

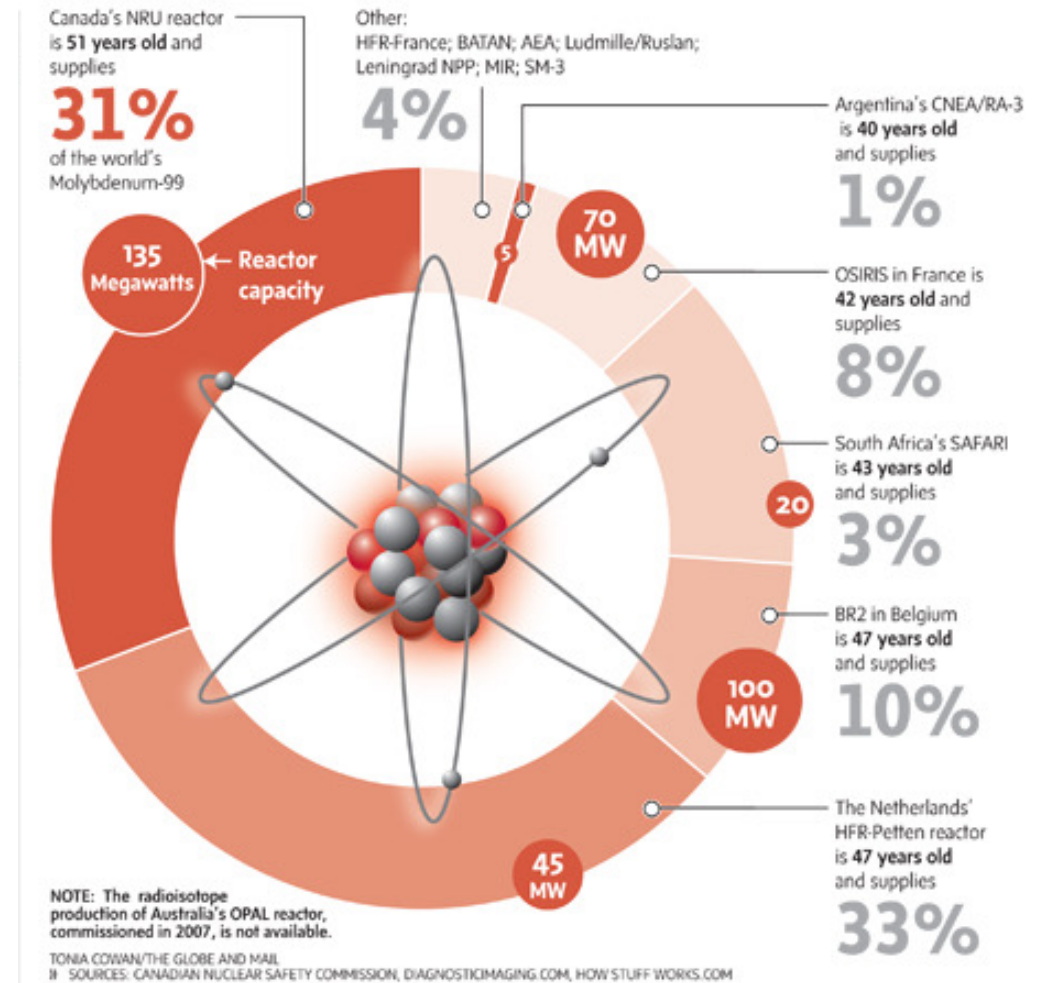
PROJET CYCLOTEC:

HISTORIQUE DU PROJET, ET APERÇU DES TRAVAUX EN COURS

Par Alexis Huot Daneault
Supervision: Dr Éric Turcotte

2010 – LA CRISE DES RADIOISOTOPES MÉDICAUX

- ^{99m}Tc = 80% des examens en MN
- 5 réacteurs vieillissants pour approvisionner toute la planète
- Arrêts prolongés imprévus de plusieurs réacteurs entraînent une pénurie mondiale



RÉPONSE DU CANADA

- Mandate le comité permanent des ressources naturelles de la Chambre des communes pour faire le point sur la situation, rapport adopté le 11-2010:
 - Renouveler le permis du NRU ad 2016(fin de vie prévue 2011)
 - **Soutenir la recherche pour la production de radioisotopes ne nécessitant pas de réacteur**
 - Production par cyclotron
 - Production par accélérateur linéaire



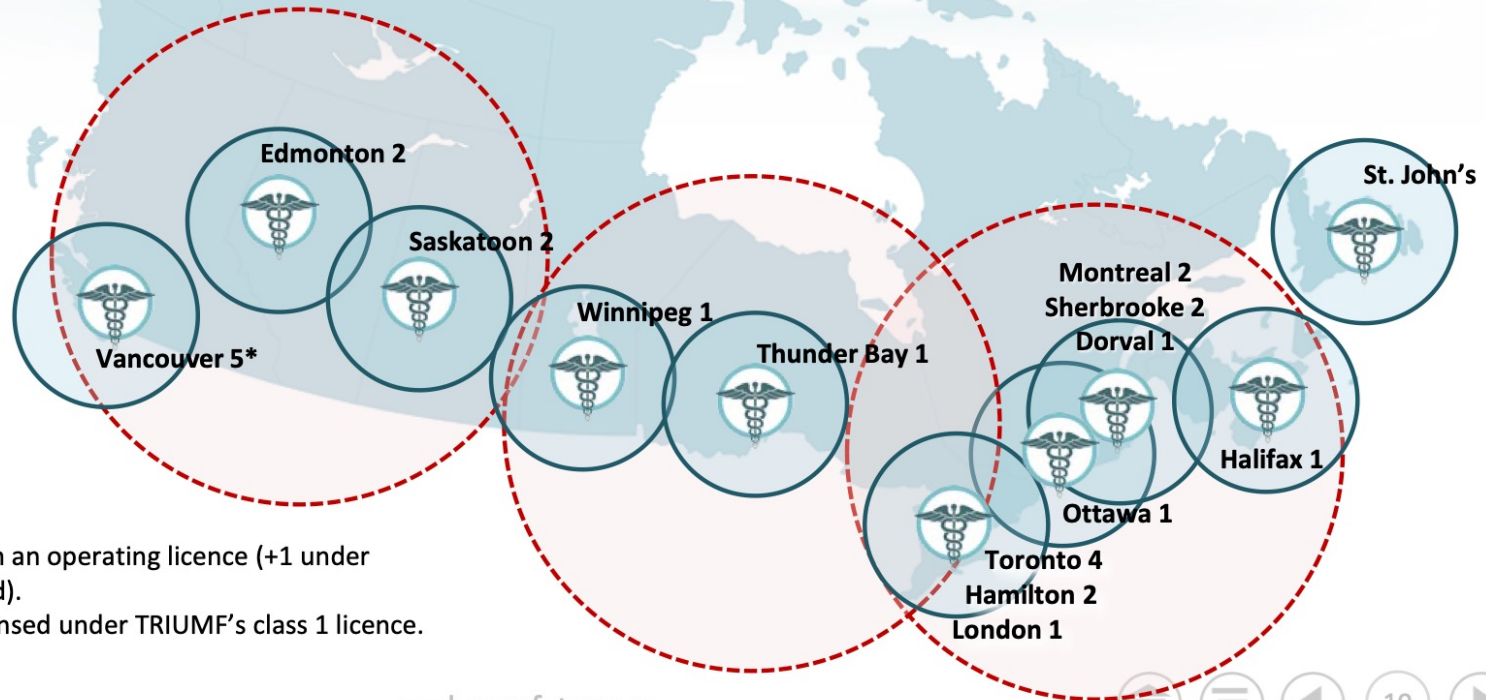
Safety and Security of Supply of Medical Isotope Production

Non Reactor Based Isotope Production National Cyclotron Network for Tc-99m Production

Isotope Producers

Plane 2 hours

Car 4 hours



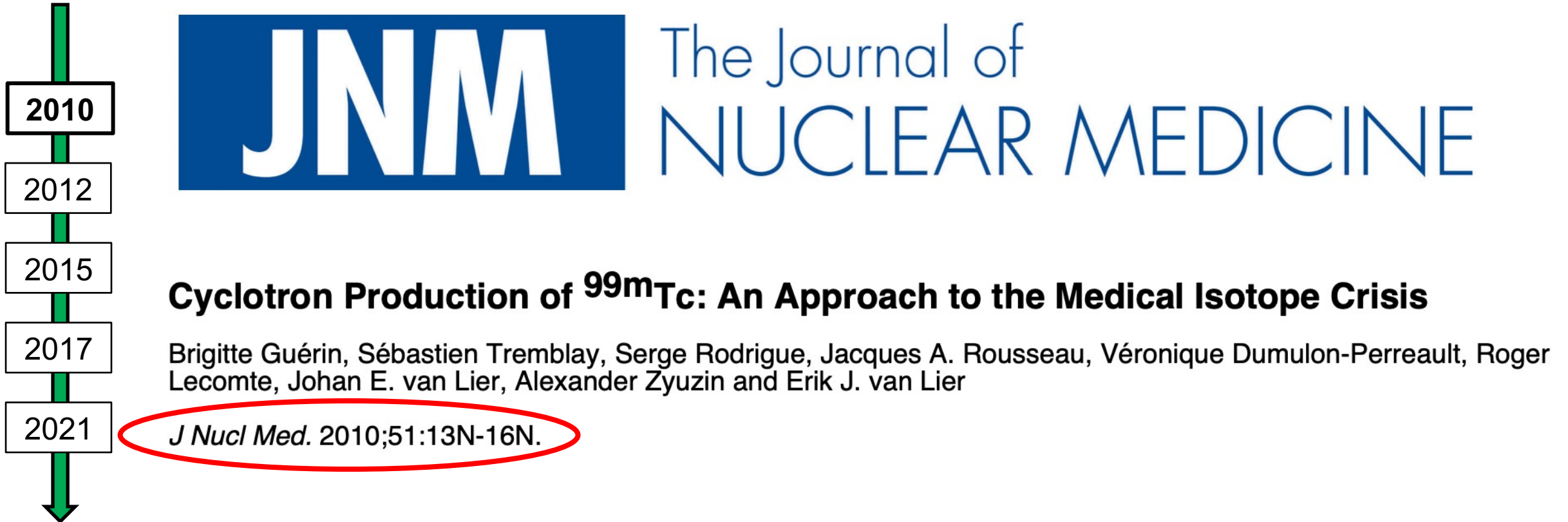
*There are 25 class II IPAs with an operating licence (+1 under construction in St. John's Nfld).
Note that 4 of the 25 are licensed under TRIUMF's class 1 licence.

15/11/2017

nuclearsafety.gc.ca



PREUVE DE CONCEPT



The Journal of
NUCLEAR MEDICINE

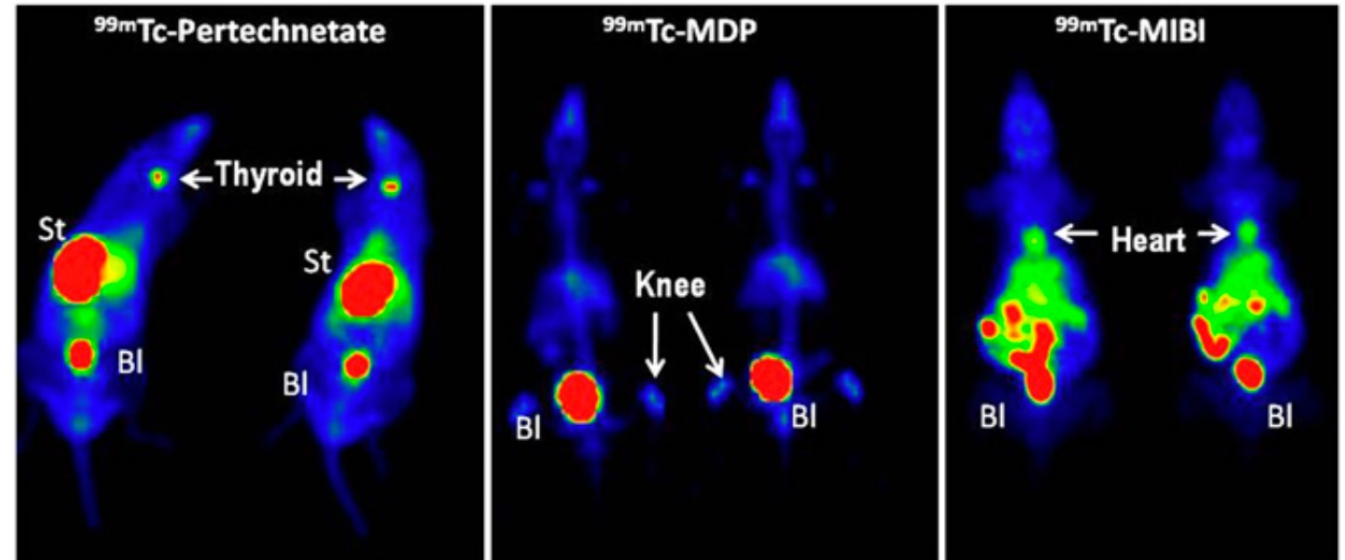
Cyclotron Production of ^{99m}Tc : An Approach to the Medical Isotope Crisis

Brigitte Guérin, Sébastien Tremblay, Serge Rodrigue, Jacques A. Rousseau, Véronique Dumulon-Perreault, Roger Lecomte, Johan E. van Lier, Alexander Zyuzin and Erik J. van Lier

J Nucl Med. 2010;51:13N-16N.

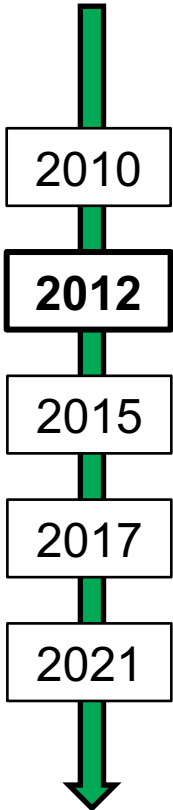
ÉTUDE PRÉCLINIQUE

- Biodistribution similaire au ^{99m}Tc de générateur sur étude animale (NaTcO_4 , MDP, MIBI)
- Conforme à USP, NBP



À droite: Cyclotron
À gauche : Générateur

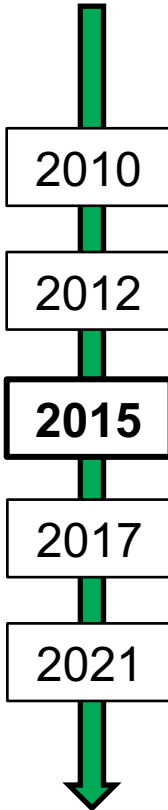
- Limite:
 - Imagerie animale
 - **Faible activité produite, utilisation d'un cyclotron à faible énergie 17 MeV**



— 9 janvier 2012 15h10

Isotopes médicaux: un deuxième cyclotron arrive au CHUS

ÉTUDES PAR LE GROUPE DE SHERBROOKE



Radioisotopic Purity of Sodium Pertechnetate ^{99m}Tc Produced with a Medium-Energy Cyclotron: Implications for Internal Radiation Dose, Image Quality, and Release Specifications

Svetlana V. Selivanova^{1,2}, Éric Lavallée¹, Helena Senta¹, Lyne Caouette¹, Jayden A. Sader³, Erik J. van Lier³, Alexander Zyuzin³, Johan E. van Lier^{1,2}, Brigitte Guérin^{1,2}, Éric Turcotte^{1,2}, and Roger Lecomte^{1,2}

¹*Sherbrooke Molecular Imaging Center, CRCHUS, Sherbrooke, Quebec, Canada;* ²*Department of Nuclear Medicine and Radiobiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada;* and ³*Advanced Cyclotron Systems Inc., Richmond, British Columbia, Canada*

ARTICLE 2015 SVETLANA ET AL.

- Caractérisation de ^{99m}Tc produit par cyclotron de moyenne énergie
 - Activité produite plus élevée
 - Augmentation des impuretés
 - Dosimétrie <10% par rapport à ^{99m}Tc de générateur

Nuclide*	Half-life (h)	γ -ray energy (keV)	Content [†]
^{99m}Tc	6.015	140.511	99.979 ± 0.009
^{97m}Tc	2,184	96.5	0.0006 ± 0.0001
^{96}Tc	102.7	812.54	0.013 ± 0.007
^{95}Tc	20	765.789	0.0017 ± 0.0003
^{95m}Tc	1,464	582.082	0.000008 ± 0.000005
^{94}Tc	4.9	702.67	0.0023 ± 0.0004
^{93}Tc	2.75	1,362.94	0.0032 ± 0.0004

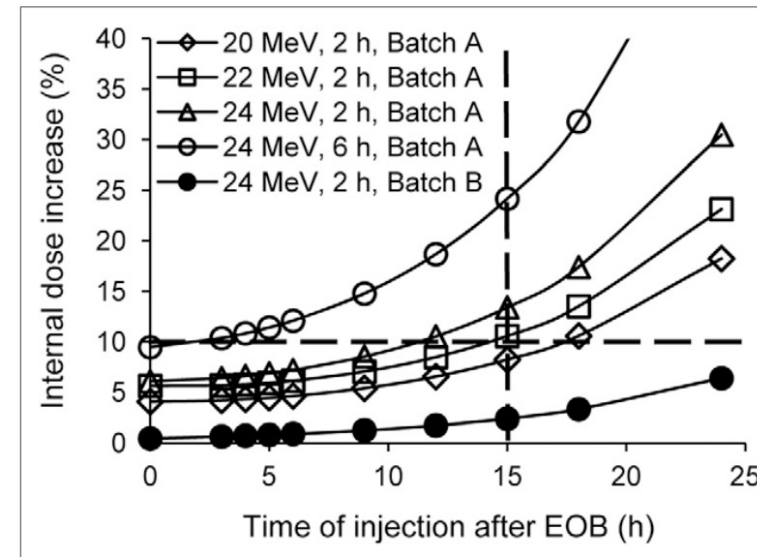
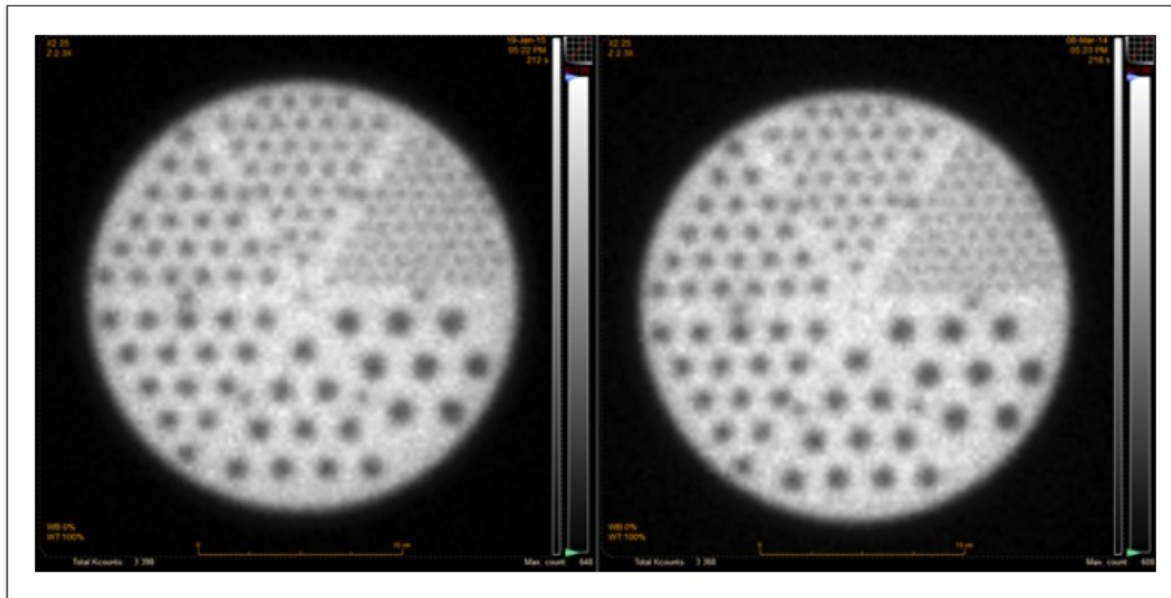


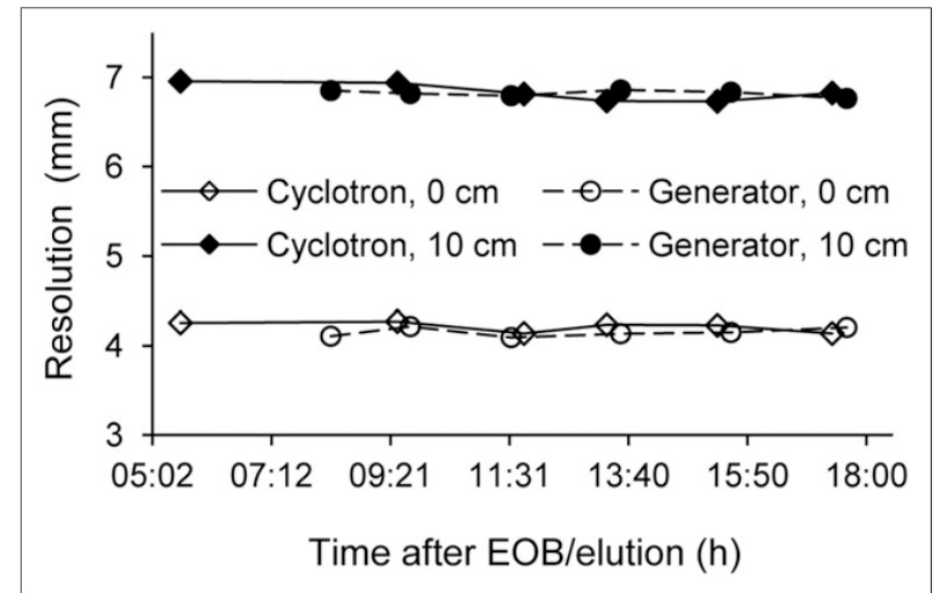
FIGURE 3. Estimated internal dose increase compared with pure ^{99m}Tc . Horizontal dashed line is tentative 10% cutoff for potentially accepted dose increase. Vertical dashed line is a tentative shelf-life for sodium pertechnetate ^{99m}Tc injection after end of synthesis (12-h end of synthesis = 15-h EOB).

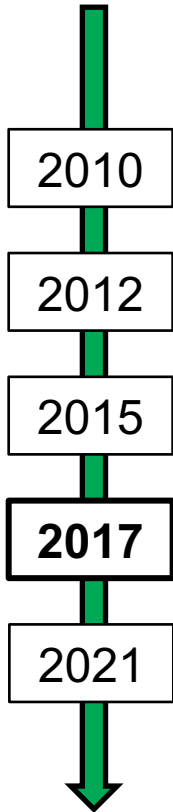
- Résolution spatiale et contraste similaire



Cyclotron

Générateur





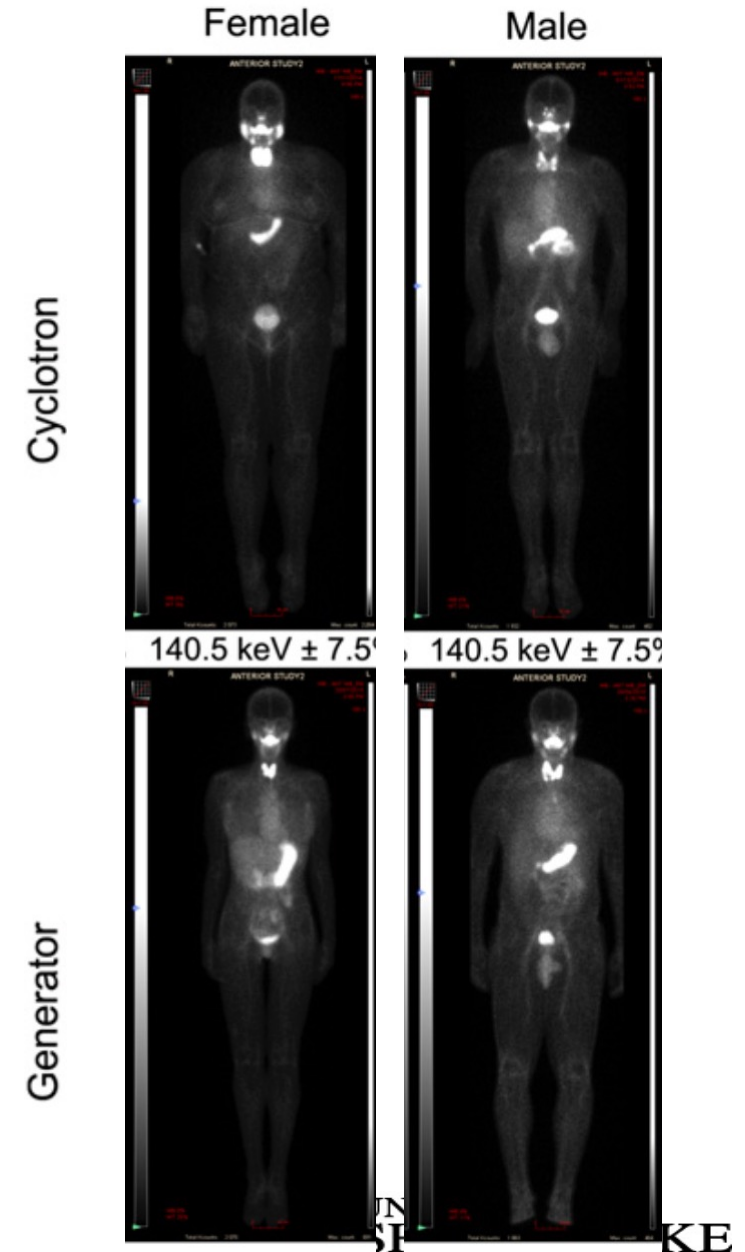
Clinical Trial with Sodium ^{99m}Tc -Pertechnetate Produced by a Medium-Energy Cyclotron: Biodistribution and Safety Assessment in Patients with Abnormal Thyroid Function

Svetlana V. Selivanova^{1,2}, Éric Lavallée¹, Helena Senta¹, Lyne Caouette¹, Alexander J.B. McEwan³, Brigitte Guérin^{1,2}, Roger Lecomte^{1,2}, and Éric Turcotte^{1,2}

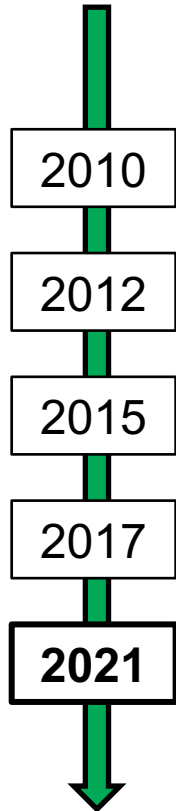
¹*Sherbrooke Molecular Imaging Center, CRCHUS, Sherbrooke, Quebec, Canada;* ²*Department of Nuclear Medicine and Radiobiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canada;* and ³*Cross Cancer Institute, Edmonton, Alberta, Canada*

ARTICLE 2017 SVETLANA ET AL.

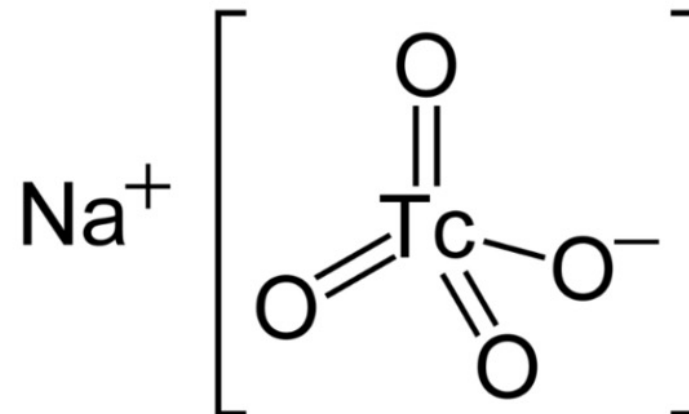
- 1^{ère} étude clinique
 - Comparaison de scintigraphie thyroïdienne Gpert vs Cyclotec
 - N=19 (11 cyclotec, 9 Gpert)
 - Patients avec maladie thyroïdienne
 - Biodistribution et qualité d'image comparables
 - Évaluation qualitative par nucléistes
 - Discrète augmentation de la dosimétrie $1.5\% \pm 0.4\%$ par rapport ^{99m}Tc produit par générateur
 - Pas d'effet adverse



PROJET EN COURS



A comparative Phase II Trial of ^{99m}Tc -MDP and ^{99m}Tc -MIBI reconstituted using Cyclotron-Produced Pertechnetate (CYCLOTEC) and Generator-Produced Pertechnetate (GPRT)

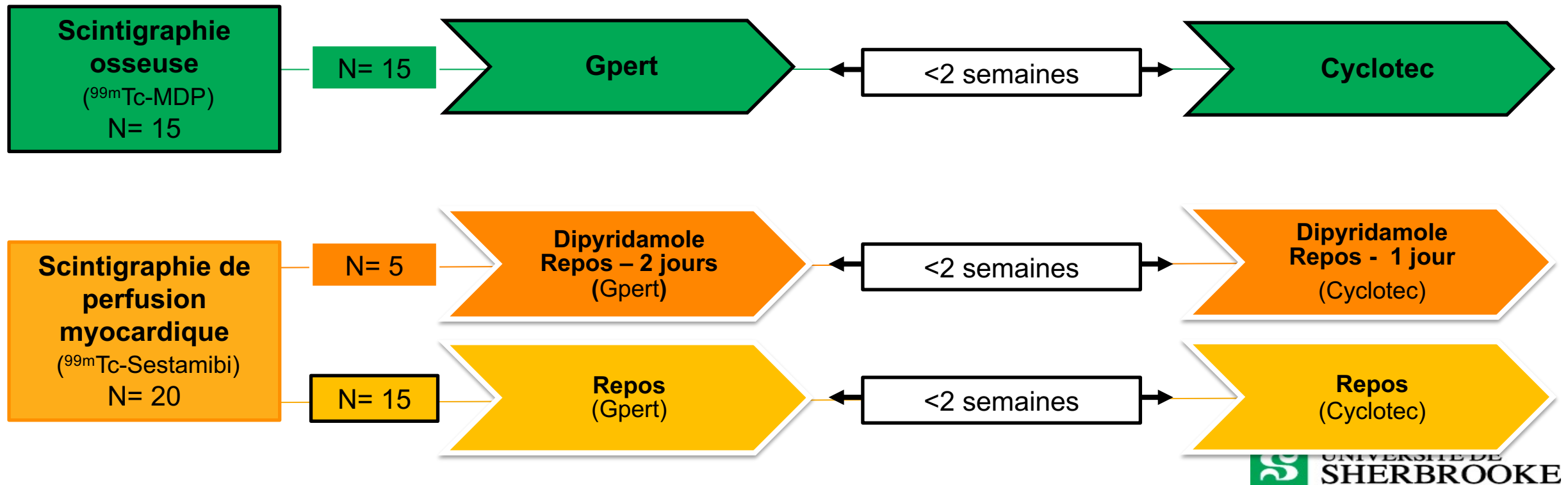


BUT

- **Démontrer**
 - **l'équivalence de la biodistribution et**
 - **l'équivalence diagnostique**
- entre le ^{99m}Tc produit par générateur (Gpert) et le ^{99m}Tc produit par cyclotron (Cyclotec) lorsqu'utilisé pour :
 - La scintigraphie osseuse (^{99m}Tc -MDP)
 - La scintigraphie de perfusion myocardique (^{99m}Tc -Sestamibi)

MÉTHODE

- Étude prospective ouverte
- Patients sont leur propre contrôle
 - subissent 2 fois le même examen avec le Gpert puis le Cyclotec
 - recrutés lors de leur examen prescrit par MD traitant



INCLUSIONS

- ≥ 18 ans
- Apte à consentir
- Capable de suivre le protocole
- Score de Karnofsky $> 50\%$

EXCLUSIONS

- Grossesse, allaitement
- Allergie

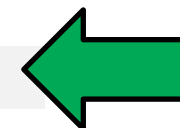
ISSUES

- Biodistribution (résultats préliminaires)
 - Comparaison des ratios de captation cœur/poumon
 - Comparaison des ratios de captation sacro-iliaque
- Équivalence diagnostique
 - Évaluation à l'aveugle par 2 nucléistes
 - Qualité générale de l'examen
 - Présence/absence de métastase
 - Réponse/absence de réponse au traitement
 - Présence/absence ischémie
- Innocuité/effet secondaire
 - Formulaire per procédure/acquisition

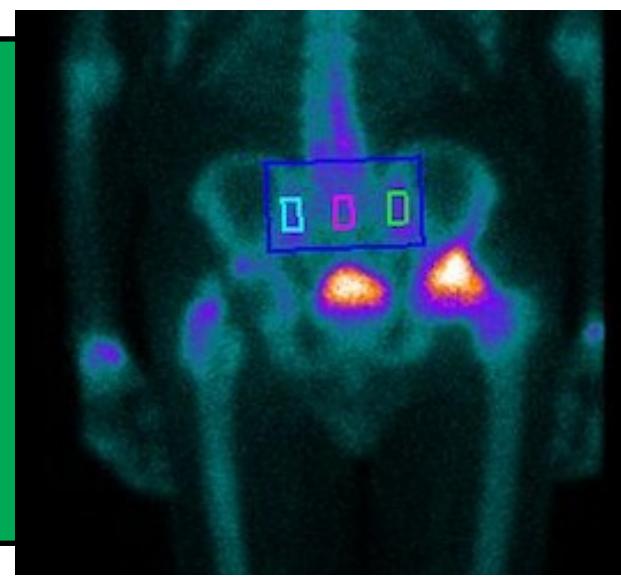
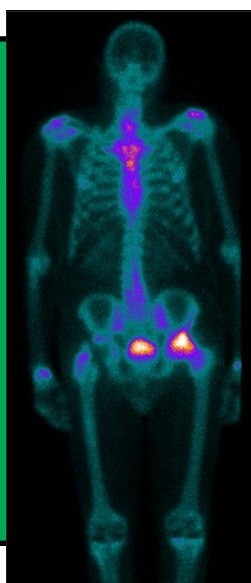
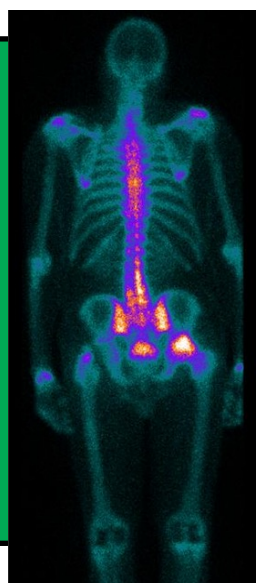
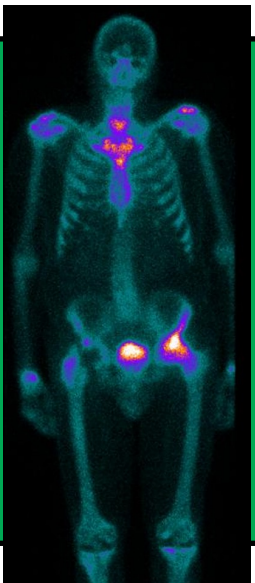
RÉSULTATS - BIODISTRIBUTION SCINTIGRAPHIE OSSEUSE

Scintigraphie osseuse n=17

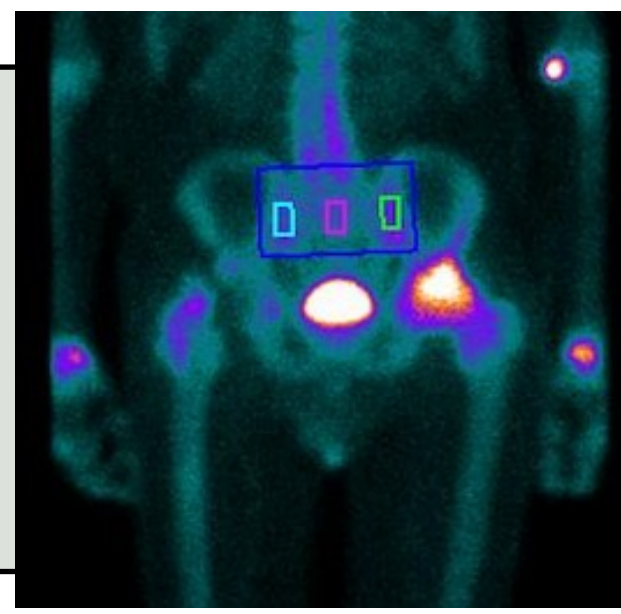
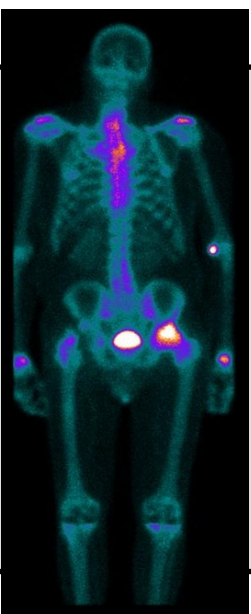
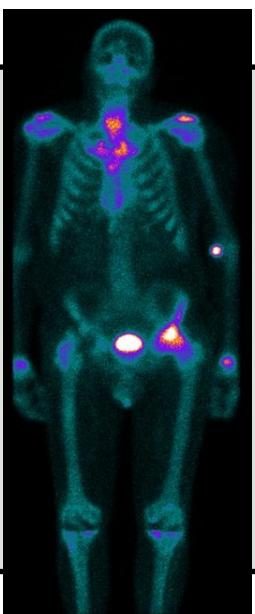
	Gpert	Cyclotec
Age	71,3	
Sexe(H:F)	15:2	
Indications	<u>Recherche de métastases n =10</u>	
	Néo prostate = 6	
	Néo rein = 1	
	Néo sein = 1	
	Néo gastrique = 1	
	<u>Contrôle de métastases n =7</u>	
	Néo prostate = 3	
	Néo poumon = 1	
	Néo rein = 1	
	Néo sein = 1	
	LLC = 1	
Activité injectée (MBq)	1040,4 ± 73,6	1037,5 ± 88,9
Délai avant acquisition(heures)	3,9 ± 1,4	2,6 ± 0,6
Délai entre les 2 examens(jours)	7,8 ± 5,0	



CYCLOTRON



GÉNÉRATEUR

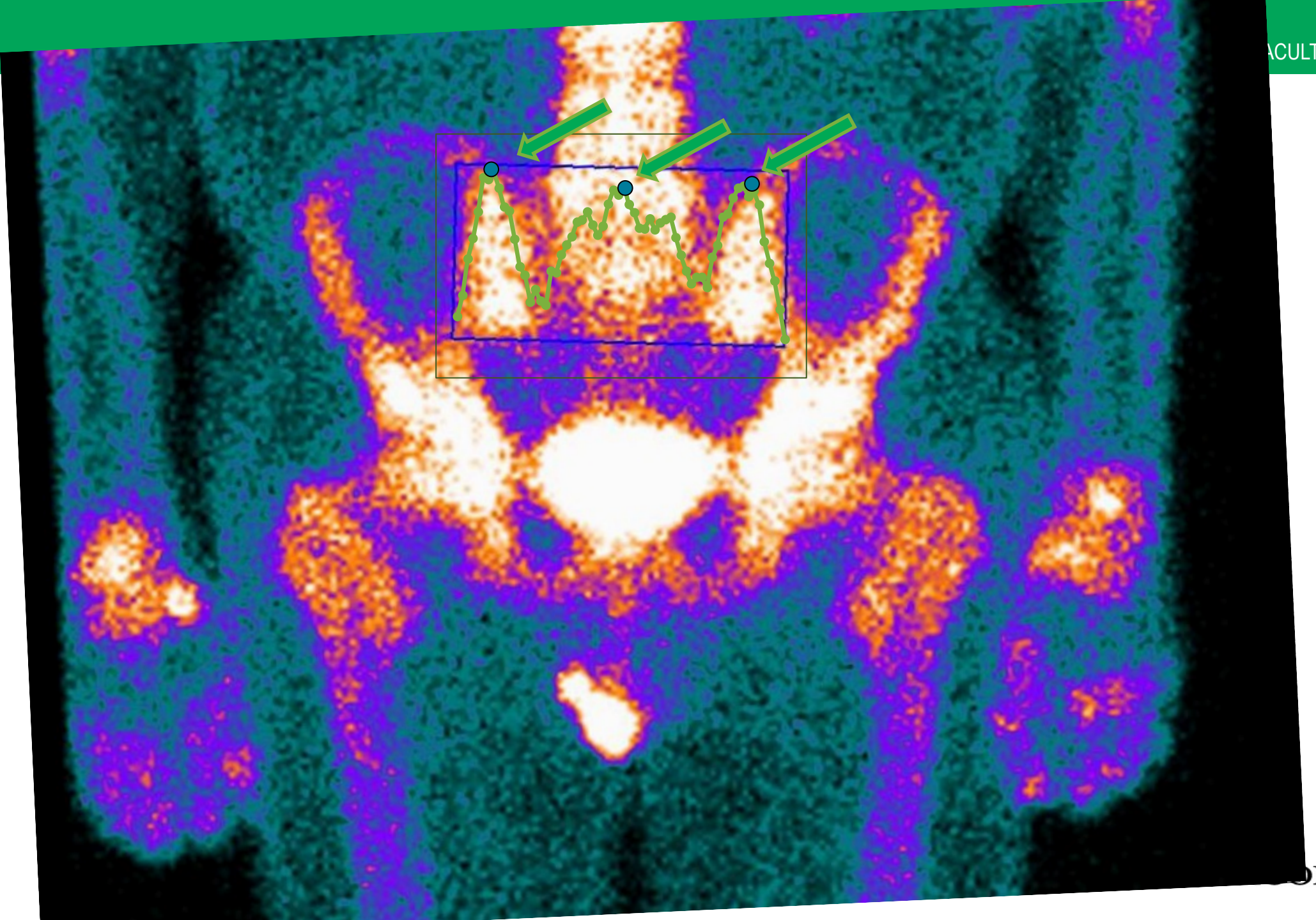


Antérieur
(symétrie verticale)

Postérieur

Moyenne
géométrique

Nbre de compte par
pixel de ROI



Scintigraphie osseuse n=17

	Gpert	Cyclotec	Différence	Différence (%)	Valeur P
<u>Méthode PROFIL</u>					
Ratio Os iliaque G/Sacrum	1,00 ± 0,17	0,99 ± 0,14	0,01 ± 0,09	1% ± 9%	0,74
Ratio Os iliaque D/Sacrum	1,08 ± 0,14	1,06 ± 0,17	0,02 ± 0,11	2% ± 10%	0,15
Ratio Os iliaque G/Os iliaque D	0,93 ± 0,13	0,95 ± 0,13	-0,02 ± 0,04	2% ± 5%	0,07
<u>Méthode ROI</u>					
Ratio Os iliaque G/Sacrum	1,07 ± 0,18	1,10 ± 0,25	-0,03 ± 0,09	3% ± 9%	0,21
Ratio Os iliaque D/Sacrum	1,14 ± 0,16	1,18 ± 0,24	-0,04 ± 0,11	4% ± 10%	0,16
Ratio Os iliaque G/Os iliaque D	0,95 ± 0,08	0,93 ± 0,08	0,01 ± 0,06	1% ± 6%	0,42

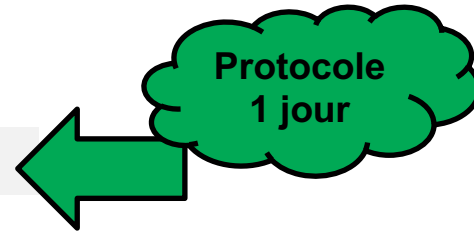
RÉSULTATS - BIODISTRIBUTION ^{99m}Tc-SESTAMIBI

Scintigraphie myocardique au Sestamibi n=25

	Gpert	Cyclotec
Age	69,7	
Sexe(H:F)	12:13	
Indications	Recherche de MCAS n=18	
	Contrôle de MCAS n=2	

Scintigraphie myocardique au repos (n=20)

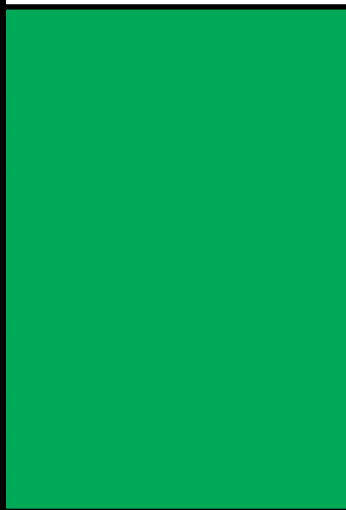
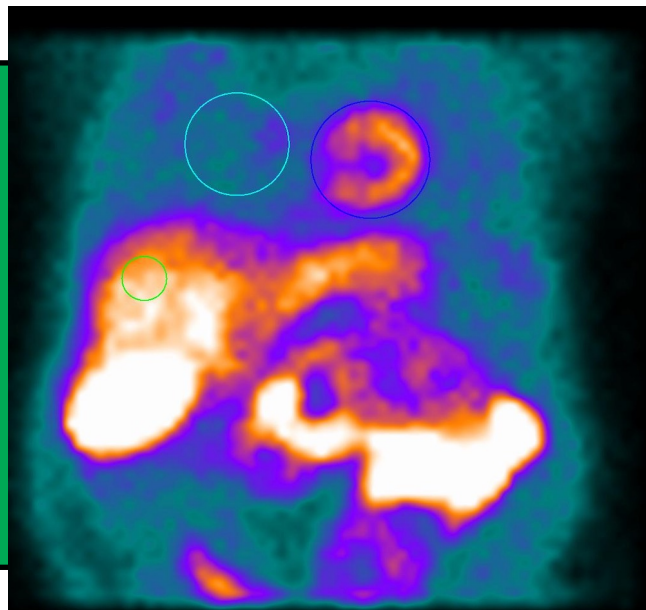
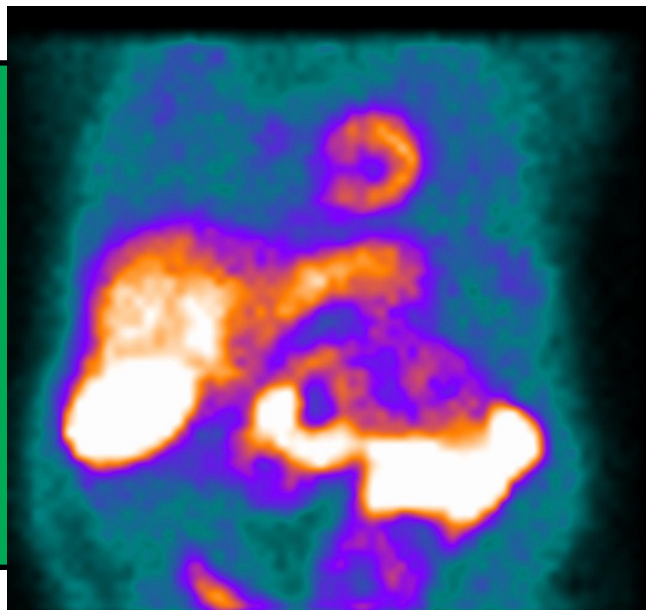
Activité injectée Repos (MBq)	959,8 ± 81,7	377 ± 33,7
Délais avant acquisition Repos (min)	54 ± 12,3	55 ± 15,6



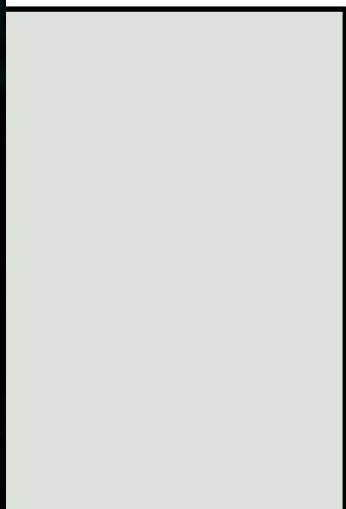
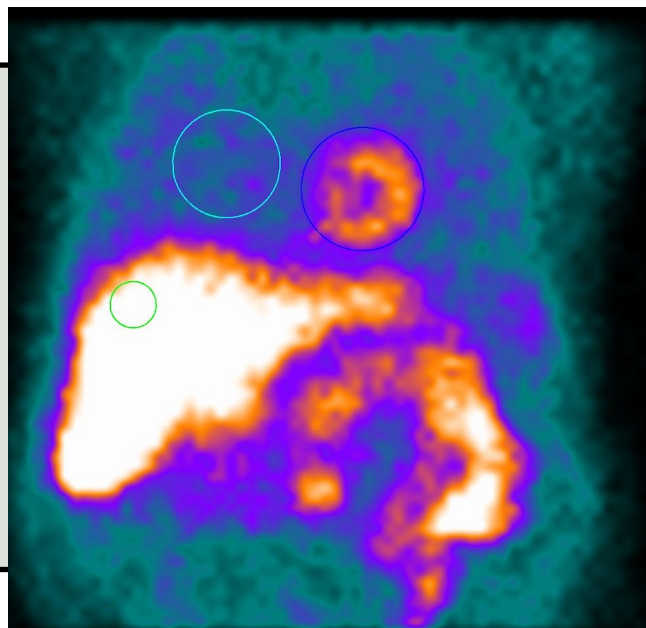
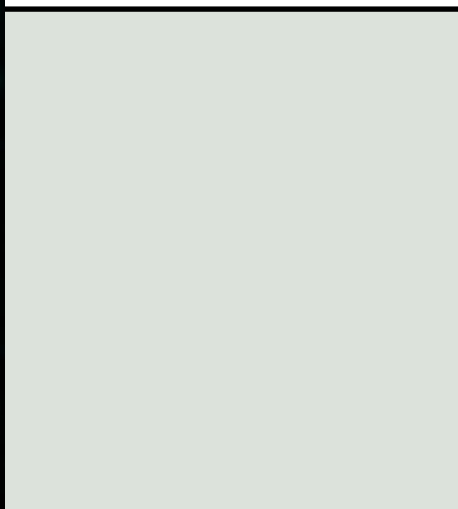
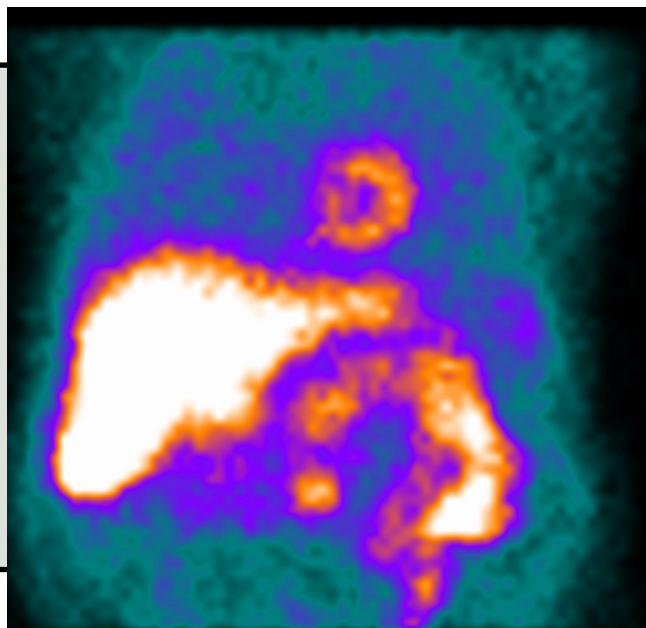
Scintigraphie myocardique au stress (n=5)

Activité injectée au Stress (MBq)	1059,4 ± 30,1	1042 ± 68,4
Délais avant acquisition Stress (min)	55 ± 10	59 ± 24
Délai entre les 2 examens Repos-Repos (jours)	10,8 ± 3,1	

CYCLOTRON



GÉNÉRATEUR



Cliché OAG

Nbre de compte par
pixel de ROI

Scintigraphie perfusion myocardique au repos n=20

	Gpert	Cyclotec	Différence	Différence (%)	Valeur P
Ratio Cœur/poumon	2,10 ± 0,27	2,12 ± 0,29	-0,02 ± 0,07	1% ± 3%	0,55
Ratio Cœur/foie	0,97 ± 0,30	0,96 ± 0,23	0,00 ± 0,16	1% ± 17%	0,90

Scintigraphie perfusion myocardique à l'effort n=5

	Gpert	Cyclotec	Différence	Différence (%)	Valeur P
Ratio Cœur/poumon	2,17 ± 0,17	2,20 ± 0,19	-0,03 ± 0,12	1% ± 6%	0,94
Ratio Cœur/foie	1,13 ± 0,28	1,17 ± 0,36	-0,04 ± 0,23	4% ± 20%	0,81

CONCLUSION

- Depuis 2010, réaménagement de la production mondiale de ^{99m}Tc
 - Risque de pénurie persiste
- Cyclotec a une biodistribution similaire au ^{99m}Tc conventionnel
- Cette étude pourra conduire à une autorisation du Cyclotec par Santé Canada, et contribuer à atténuer d'éventuelles pénuries

QUESTIONS/COMMENTAIRES ?

REMERCIEMENTS

- Dr Éric Turcotte
- Étienne Croteau