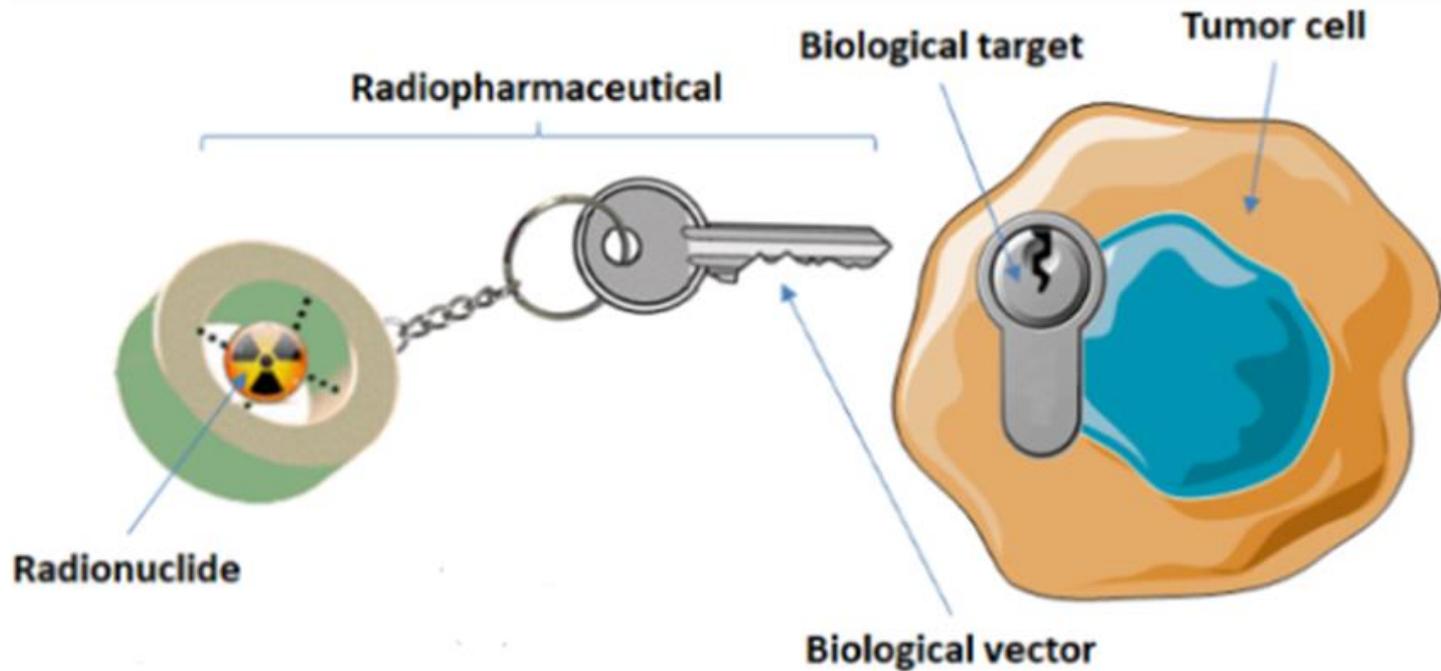


Radiothérapie Interne Vectorisée pour les TNE : Indications et mise en place en pratique

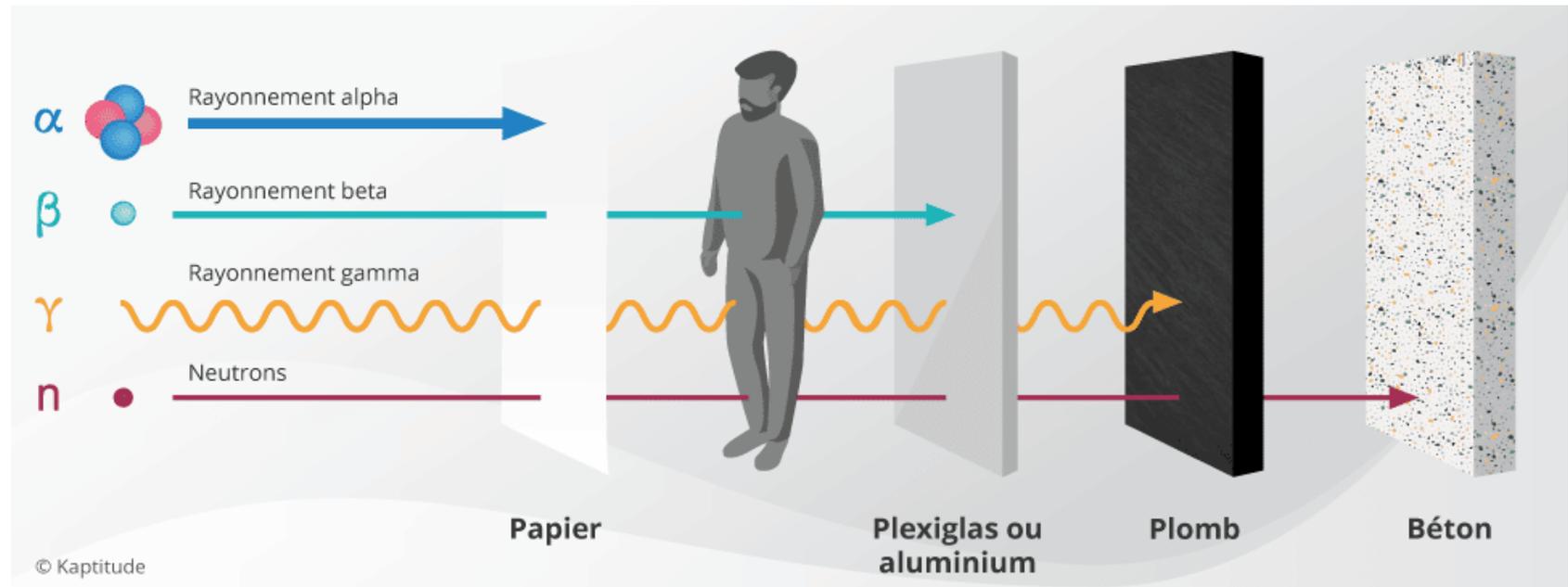
Le 17/11/2023

Dr FARCE Julien

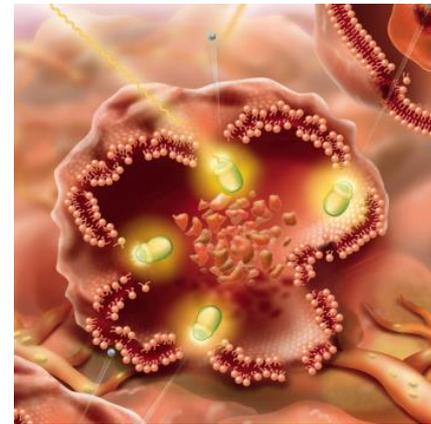
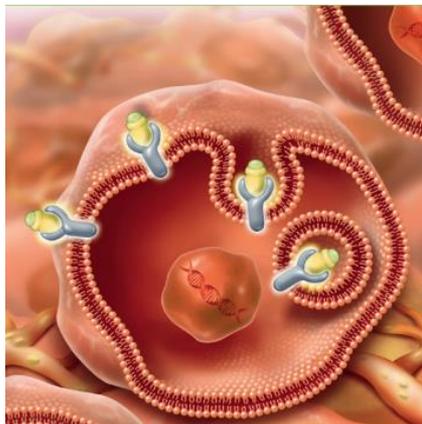
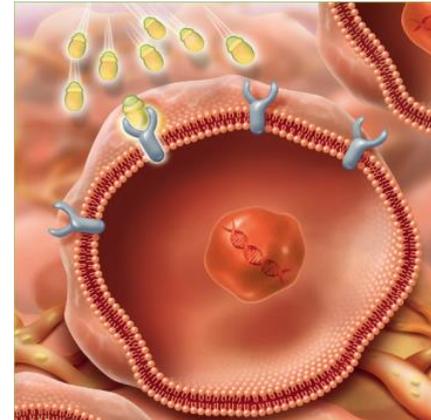
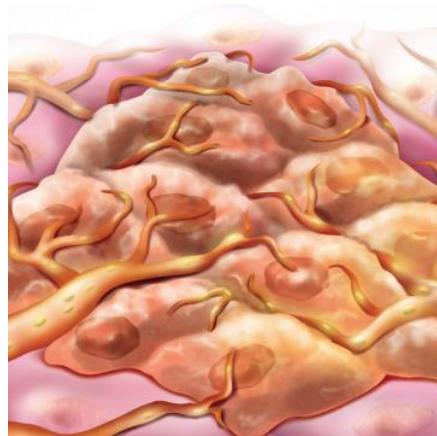
Médecine nucléaire

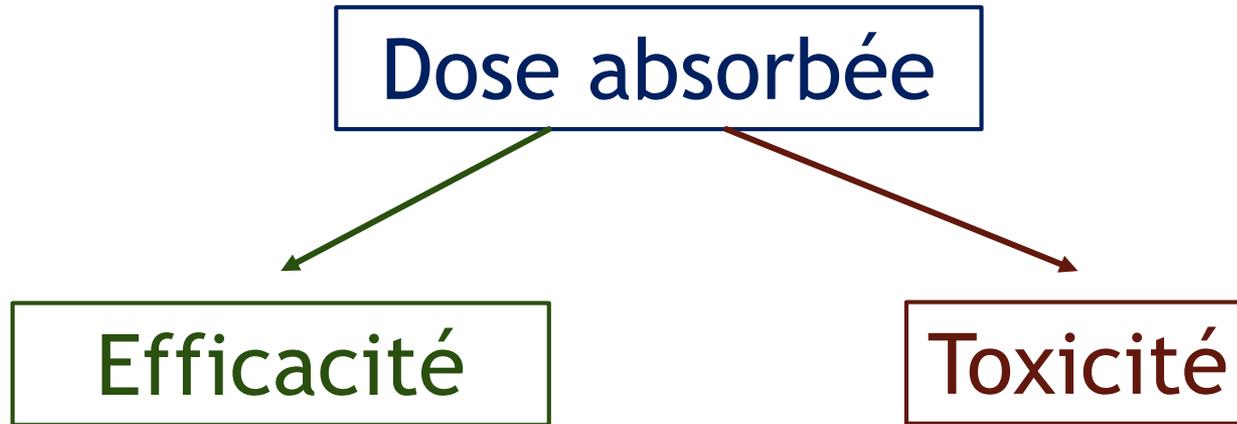


Rayonnements ionisants

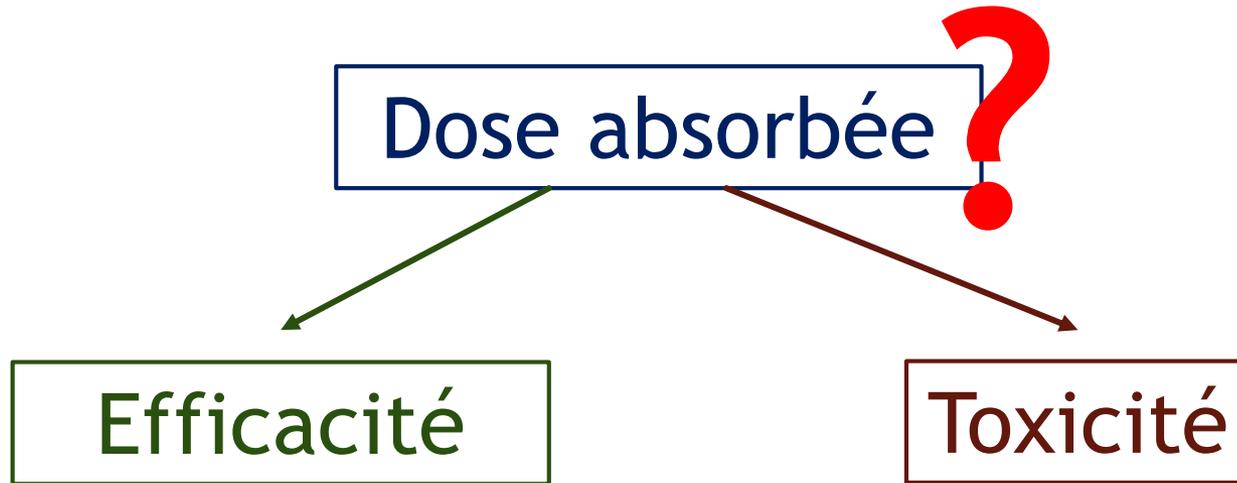


Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV)

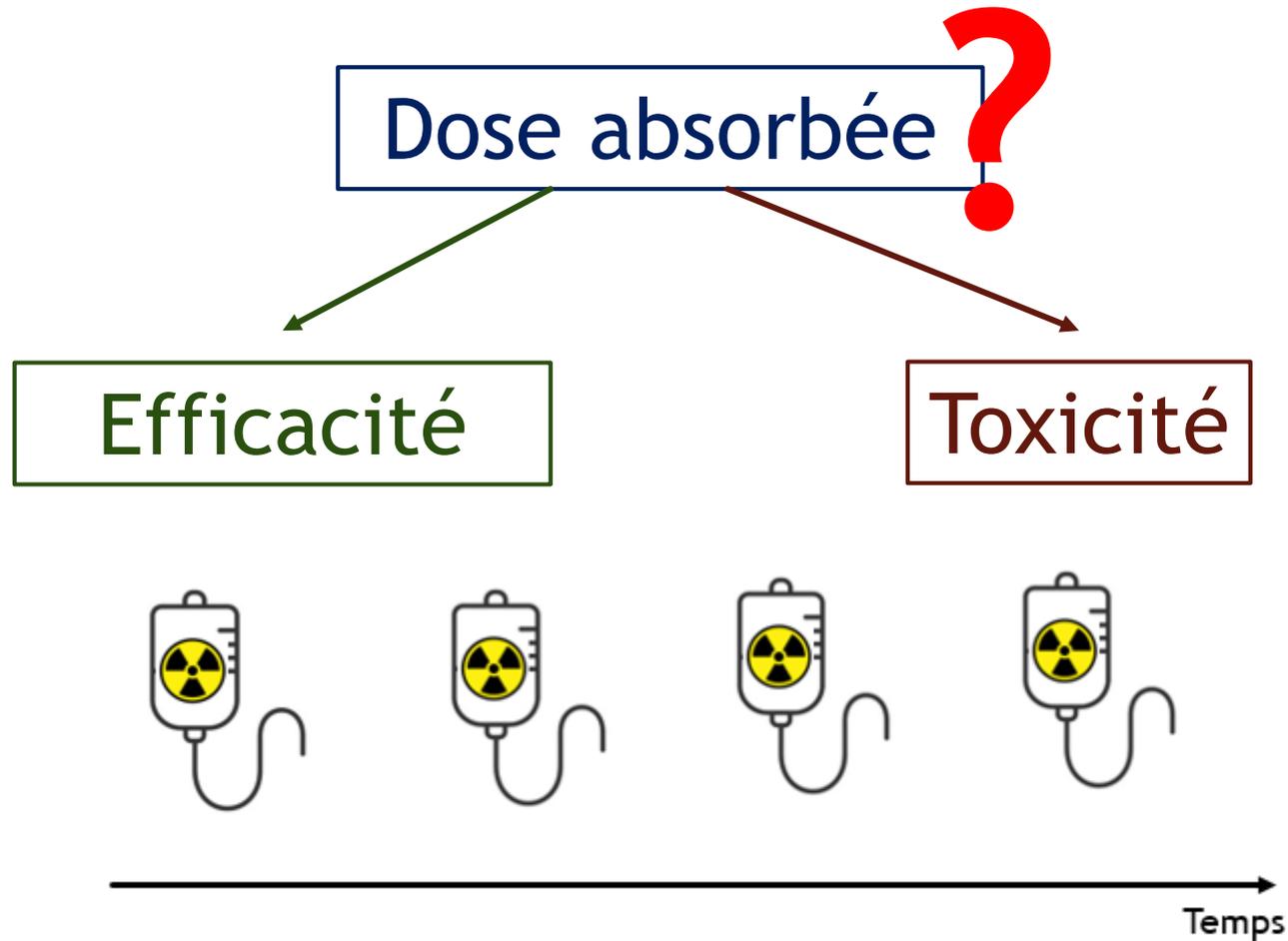




Radiothérapie Interne Vectorisée

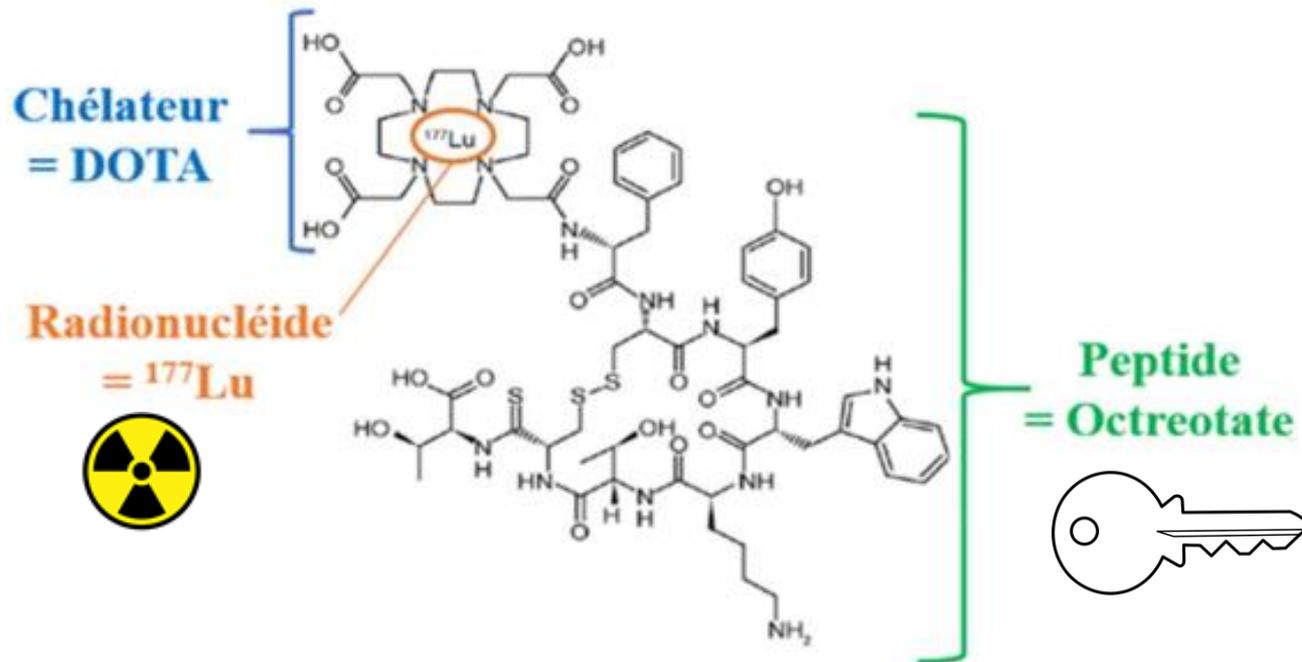


Radiothérapie Interne Vectorisée

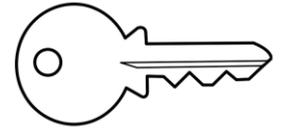


LUTATHERA

LUTATHERA = ^{177}Lu -Dotatate = ^{177}Lu -Oxodotrétotide



- ▶ Analogues du sous type 2 des récepteurs à la somatostatine SSTR2

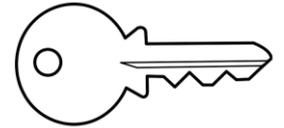


- ▶ Lutétium 177 (^{177}Lu)

- ▶ Rayons B- : dépôt d'énergie aux tissus
- ▶ Rayons γ : imagerie et radioprotection



- ▶ Analogues du sous type 2 des récepteurs à la somatostatine SSTR2



- ▶ Lutétium 177 (^{177}Lu)

- ▶ Rayons B- : dépôt d'énergie aux tissus
- ▶ Rayons γ : imagerie et radioprotection



THERANOSTIQUE

NETTER-1 : étude phase III, multicentrique, ouverte, randomisée

229 patients

Critères d'inclusion :

- >18 ans
- TNE intestin moyen, métastatique ou localement avancée, non résécable
- Ki67 \leq 20% (Grade 1-2)
- Progressif après octréotide
- SSTR positif
- Karnofsky \geq 60

LUTATHERA (n=116)

1 injection de 7,4GBq toutes les
8 semaines
+ Octréotide LAR 30mg toutes les
4 semaines

Contrôle (n=113)

Octréotide LAR 60mg toutes les 4
semaines

NETTER-1 : étude phase III, multicentrique, ouverte, randomisée

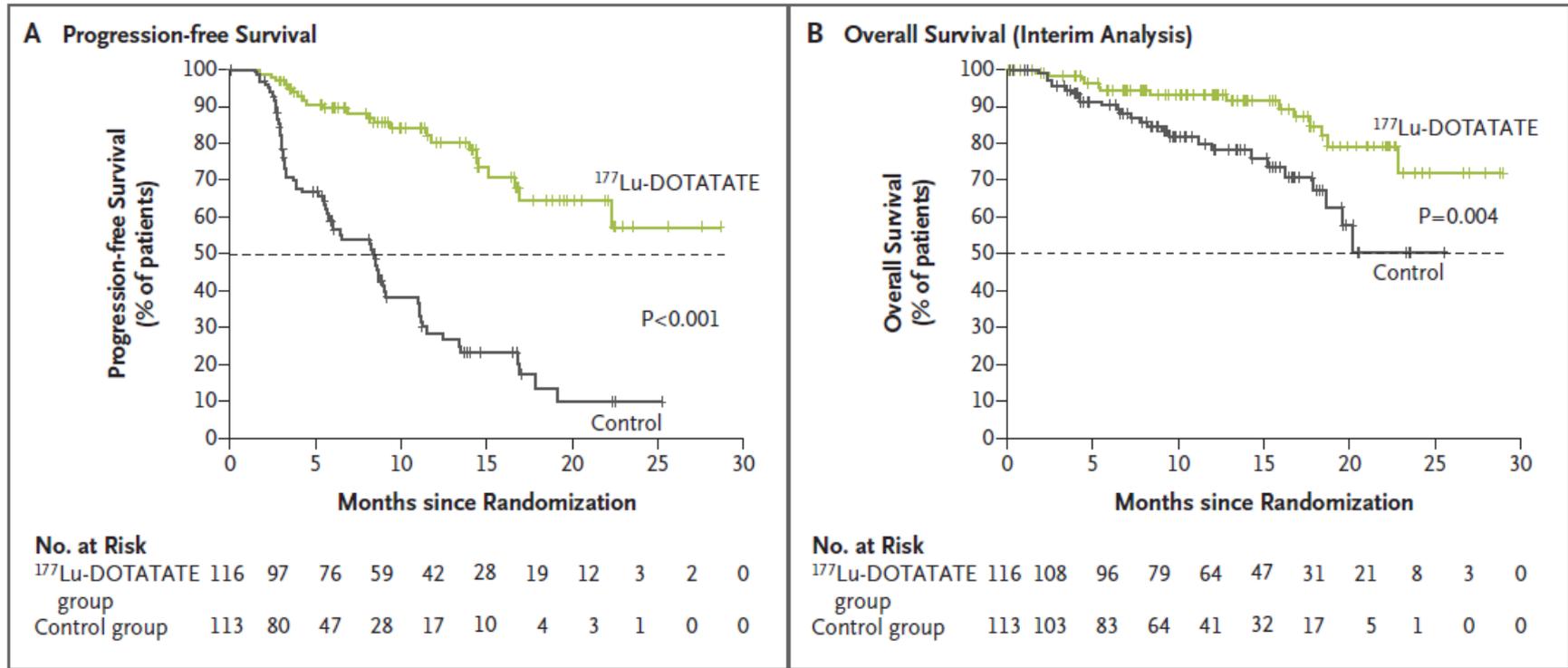
Objectif principal

- ▶ Survie sans progression

Objectifs secondaires

- ▶ Réponse objective
- ▶ Survie Globale
- ▶ Tolérance et la sécurité du LUTATHERA
- ▶ Qualité de vie

NETTER-1 : étude phase III, multicentrique, ouverte, randomisée

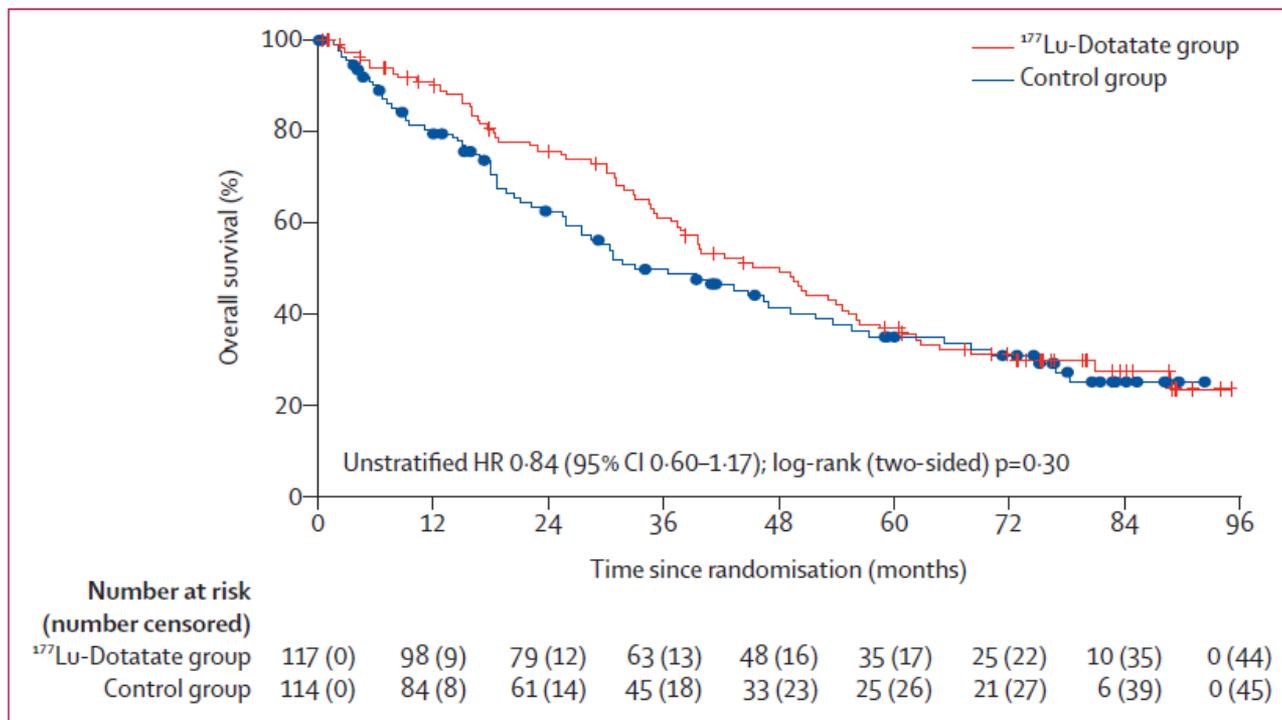


Médiane PFS

- non atteinte bras Lutathéra

- 8,4 mois bras contrôle

NETTER-1 : étude phase III, multicentrique, ouverte, randomisée



OS rates

- 1an : 91,0 vs 79,7
- 2ans : 76,0 vs 62,7
- 3ans : 61,4 vs 50,1
- 4ans : 49,5 vs 41,8
- 5ans : 37,1 vs 35,4

Figure 2: Overall survival

Kaplan-Meier analysis of overall survival in the intention-to-treat population. Crosses and circles represent patients who are censored. HR=hazard ratio.

Indications

AMM (26/07/2017)

Traitement des tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP) inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes



Imagerie par TEP ^{68}Ga -DOTATOC positive

Place dans la stratégie thérapeutique

TNE Intestinale

Non progressive,
et Ki<10%,
et Symptômes contrôlés,
et Envahissement foie <50%

1^{ère} Ligne

Analogues SST
Surveillance

Progressive

ou Ki>10%
ou Symptômes non contrôlés
ou Envahissement foie >50%
et/ou métastases osseuse et TEP FDG +

1^{ère} Ligne

Analogues SST
Traitements loco-régionaux
RIV LUTATHERA

2^{ème} Ligne

Analogues SST
RIV LUTATHERA

Évérolimus
Traitements loco-régionaux

Option

Essai clinique
ASST dose augmentées
Chimiothérapie +/- Bévacizumab

Interféron alpha
Traitements loco-régionaux
Transplantation hépatique

Place dans la stratégie thérapeutique

TNE Duodéno-pancréatique

Non progressive,
et Ki<10%,
et Symptômes contrôlés,
et Envahissement foie <50%

Progressive
ou Ki>10%
ou Symptômes non contrôlés
ou Envahissement foie >50%
et/ou métastases osseuse et TEP FDG +

1^{ère} Ligne

Analogues SST
Surveillance

1^{ère} Ligne

Analogues SST
Chimiothérapie

2^{ème} Ligne

Analogues SST
Chimiothérapie
RIV LUTATHERA

Évérolimus, Sunitinib
Traitements loco-régionaux

Option

Essai clinique
ASST dose augmentées
Chimiothérapie +/- Bévacicumab
Décision selon le statut MGMT

Évérolimus, Sunitinib
Traitements loco-régionaux
Transplantation hépatique

▶ TNE intestinales

- ▶ 2^e intention après progression sous octréotide
- ▶ 1^{ère} intention sur avis RCP RENATEN en cas de tumeur d'emblée progressive avec masse hépatique >50% du foie (seul ou en association)

- ▶ AMM Remboursée

▶ TNE duodéno-pancréatiques

- ▶ AMM non remboursée

Autres indications

- ▶ Extension de l'indication dans le cadre de la Prescription Compassionnelle (CPC)
 - ▶ **Phéochromocytome/paragangliome** (PPGL) métastatique ou localement avancé inopérable, sur proposition de la **RCP nationale COMETE**.
 - ▶ **Carcinoïde bronchique**, métastatique ou localement avancée inopérable, progressif ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine et après échec ou contre-indication d'un traitement par Evérolimus et sur proposition de la **RCP nationale RENATEN**.
 - ▶ **Tumeur neuroendocrine thymique**, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine sur proposition de la **RCP nationale RENATEN**.
 - ▶ **Autre tumeur neuroendocrine** (TNE) y compris une TNE de primitif inconnu, métastatique ou localement avancée inopérable, progressive ou de forme sécrétante non contrôlée et exprimant les récepteurs de la somatostatine et sur proposition de la **RCP nationale RENATEN**.
 - ▶ **Méningiome** de tous grades, exprimant les récepteurs de la somatostatine de type 2 lors de l'imagerie TEP sur proposition de la **RCP nationale OMEGA**.

Contre indications

▶ Absolues :

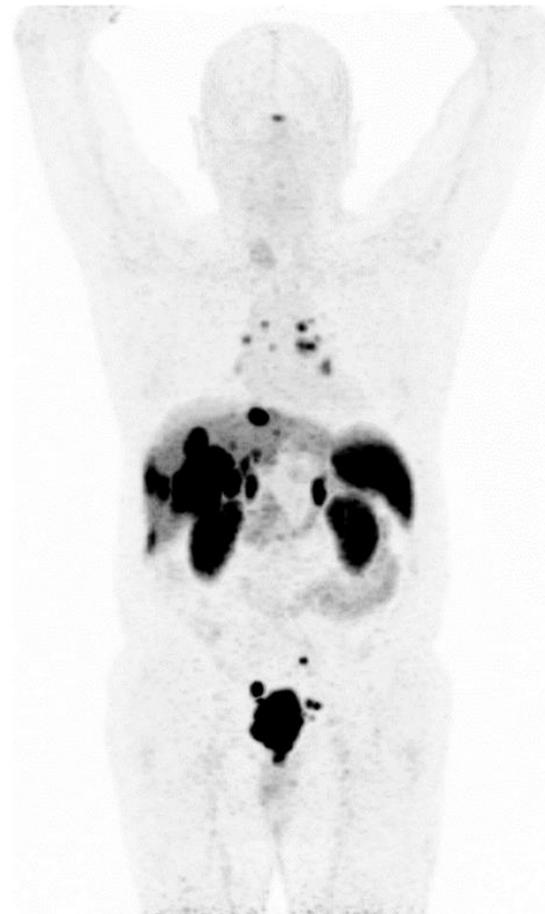
- ▶ Grossesse
- ▶ Pathologie concomitante sévère aiguë
- ▶ Non compréhension des règles de radioprotection

▶ Relatives

- ▶ Insuffisance médullaire
- ▶ Insuffisance rénale DFG <30ml/min
- ▶ Dilatation pyélo-urétérale
- ▶ Incontinence urinaire
- ▶ PS>2

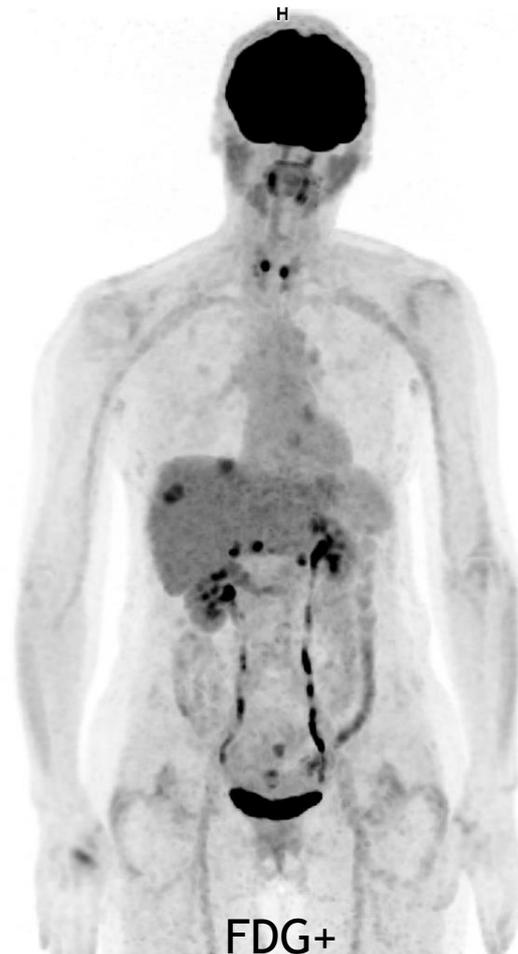
Bilan pré-thérapeutique

- ▶ **TEP DOTATOC** : surexpression des SSTR2
 - ▶ Expression suffisante quand SUVmax lésion > foie



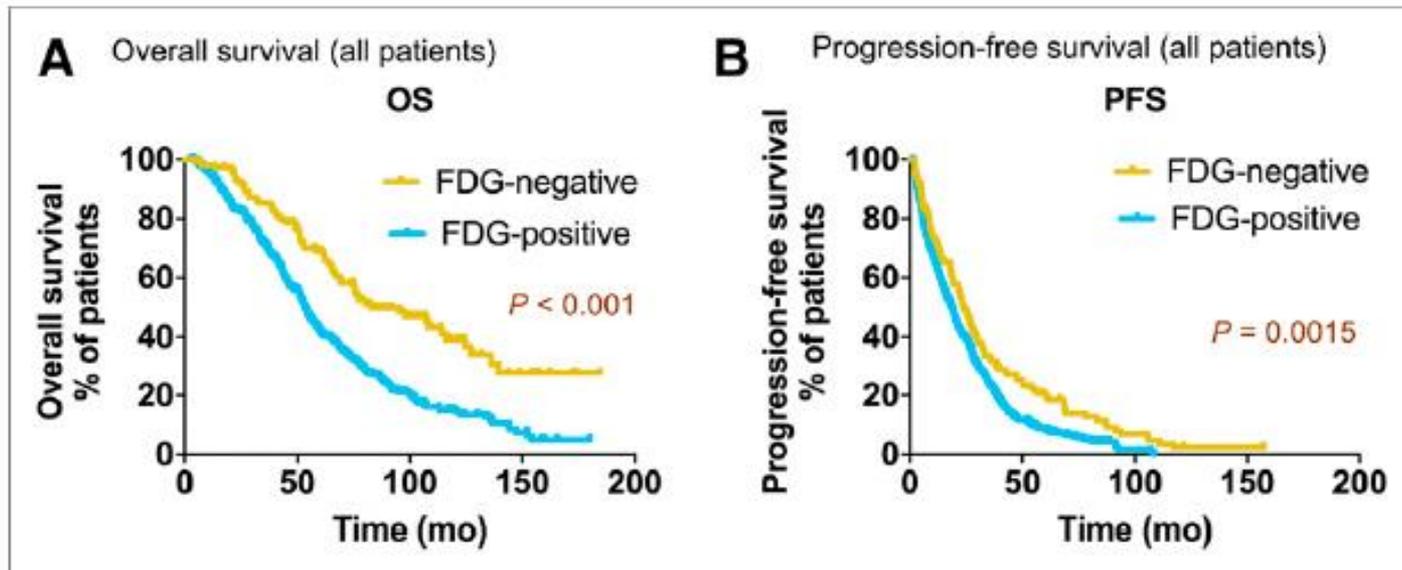
Bilan pré-thérapeutique

- ▶ **TEP DOTATOC** : surexpression des SSTR2
 - ▶ Expression suffisante quand SUVmax lésion > foie
- ▶ **TEP FDG** : non obligatoire
 - ▶ Impact pronostic



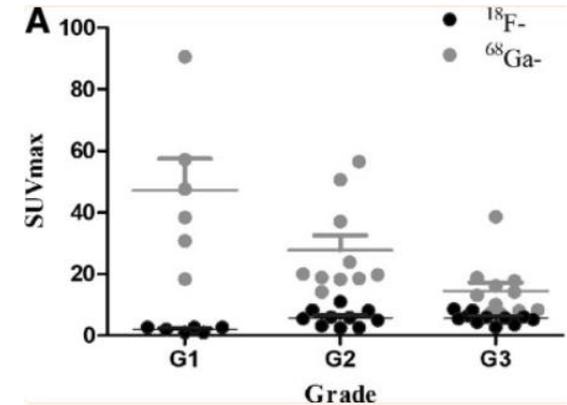
Bilan pré-thérapeutique

Etude rétrospective 495 patients avec TNE, traités par $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -DOTATATE/TOC

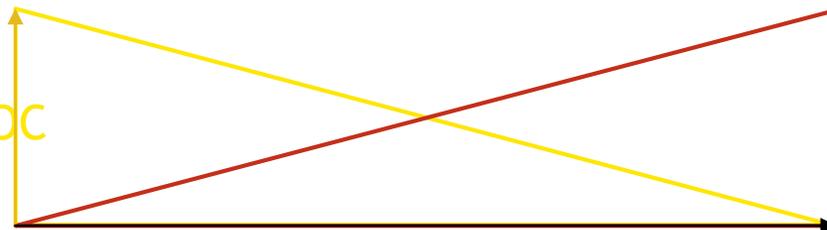


Corrélation FDG et Grade

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
DOTATOC +	95%	95%	65%
FDG +	40%	70%	93%



Fixation DOTATOC



Fixation FDG

Grade

- ▶ FDG recommandé
 - ▶ Carcinome neuro-endocrine, TNE grade 3
 - ▶ Évolution rapide quel que soit le grade
 - ▶ G1/2 avec lésions TDM+/DOTA-

- ▶ Pas de consensus sur RIV si mismatch FDG+/DOTA-

Bilan pré-thérapeutique

- ▶ TEP DOTATOC

- ▶ TEP FDG

- ▶ Bilan biologique
 - ▶ Fonction rénale ++
 - ▶ NFS

- ▶ +/- ETT
 - ▶ Si FDR insuffisance cardiaque ou cœur carcinoïde ou cardiopathie sous-jacente

Toxicité

Event	¹⁷⁷ Lu-Dotatate Group (N=111)		Control Group (N=110)		P Value†
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4	
	<i>number of patients (percent)</i>				
Any adverse event	105 (95)	46 (41)	92 (84)	36 (33)	0.01
Gastrointestinal disorders					
Nausea	65 (59)	4 (4)	13 (12)	2 (2)	<0.001
Vomiting	52 (47)	8 (7)	11 (10)	1 (1)	<0.001
Abdominal pain	29 (26)	3 (3)	29 (26)	6 (5)	1.00
Diarrhea	32 (29)	3 (3)	21 (19)	2 (2)	0.11
Distension	14 (13)	0	15 (14)	0	0.84
General disorders					
Fatigue or asthenia	44 (40)	2 (2)	28 (25)	2 (2)	0.03
Edema peripheral	16 (14)	0	8 (7)	0	0.13
Blood disorders					
Thrombocytopenia	28 (25)	2 (2)	1 (1)	0	<0.001
Anemia	16 (14)	0	6 (5)	0	0.04
Lymphopenia	20 (18)	10 (9)	2 (2)	0	<0.001
Leukopenia	11 (10)	1 (1)	1 (1)	0	0.005
Neutropenia	6 (5)	1 (1)	1 (1)	0	0.12

Toxicité Modifiant la Dose

- ▶ Thrombopénie (< 75 G/l)
- ▶ Toxicité hématologique grade ≥ 3
- ▶ Toxicité rénale
- ▶ Toute autre toxicité de grade 3 ou 4 selon les critères CTCAE potentiellement liée au Lutathera

- ▶ Suspension du traitement
 - ▶ Si toxicité non résolutive dans les 16 semaines : arrêt définitif
 - ▶ Si toxicité résolutive < 16 semaines : poursuite traitement à demi dose
 - ▶ Si demi-dose bien tolérée, poursuite à dose complète
 - ▶ Si la toxicité réapparaît : arrêt du traitement

Organisation CEM

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Oncologue référent :

Médecin Nucléaire référent :

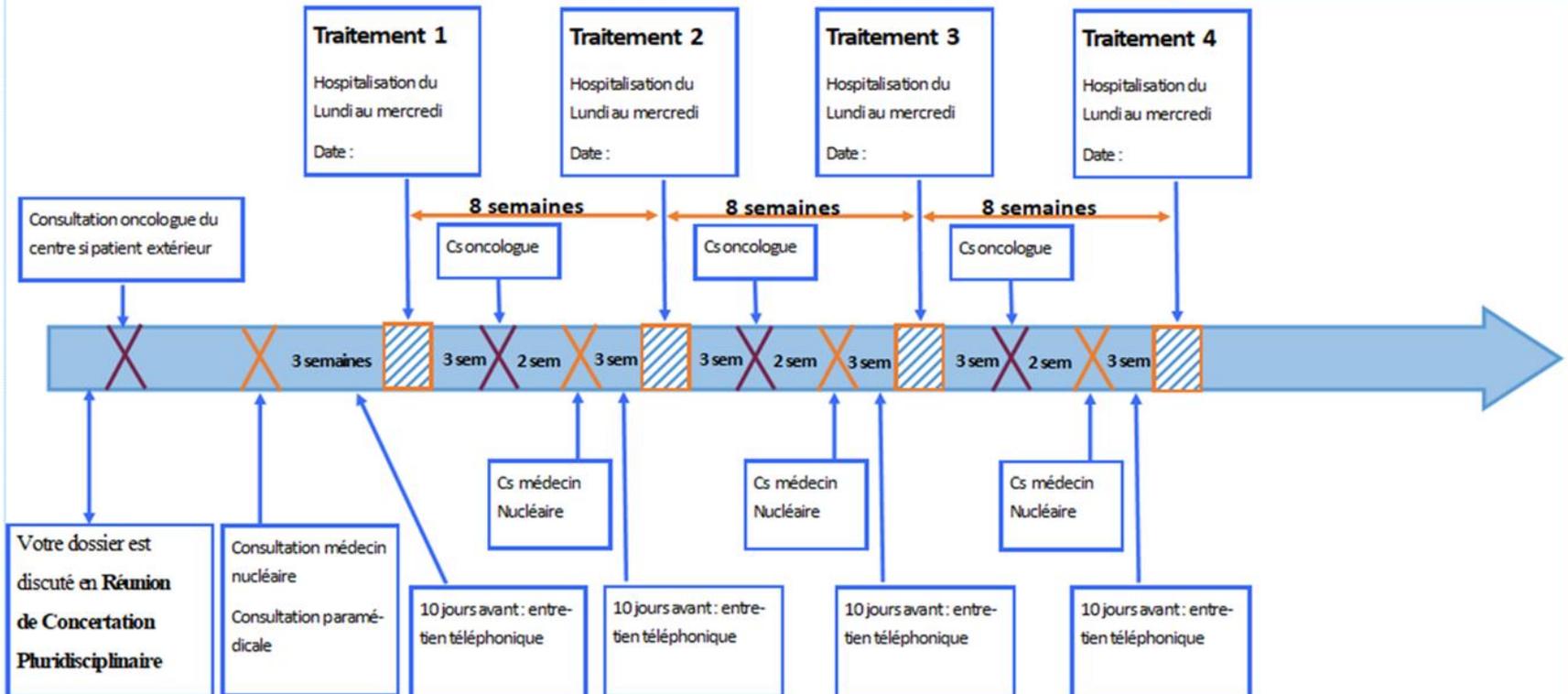
Tél secrétariat oncologie : 02 99 25

Tél secrétariat Med Nucl : 02 99 25 30 95

N° tél CEM : 02 99 25 30 00



Votre plan personnalisé de soins par Radiothérapie Interne Vectorisée (Lutathéra) Pour Tumeur Neuro-endocrine



Déroulement du traitement

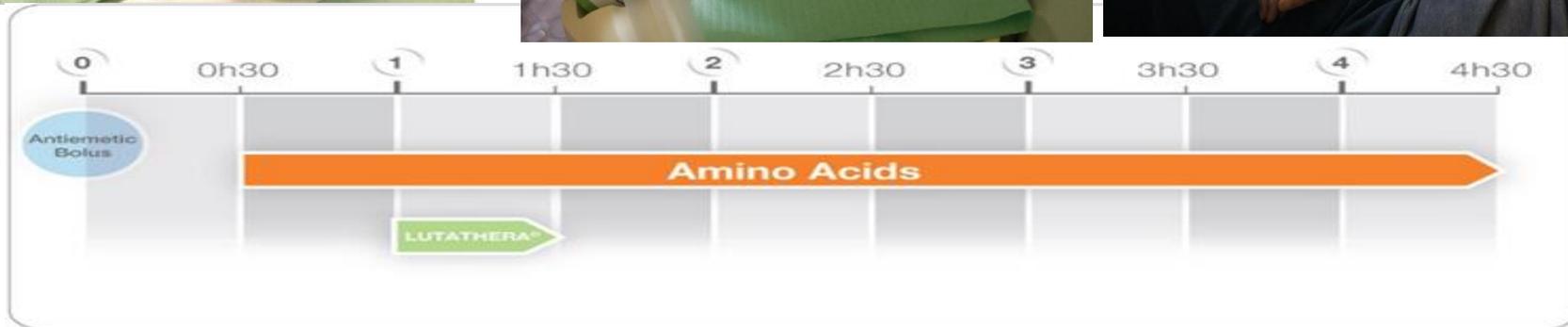
- ▶ Bilan biologique 1 semaine avant
- ▶ Hospitalisation : 2 nuits
 - ▶ Entrée le lundi soir
 - ▶ Mardi matin : Traitement
 - ▶ Mercredi matin : scintigraphie post-thérapeutique et sortie

Nécessité légale de garder le patient en secteur radio-protégé avec recueil des urines pendant 6h

Préparation du produit

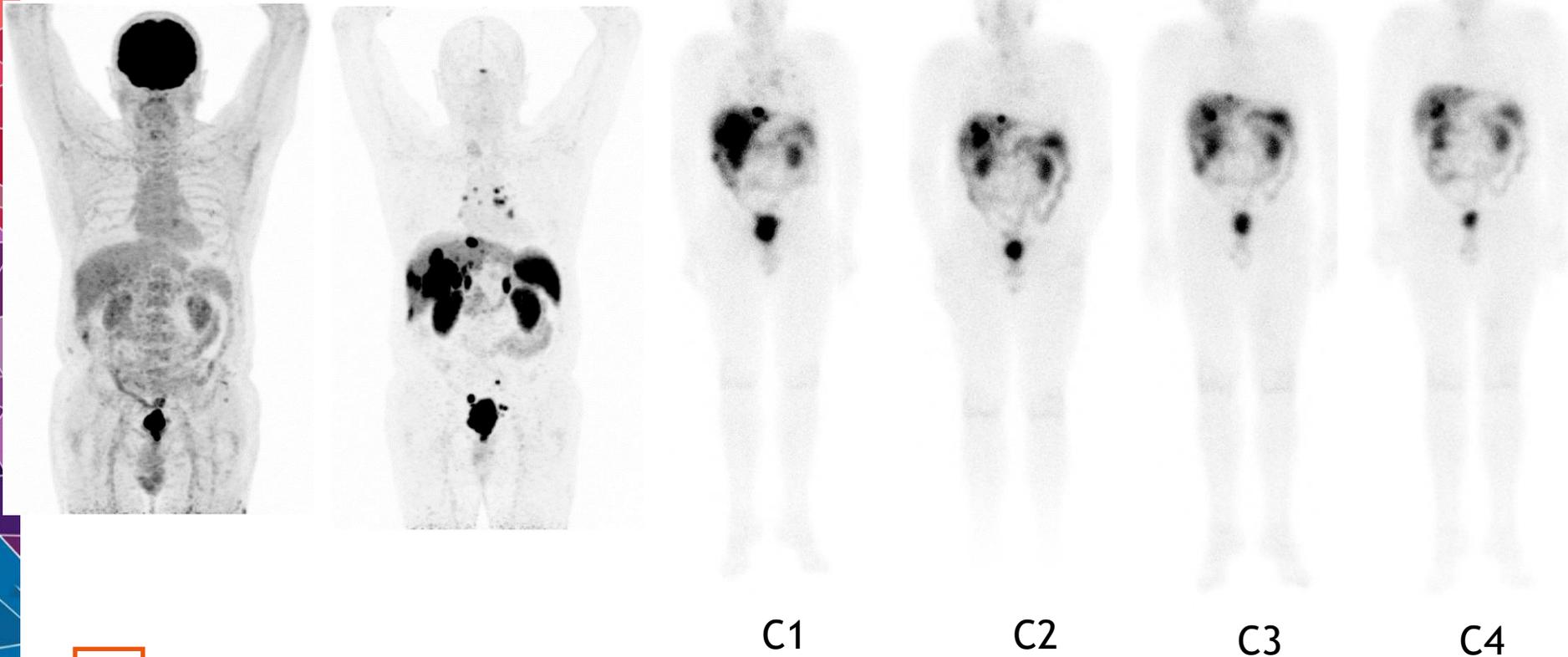


Traitement



Hospitalisation

- ▶ Avant sortie : balayage post-thérapeutique (*non obligatoire*)
- ▶ Mesure de débit de dose (*non obligatoire*)



- ▶ Pendant le traitement
 - ▶ Consultation oncologue intercure 2-3 semaines après
 - ▶ Suivi téléphonique (MN + MER)
 - ▶ Suivi biologique

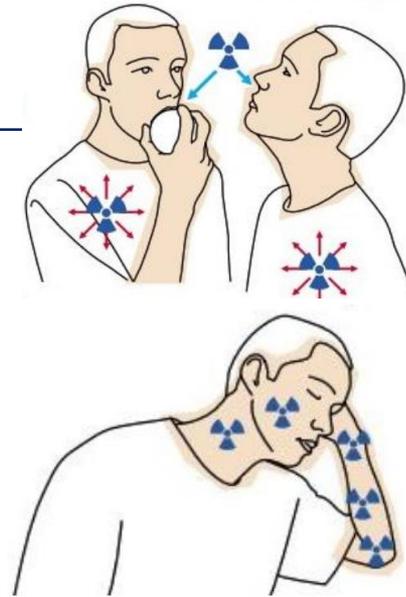
- ▶ Après le traitement :
 - ▶ Surveillance biologique : effets indésirables tardifs (6 mois)
 - ▶ Imagerie : au cas par cas

RIV : le patient devient une source radioactive

- ▶ Règlementation issu de l'ASN autorité de sureté nucléaire
- ▶ Directeur de établissement et médecin nucléaire co-responsables du respect de cette règlementation

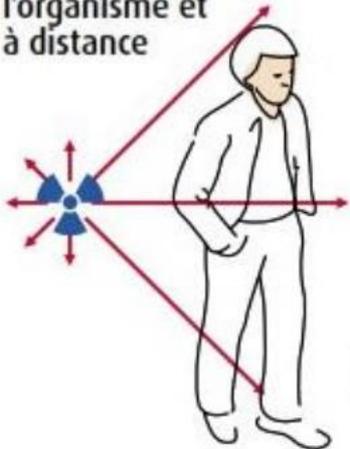
Rayons β :

- ▶ Parcours d'environ 0,7mm dans les tissus
- ▶ Dépôt de la dose à la tumeur
- ▶ Pas d'irradiation externe
- ▶ ⚠ dose significative si contamination interne/externe



Exposition externe

Source d'exposition
à l'extérieur de
l'organisme et
à distance



Rayons γ :

- ▶ Parcours de plusieurs mètres
- ▶ Scintigraphie post-thérapeutique
- ▶ Exposition externe : dose à l'entourage

Pour le patient :

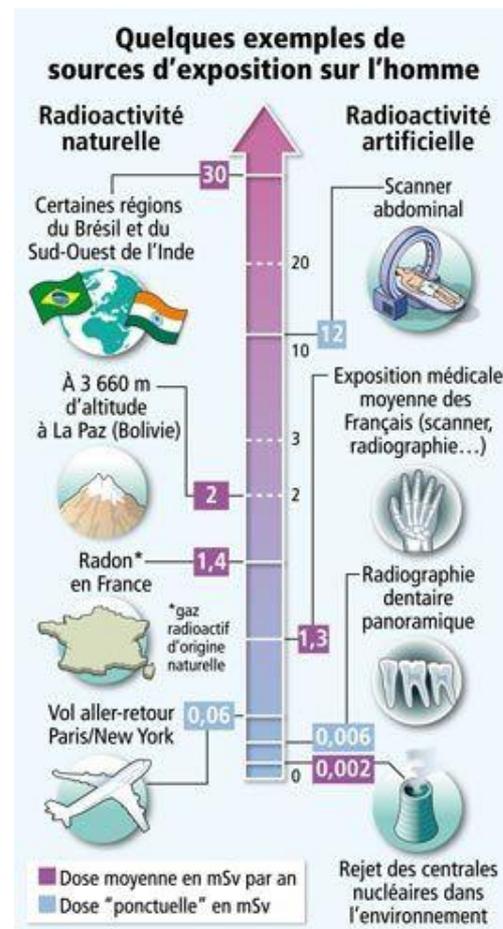
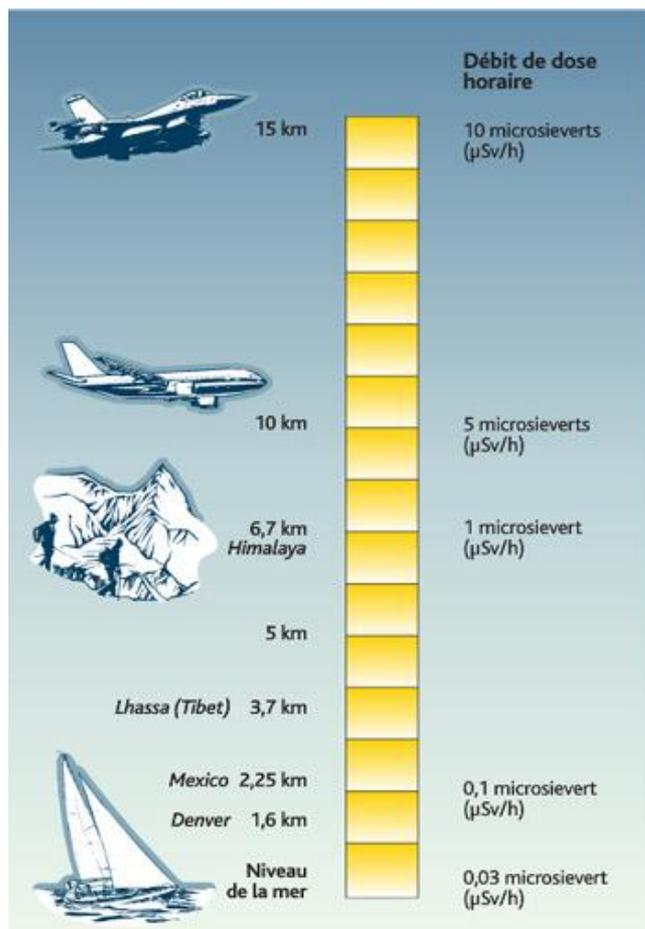
- ▶ Bien boire
- ▶ Uriner assis
- ▶ Douche quotidienne
- ▶ Protections urinaires utilisées dans les 10j : à stocker pendant 8 semaines avant d'évacuer à la déchèterie

Pour l'entourage :

- ▶ Eviter les contacts avec femme enceinte et enfants environ 1 semaine (famille, aide a domicile)
- ▶ Lit séparé : quelques jours

RADIOPROTECTION

- ▶ En sortie d'hospitalisation : entre 3 et 20 $\mu\text{Sv/h}$ à 1m
- ▶ Limite de dose annuelle public = 1mSv



- ▶ Mieux sélectionner les patients avec l'imagerie ?
- ▶ Stratification des traitements selon l'imagerie ?
- ▶ Place par rapport aux autres traitements ?
 - ▶ COMPETE : phase III : Lutathera vs everolimus dans les TNE gastro-entero-pancréatiques
 - ▶ NETTER-2 : Lutathera vs octréotide dans les TNE GEP G2 ou G3
- ▶ En combinaison thérapeutique ?
- ▶ Posologie adaptée ? À la dosimétrie ? A l'imagerie ? À l'indication oncologique ?

Merci pour votre attention