

# Radiothérapie interne vectorisée et TNE digestive : pour quels patients ?

**C. BAILLY**  
C. ANSQUER

**R2CD 2017**

Service de Médecine nucléaire  
CHU Hôtel Dieu



Integrated  
Center  
for Oncology  
Nantes / Angers - France

# Introduction

## Tumeurs neuroendocrines (TNE) :

- ❑ prise en charge = modèle de « médecine personnalisée »
- ❑ Possibilités:
  - ❑ Abstention thérapeutique /Surveillance
  - ❑ Chirurgie curative ou de réduction tumorale
  - ❑ Traitements locaux: (chimio)-embolisation, radio-embolisation, radiofréquence, cryothérapie....
  - ❑ Traitements systémiques:
    - ❑ Analogues froids de la somatostatine
    - ❑ Analogues radioactifs de la somatostatine
    - ❑ Chimiothérapie classique
    - ❑ Thérapies ciblées

# Introduction

## Tumeurs neuroendocrines (TNE) :

- ❑ prise en charge = modèle de « médecine personnalisée »
- ❑ Doit tenir compte
  - ❑ Du patient :
    - Traitements antérieurs
  - ❑ Des caractéristiques tumorales:
    - Syndrome sécrétoire
    - Siège de la tumeur primitive
    - Extension locale ou à distance (foie+++)
    - Evolutivité : importance de marqueurs pronostiques (grade et classification histologique OMS 2010)
    - Expression spécifiques (sst2 +++)

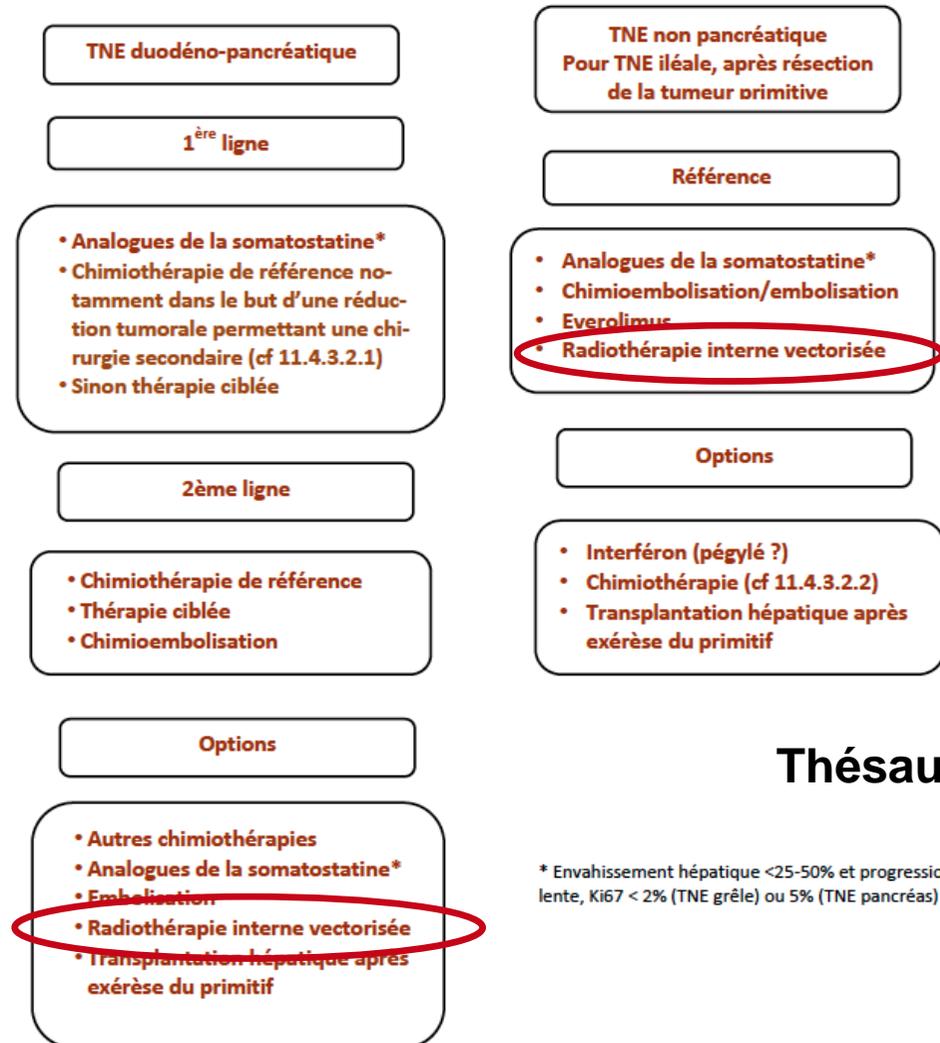
# Introduction

## Tumeurs neuroendocrines (TNE) :

- ❑ prise en charge = modèle de « médecine à la carte »
- ❑ Possibilités:
  - ❑ Abstention thérapeutique /Surveillance
  - ❑ Chirurgie curative ou de réduction tumorale
  - ❑ Traitements locaux: (chimio)-embolisation, radio-embolisation, radiofréquence, cryothérapie....
  - ❑ Traitements systémiques:
    - ❑ Analogues froids de la somatostatine
    - ❑ Analogues radioactifs de la somatostatine (Ou RIV ou PRRT)
    - ❑ Chimiothérapie classique
    - ❑ Thérapies ciblées

# Introduction

## Algorithme 2 : Traitement des TNE MÉTASTATIQUES bien différenciées (G1, G2), progressives, non résecables de l'appareil digestif



Thésaurus national 2016

\* Envahissement hépatique <25-50% et progression lente, Ki67 < 2% (TNE grêle) ou 5% (TNE pancréas)

# La sélection des candidats à la RIV

---

- Les « bonnes » lésions
- Le « bon » patient
- La « bonne » maladie

→ Principes/Tolérance/Déroulement du traitement

# Principe de la PRRT



## Cible cellulaire Sst1-5

Densité élevée  
Distribution tumorale  
homogène des sst  
surtout **sst2**



## Analogues de la somatostatine

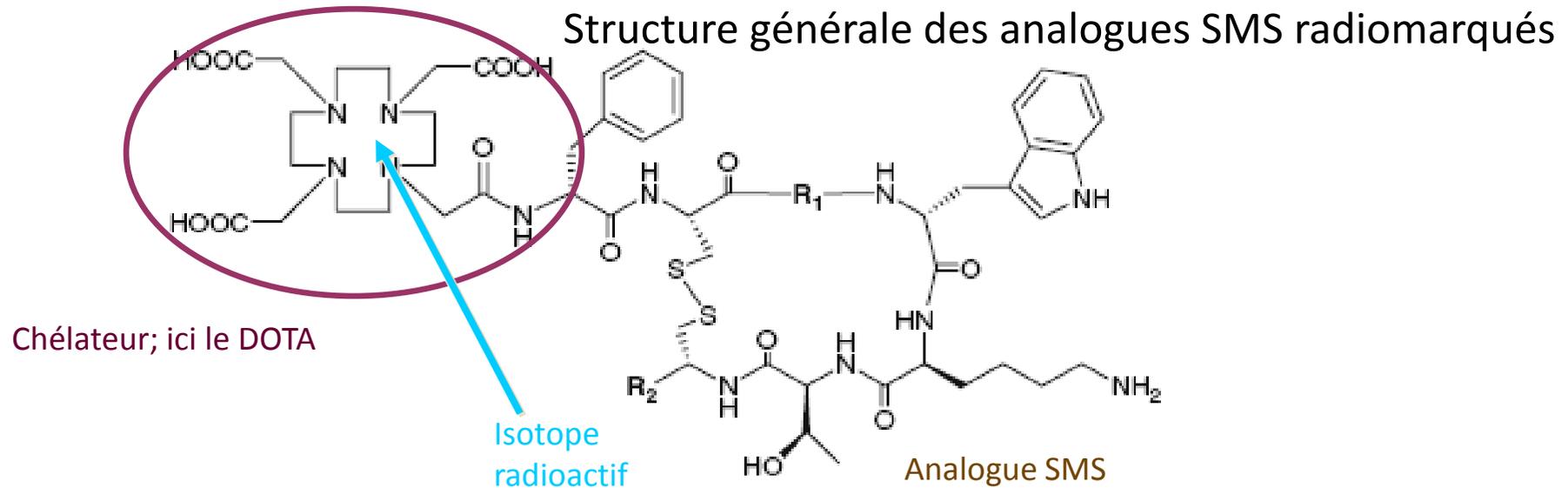
Coefficient d'affinité  
élevé L/R  
Rétention tumorale  
élevée



## Isotope:

111In  
90Y  
177Lu....

# Principe de la PRRT



<i>Compound</i>	$R_1$	$R_2$
DOTA-OC	Phe	Thr(ol)
DOTA-TOC	Tyr	Thr(ol)
DOTA-TATE	Tyr	Thr
DOTA-NOC	Nal-1	Thr(ol)
DOTA-NOC-ATE	Nal-1	Thr
DOTA-BOC	BzThi	Thr(ol)
DOTA-BOC-ATE	BzThi	Thr

# Principe de la PRRT

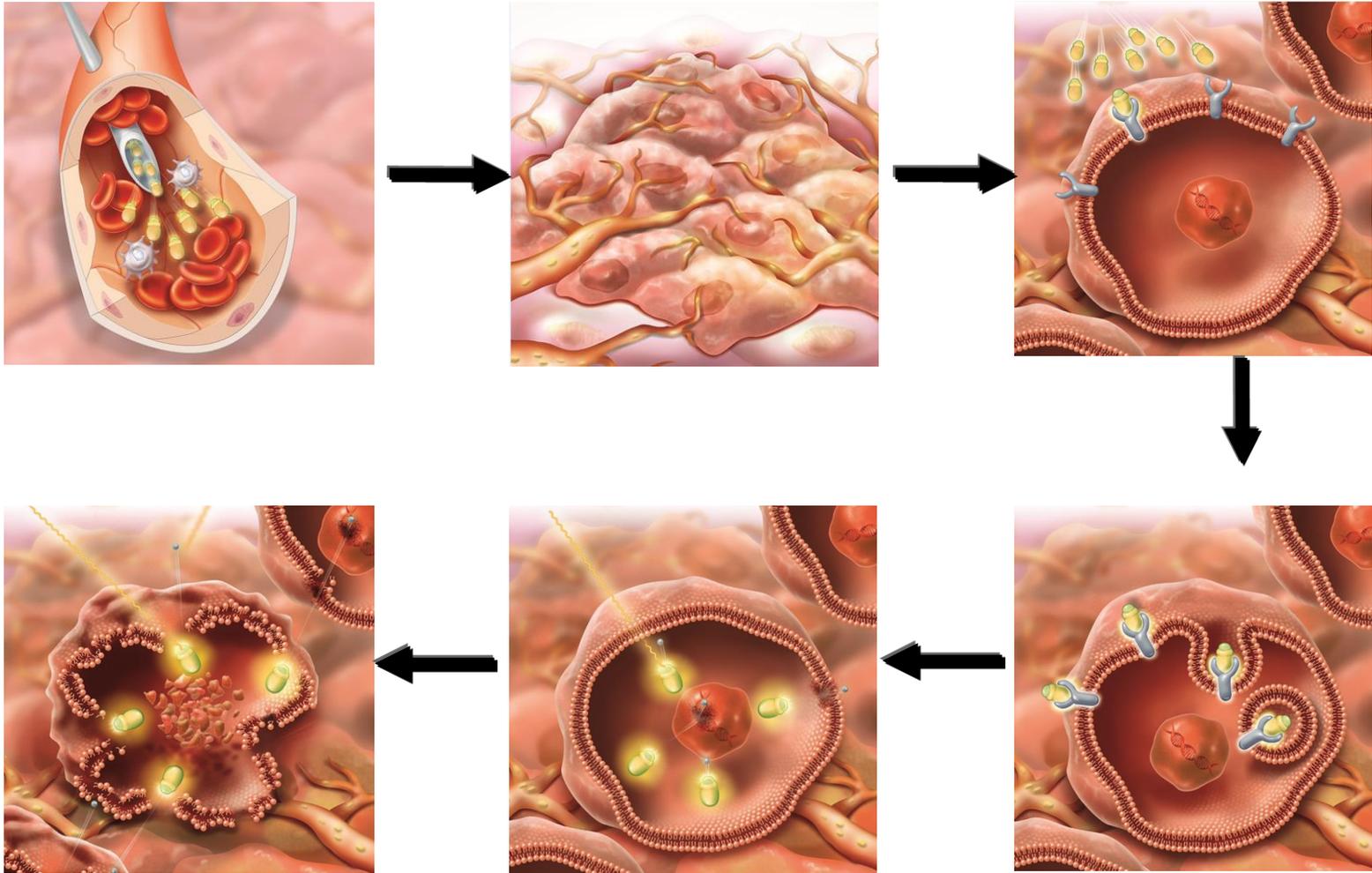
## Profil d'affinité des analogues radiomarqués de la SMS utilisés en thérapie

radiopharmaceutiques	Sst1	Sst2	Sst3	Sst4	Sst5
somatostatine Native SS-28	5.2±0.3	2.7±0.3	7.7±0.9	5.6±0.4	4.0±0.3
<sup>111</sup> In-DTPA-octreotide	>10000	22±3.6	182±13	>1000	237±52
<sup>90</sup> Y-DOTA- Tyr <sup>3</sup> octreotide ( <sup>90</sup> Y-DOTATOC)	>10000	11±1.7	389±135	>10000	114±29
<sup>90</sup> Y-DOTA- Tyr <sup>3</sup> octreotate ( <sup>90</sup> Y-DOTATATE)	>10000	1.6±0.4	>1000	523±239	187±50
<sup>90</sup> Y-DOTA-lanreotide ( <sup>90</sup> Y-DOTALAN)	>10000	23±5	290±105	>10000	16±3.4
<sup>177</sup> Lu-DOTA- Tyr <sup>3</sup> octreotate ( <sup>177</sup> Lu-DOTATATE)	>10000	15±	>10000	453±	547±

Adapté à partir de Reubi et al. 2000

Les valeurs représentent  $IC_{50} \pm SEM$  en nM

# Principe de la PRRT



# Principe de la PRRT

## Caractéristiques physiques des radionucléides utilisés en thérapie

Isotopes	Particules	Energie de la particule (médiane en KeV)	Pénétration tissulaire maximale et cibles idéales	Période physique
Indium ( $^{111}\text{In}$ )	electrons Auger $\gamma$ -radiation	3 and 19 171 and 245	10 $\mu\text{m}$ (<1 cellule) Cible intra-cellulaire après internalisation	2.8 days
Yttrium ( $^{90}\text{Y}$ )	$\beta$ -radiation	935	12 mm (~600 cellules) Lésions centimétriques	2.7 days
Lutetium ( $^{177}\text{Lu}$ )	$\beta$ -radiation $\gamma$ -radiation	498 113 and 208	2 mm (~100 cellules) Lésions millimétriques	6.7days



## Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors

Lisa Bodei · Mark Kidd · Giovanni Paganelli · Chiara M. Grana · Ignat Drozdov · Marta Cremonesi · Christopher Lepensky · Dik J. Kwekkeboom · Richard P. Baum · Eric P. Krenning · Irvin M. Modlin

# Tolérance



- Globalement bien tolérée
- Toxicités limitantes hématologiques et rénales

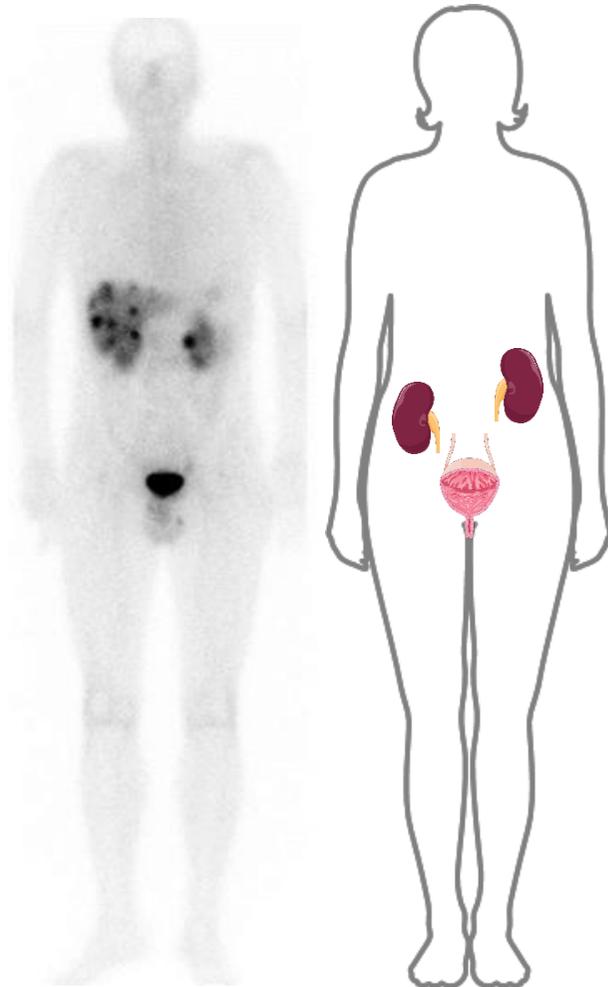
# Tolérance

## Nephrotoxicité après PRRT avec $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-octreotate

Hendrik Bergsma<sup>1</sup> · Mark W. Konijnenberg<sup>1</sup> · Wouter A. van der Zwan<sup>1</sup> ·  
Boen L. R. Kam<sup>1</sup> · Jaap J. M. Teunissen<sup>1</sup> · Peter P. Kooij<sup>1</sup> · Katya A. L. Mauff<sup>2</sup> ·  
Eric P. Krenning<sup>1</sup> · Dik J. Kwekkeboom<sup>1</sup>

## Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors

Lisa Bodei · Mark Kidd · Giovanni Paganelli · Chiara M. Grana ·  
Ignat Drozdov · Marta Cremonesi · Christopher Lepensky · Dik J. Kwekkeboom ·  
Richard P. Baum · Eric P. Krenning · Irvin M. Modlin



- ❑ Globalement bien tolérée
- ❑ Toxicités rénales:
  - ❑ Protection rénale par **co-administration d'acides aminés** qui réduisent la réabsorption tubulaire du peptide radiomarqué à l'origine de la néphrotoxicité.
  - ❑ Toxicités rénales de grade 1 ou 2 décrites dans <20 % des cas
  - ❑ **Facteurs de risques de néphrotoxicité** : âge >70 ans, diabète sucré, hypertension artérielle, traitements néphrotoxiques antérieurs

## Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors

Lisa Bodei · Mark Kidd · Giovanni Paganelli · Chiara M. Grana · Ignat Drozdov · Marta Cremonesi · Christopher Lepensky · Dik J. Kwekkeboom · Richard P. Baum · Eric P. Krenning · Irvin M. Modlin

# Tolérance

## Therapy-related hematological malignancies after peptide receptor radionuclide therapy with $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Octreotate: Incidence, course & predicting factors in patients with GEP-NETs

Hendrik Bergsma, Kirsten van Lom, Mark Konijnenberg, Boen Kam, Jaap Teunissen, Wouter de Herder, Eric Krenning and Dik Kwekkeboom

*J Nucl Med.*  
Published online: August 3, 2017.  
Doi: 10.2967/jnumed.117.189712



- Globalement bien tolérée
- Toxicités hématologiques:
  - Leuco-thrombopénie ou anémie **transitoires** fréquentes (30-40%), 4-6 sem du traitement mais rarement de grade 3-4 (< 10 %)
  - Complications hématologiques tardives: myélodysplasies (1-2%) et leucémies (<1%)
  - **Facteurs de risques** : plus fréquentes en cas de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure, nombre de lignes de traitement important

## Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors

Lisa Bodei · Mark Kidd · Giovanni Paganelli · Chiara M. Grana · Ignat Drozdov · Marta Cremonesi · Christopher Lepensky · Dik J. Kwekkeboom · Richard P. Baum · Eric P. Krenning · Irvin M. Modlin

# Tolérance



- ❑ Globalement bien tolérée
  
- ❑ Autres Effets secondaires :
  - ❑ Asthénie ++
  - ❑ Perte des cheveux (177Lu uniquement): 64%
  - ❑ Nausées, vomissements (acides aminés) : 30%,
  - ❑ Douleurs abdominales: 12%

# Contre-Indications

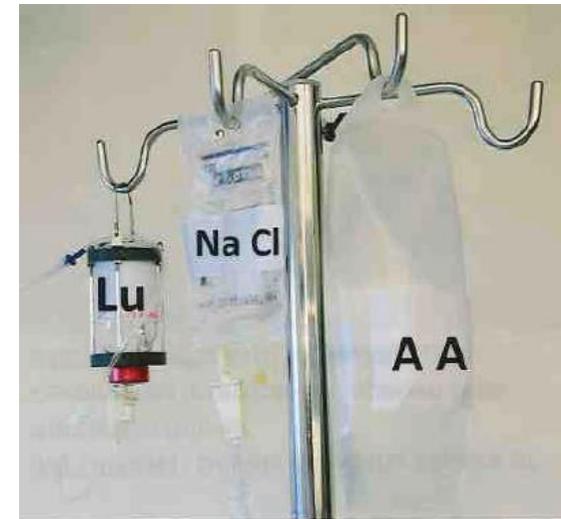
- ❑ Grossesse/ allaitement
- ❑ Fonction rénale altérée (Toxicité limitante rénale)
  - ❑ clairance <50ml/min
- ❑ Karnofsky < 60%
- ❑ Hémato:
  - ❑ GB<3000, PNN<1000
  - ❑ Plaquettes <75000-90000
  - ❑ HB <8g/l
- ❑ Si fonction rénale ou NFS limites, se méfier des facteurs aggravants:
  - ❑ Chimiothérapies ou RTE antérieures
  - ❑ Comorbidités (HTA, diabète, obstruction rénale....)

# La sélection des candidats à la RIV

- Les « bonnes » lésions
  - ▣ **Lésions surexprimant les sst** Meilleure efficacité sur les cibles de petite taille
  - ▣ Ecarter une hétérogénéité lésionnelle avec contingent peu différencié associé qui ne fixerait pas le sst: intérêt de la TEP-FDG
  
- Le « bon » patient
  - ▣ État général correct
  - ▣ Peu de comorbidités ou de traitements antérieurs pouvant favoriser une hématotoxicité ou néphrotoxicité de la RIV
  - ▣ (Ecarter un cœur carcinoïde)
  
- La « bonne » maladie

# Déroulement du traitement

- Perfusion concomitante d'**ac. aminés** (Lys, Arg) 2L pour réduire la toxicité rénale (*diminution de la réabsorption tubulaire du peptide*) 1/2h avant, 4h en tout.
- **Antiémétique**
- Hospitalisation pour **Hydratation** sérum salé
- **Monitoring** des constantes vitales
- **Surveillance médicale** conseillée (crise carcinoïde, troubles hydro-électriques...),
- **Scintigraphie** post-thérapeutique à 24h
- Étude dosimétrique non systématique
  
- **4 administrations de 7,4 GBq à 8 semaines d'intervalles**



# La sélection des candidats à la RIV

## □ Les « bonnes » lésions

- ▣ **Lésions surexprimant les sst** Meilleure efficacité sur les cibles de petite taille
- ▣ Ecarter une hétérogénéité lésionnelle avec contingent peu différencié associé qui ne fixerait pas le sst: intérêt de la TEP-FDG

## □ Le « bon » patient

- ▣ État général correct
- ▣ Peu de comorbidités ou de traitements antérieurs pouvant favoriser une hématotoxicité ou néphrotoxicité de la RIV
- ▣ (Ecarter un cœur carcinoïde)

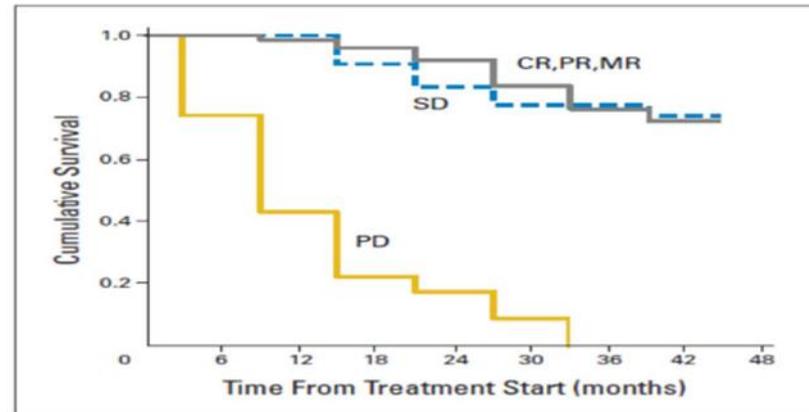
## □ La « bonne » maladie

- ▣ Inopérable ou non accessible à un traitement locorégional efficace (si localisée)
- ▣ Maladie métastatique évolutive, mais pas flambante! (évaluation RECIST, TEP-FDG)

# Bénéfices attendus de la PRRT

- ❑ Réponse tumorale: réponses tumorales partielles et surtout stabilisations prolongées
- ❑ Amélioration de la survie des patients répondeurs

*Lutathera Phase I-II results*  
Disease related survival in 310 patients according to treatment outcome.  
Ref: Kwekkeboom D.J et coll., J Clin Oncol, 2008, 26: 2124-2130.



**Fig 1.** Disease-related survival in 310 patients according to treatment outcome. Patients with progressive disease (PD) have significantly shorter survival. Survival between other treatment outcomes did not differ significantly. CR, complete response; PR, partial response; MR, minimal response; SD, stable disease.

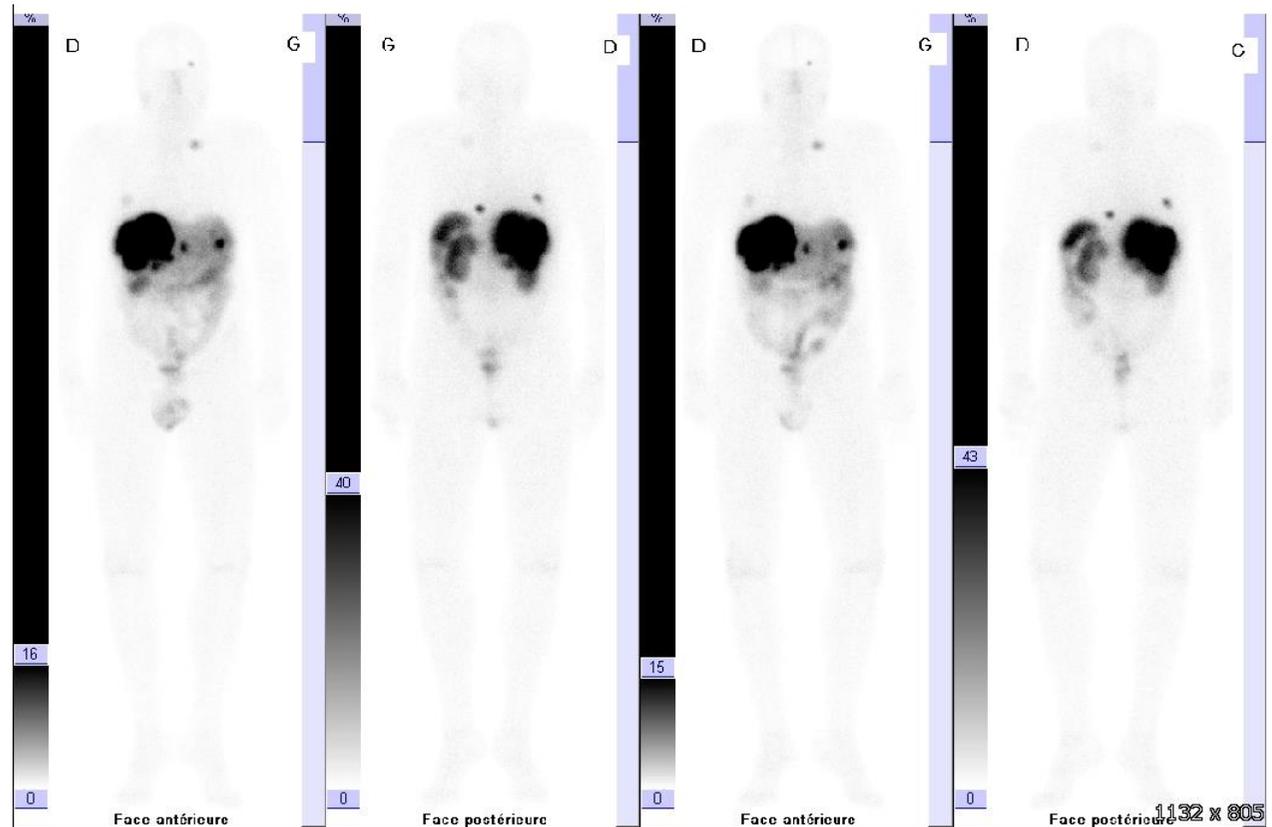
- ❑ Amélioration fonctionnelle et de l'état général

# Cas clinique

## Stabilisation d'une TNE du grêle par PRRT



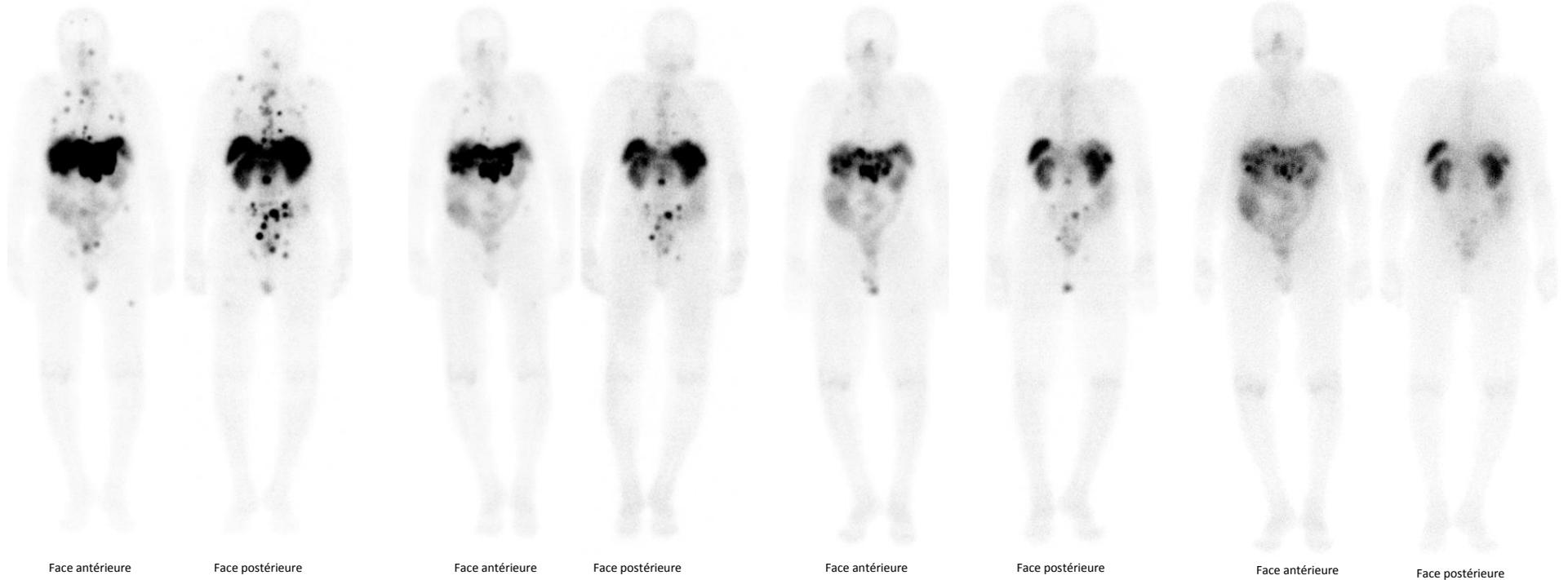
MIP Octreoscan  
Avant PRRT



Balayages post-thérapeutiques 24h après 1er et 4eme PRRT par  
<sup>177</sup>Lu-Octreotate

# Cas clinique

## Réponse partielle d'une TNE recto-sigmoïdienne par PRRT

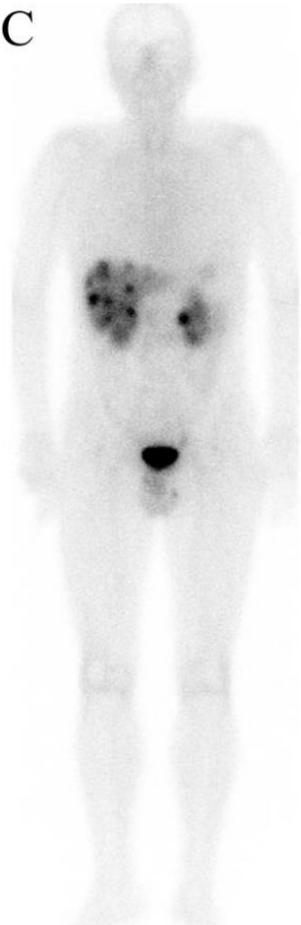


Balayages post-thérapeutiques 24h après 1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup>, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> PRRT

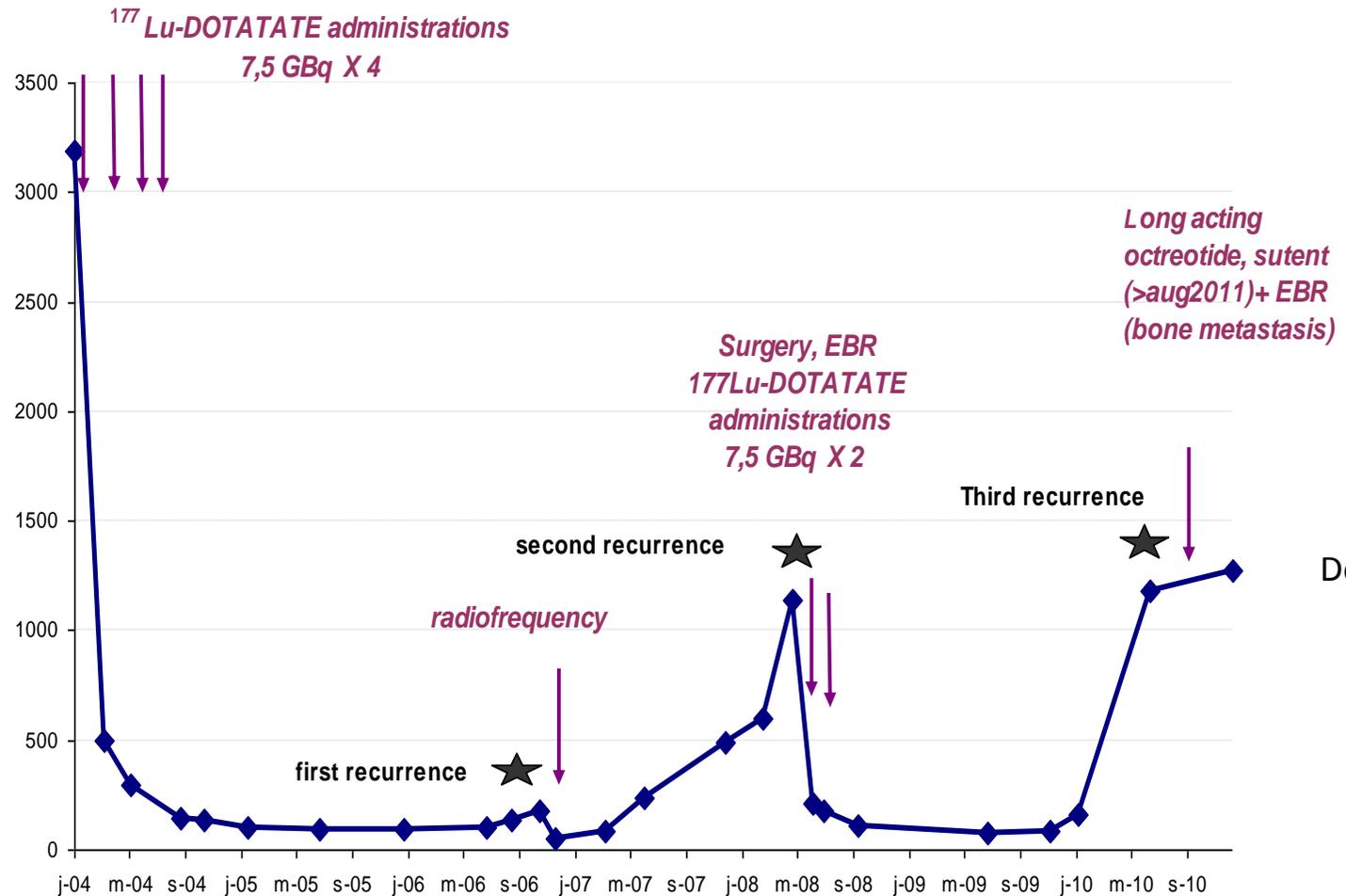
# Cas clinique

## TNE pancréatique métastatique traitée par $^{177}\text{Lu}$ -Octreotate

C

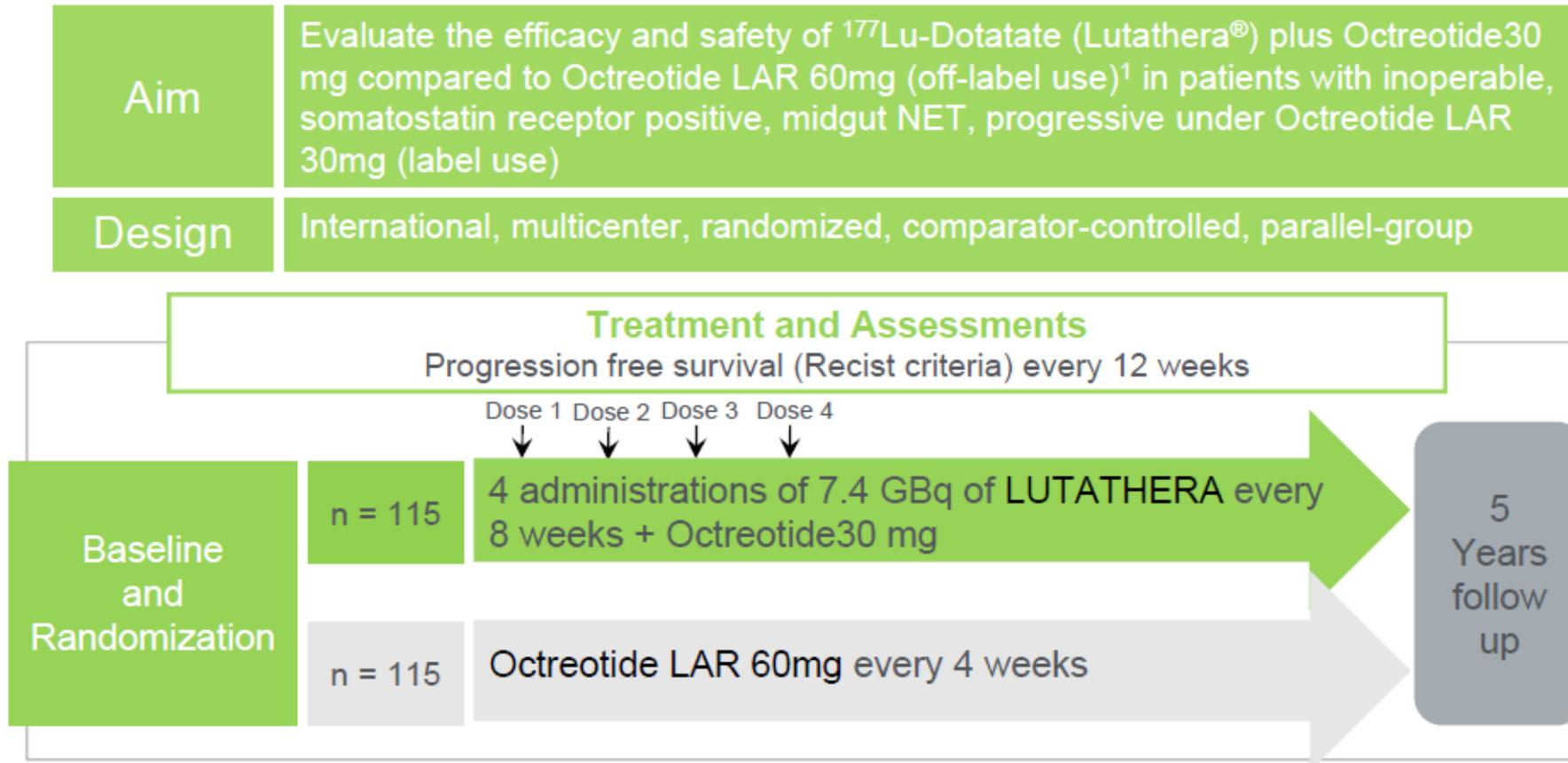


Before PRRT



# Dans la littérature

## NETTER -1 Study Objectives and Design



1. FDA and EMA recommendation

# Dans la littérature

## <sup>177</sup>Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial

### Tumour Response Rate (currently evaluable patients)

	<sup>177</sup> Lu-Dotatate (n=101)	Octreotide LAR 60mg (n=100)
Complete Response (n)	1	0
Partial Response (n)	18	3
Objective Response Rate (CI 95%)	19 (11-26) %	3 (0-6) % *
Progressive Disease (n, %)	5 (4%)	27 (24%)
Stable Disease (n, %)	77 (66%)	70 (62%)

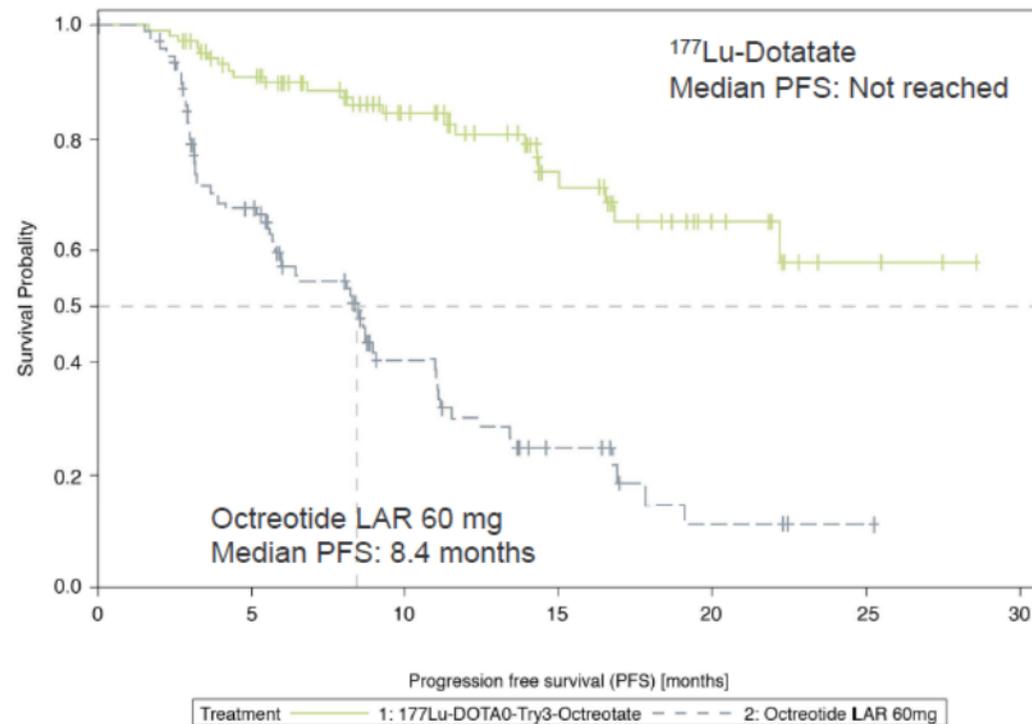
\*P<0.0004

# Dans la littérature

## Progression-Free Survival

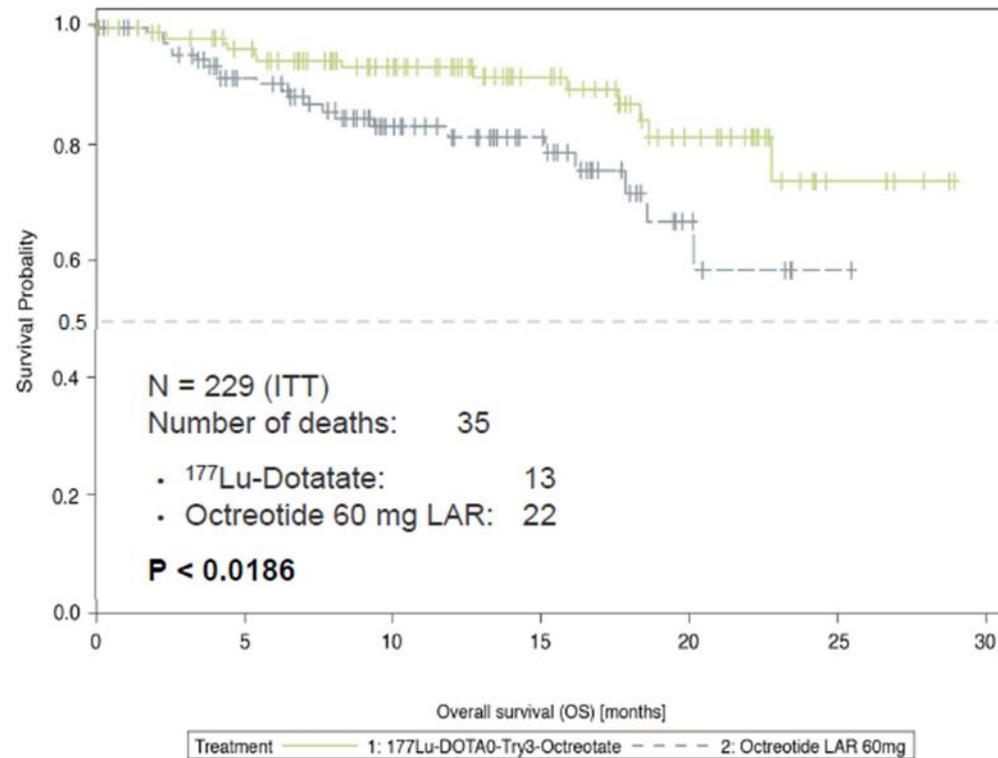
N = 229 (ITT)  
Number of events: 90  
•  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate: 23  
• Oct 60 mg LAR: 67

Hazard Ratio [95% CI]  
0.209 [0.129 – 0.338]  
 $p < 0.0001$



# Dans la littérature

## Overall Survival (interim analysis)



## Efficacité thérapeutique en fonction du type tumoral

- CR+PR ~25%, SD ~50-60%:
  - TNE GEP (les mieux documentées)
  - TNE bronchiques
  - Phéochromocytomes/ Paragangliomes (Zovato, 2012)
- Résultats plus mitigés:
  - TNE thymiques
  - CMT
  - cancers différenciés de la thyroïde

# Dans la littérature

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40:800–816  
DOI 10.1007/s00259-012-2330-6

GUIDELINES

## The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours

John J. Zaknun • L. Bodei • J. Mueller-Brand • M. E. Pavel • R. P. Baum • D. Hörsch • M. S. O'Doriso • T. M. O'Doriso • J. R. Howe • M. Cremonesi • D. J. Kwekkeboom

## Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group

### The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors

Jonathan R. Strosberg, MD,\* Thorvardur R. Halfdanarson, MD,† Andrew M. Bellizzi, MD,‡ Jennifer A. Chan, MD,§ Joseph S. Dillon, MD,|| Anthony P. Heaney, MD,¶ Pamela L. Kunz, MD,# Thomas M. O'Doriso, MD,||| Riad Salem, MD,\*\* Eva Segelov, MBBS, PhD, FRACP,†† James R. Howe, MD,‡‡ Rodney F. Pommier, MD,§§ Kari Brendtro,|||| Mohammad A. Bashir, MD,¶¶ Simron Singh, MD,### Michael C. Soulen, MD,\*\*\* Laura Tang, MD,††† Jerome S. Zacks, MD,‡‡‡ James C. Yao, MD,§§§ and Emily K. Bergsland, MD|||||

## The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors

Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society

## Treatment Strategies for Metastatic Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract

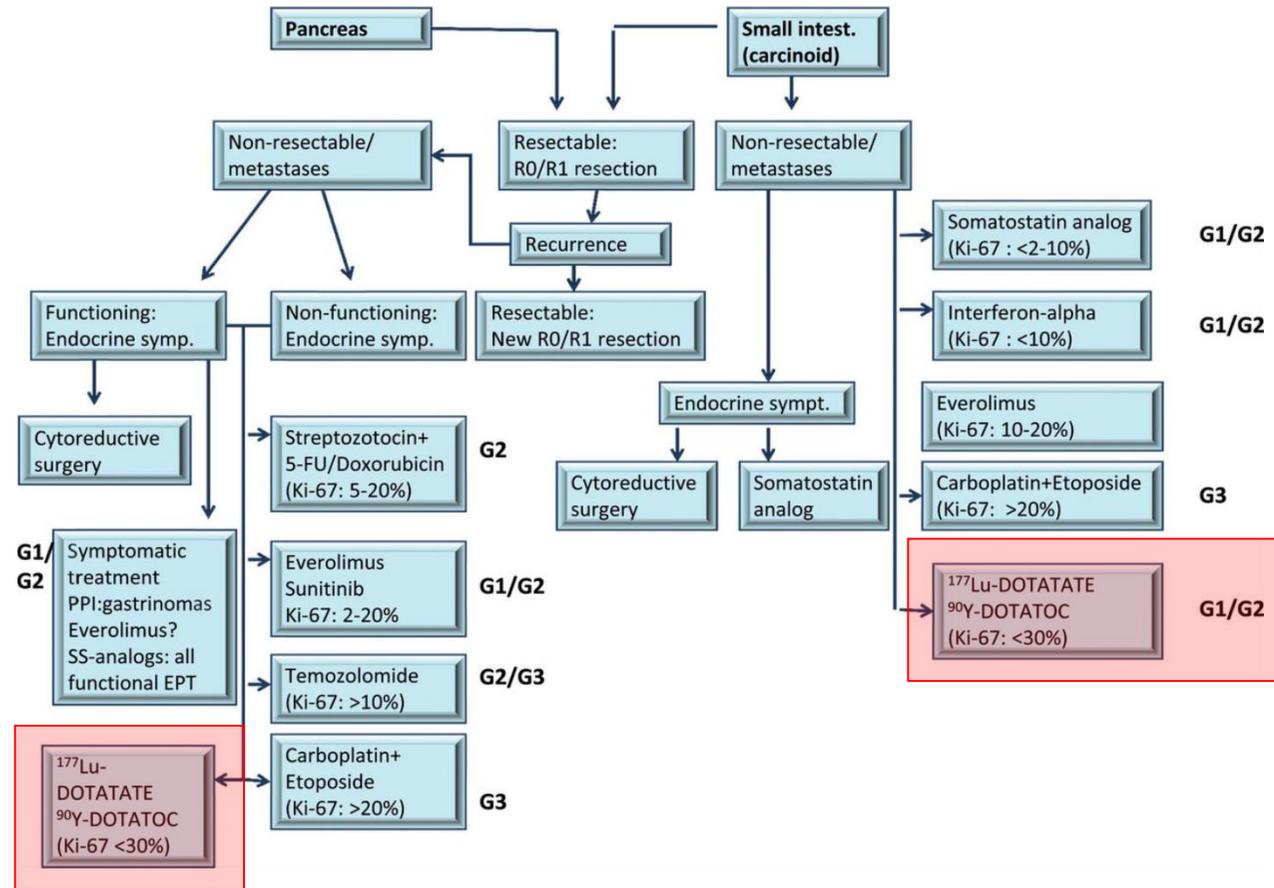
Mauro Cives, MD  
Jonathan Strosberg, MD\*

## Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†

K. Öberg<sup>1</sup>, U. Knigge<sup>2</sup>, D. Kwekkeboom<sup>3</sup> & A. Perren<sup>4</sup> on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*

# Dans la littérature

PRRNT is indicated for the treatment of patients with positive expression of sstr2, or metastatic or inoperable NET [46–50]. Candidate patients for PRRNT using radiolabelled somatostatin analogues are mainly those with sstr2-expressing NET of the gastroenteropancreatic and bronchial tracts, but may also include patients with pheochromocytoma, paraganglioma, neuroblastoma [51] or medullary thyroid carcinoma [52–56]. The ideal candidates for PRRNT are those with well-differentiated and moderately differentiated neuroendocrine carcinomas defined as NET grade 1 or 2 according to the recent WHO 2010 classification [4].



# En attendant l'AMM



LUTATHERA est un radiopharmaceutique indiqué chez l'adulte pour le traitement des tumeurs neuroendocrines bien différenciées de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) au stade métastatique ou inopérables et progressives, surexprimant des récepteurs de la somatostatine et dont l'indice de prolifération Ki67 est inférieur ou égal à 20% , ou présentant un index mitotique (IM) faible lorsque le Ki67 n'a pas été déterminé. LUTATHERA est un radiopharmaceutique destiné à la radiothérapie interne vectorisée qui se fixe sur les récepteurs de la somatostatine. Ce traitement ne peut être utilisé qu'en cas d'échec des traitements par les analogues retard non radiomarqués de la somatostatine.



**ATU nominative** : demande d'accès au traitement auprès de l'ANSM  
Financement du produit par l'établissement hospitalier



**Essai Oclurandom** : essai clinique ouvert (critères d'inclusion à respecter)

Randon  
Finance

TNE du pancréas bien différenciée progressive non résécable.

Recueil données dans CRF

# En attendant l'AMM

## □ Protocoles français

### □ TERAJECT (Promoteur Gercor) (ouverture en 2016)

- 111In-pentétréotide (octreoscan) en adjuvant après chirurgie complète de métastases hépatiques de TNE (qui fixaient les analogues SMS en pré-opératoire)
- Étude randomisée de phase 3 vs surveillance

## □ Protocoles internationaux

### □ COMPETE (Promoteur ITM)

- 177Lu-DOTATOC vs Everolimus dans TNE-GEP grade 1-2, inopérables, progressives, non fonctionnelles
- 300 patients prévus - 30-35 centres/10-12 pays (Europe, USA, Australie, Afrique du Sud)
- Ouverture CHU Nantes prévue octobre 2017

### □ OPS-C-001 (promoteur IPSEN Pharma)

- 177Lu-OPS201= DOTA-JR11= antagoniste dans TNE-GEP et pulmonaires G1-G2 et PHEO/PGL inopérables, progressifs,
- Etude de phase 1-2: tolérance, pharmacocinétique, dosimétrie aux organes, (efficacité thérapeutique)
- Premier patient traité à Londres le 29/3/17
- Ouverture CHU Nantes prévue: octobre 2017

# Conclusion

- Accès enfin possible à la RIV par analogues de la somatostatine
- Favoriser les inclusions dans les essais cliniques
  - ▣ Positionnement / aux autres traitements à préciser
  - ▣ 2 essais internationaux multicentriques bientôt ouverts au CHU à Nantes
- Importance de la sélection des patients