalisation des traitements ?



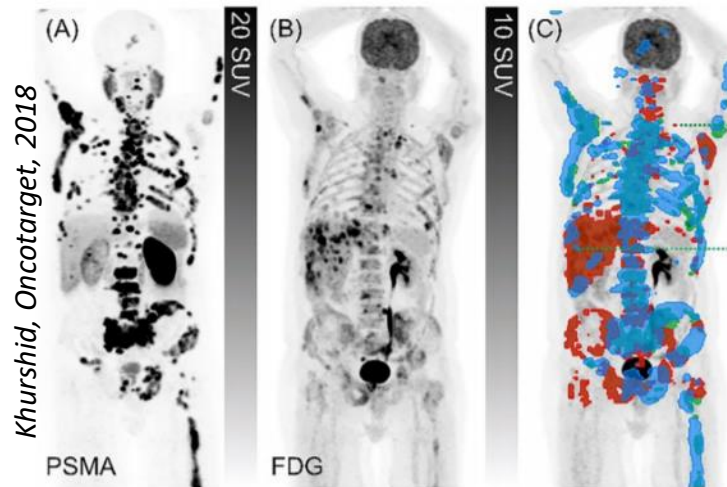
Mais...quasi aucune adaptation des traitements actuels dans le cadre des AMM/ATU

Données dosimétriques ?



Modification activités injectées ?
Nombre de cycles ?

Données d'imagerie ?



FDG ? > métabolisme glucidique ?
Nombre récepteurs ?

Biomarqueurs ?

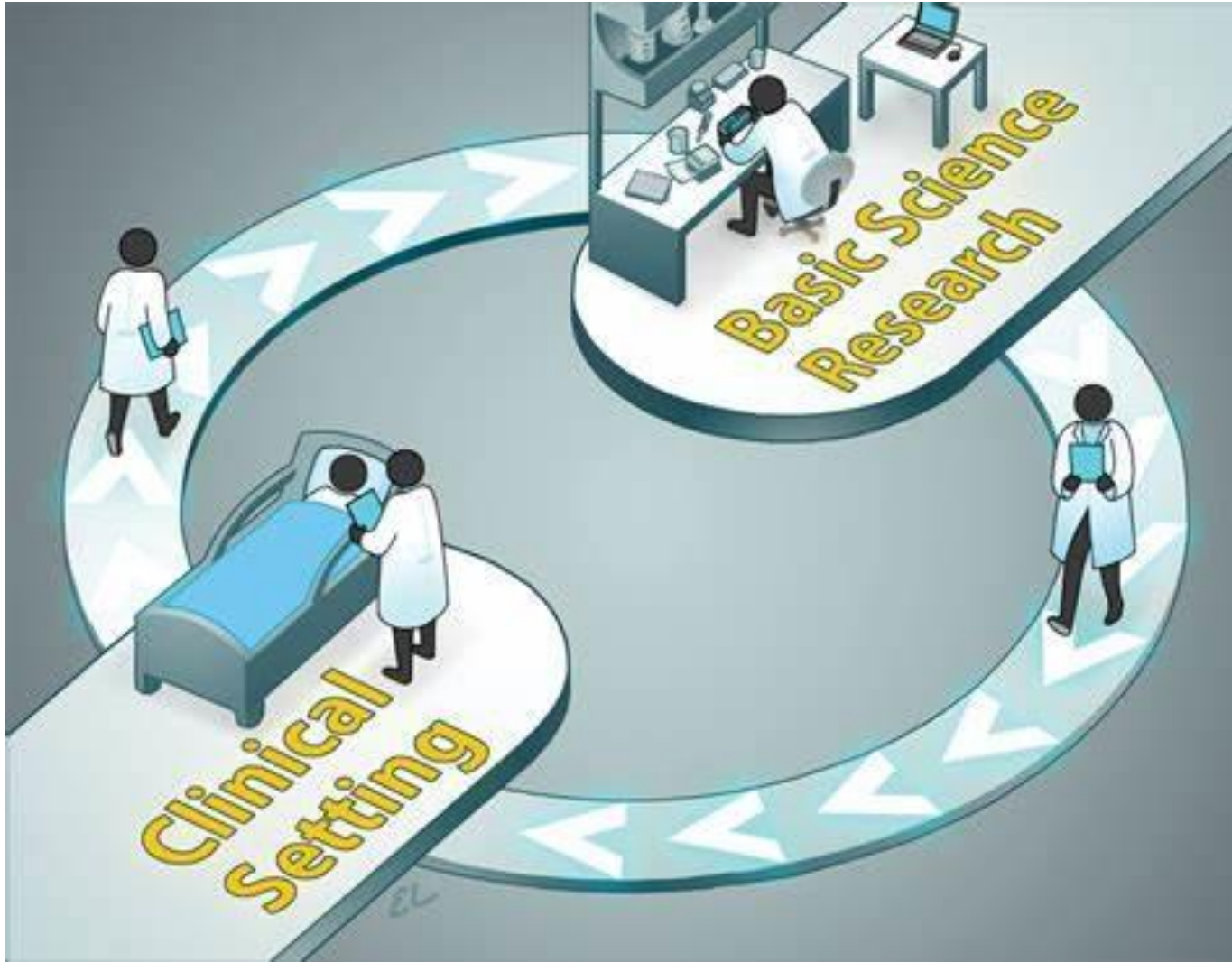
Source	Process	Parameters	Score	PPQ output	Clinical Prediction
Material	Methods			Binary Output	Prediction
Blood 1ml	Target Genes (n=8)	Target Gene Expression Summation (n=8)	≥ 5.9	1	+ve PRRT responder
mRNA (1ng)	House-Keeping Gene (n=1)		< 5.9	0	
Tissue Immuno-Histo-chemistry (IHC)	Ki67/ Mib1	LOW	Ki67<20% Low Grade (G1/G2) Lung: TC/AC	0	-ve PRRT non-responder
		HIGH	Ki67>20% High Grade (G3) NET/PDNEC/SCLC	1	

Lisa Bodei et al. 2018, EJNMMI

Lisa Bodei et al. 2020, EJNMMI

NETtest, etc...

Perspectives : mieux comprendre ?



- Bases de données clinico-biologiques ?
- Interactions avec la recherche fondamentale et translationnelle ?
- Radiobiologie
- Fédérer

Conclusion

- L'explosion des traitements par RIV a commencé
- Multiples défis restent à relever en particulier organisationnels et scientifiques
- Nécessité d'une collaboration forte entre les médecins nucléaires et :
 - Oncologues
 - Radio pharmaciens
 - Physiciens médicaux
 - Chercheurs (biologistes, radiobiologistes, physiciens, etc...).

Le patient restant au centre des préoccupations.





Université de Montpellier
FACULTÉ
de **MÉDECINE**
Montpellier-Nîmes

Merci de votre attention

Emmanuel.deshayes@icm.unicancer.fr