



Radiothérapie Interne Vectorisée

Quels patients ? Quelles modalités ? Quels résultats ?

Equipe Endocrinologie et Médecine Nucléaire
CHU Bordeaux

Dr Magalie Haissaguerre

Journée patients-soignants du GTE, Hopital Cochin, 5 octobre 2018

Définition

Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) ?



TRAITEMENT anti-cancéreux

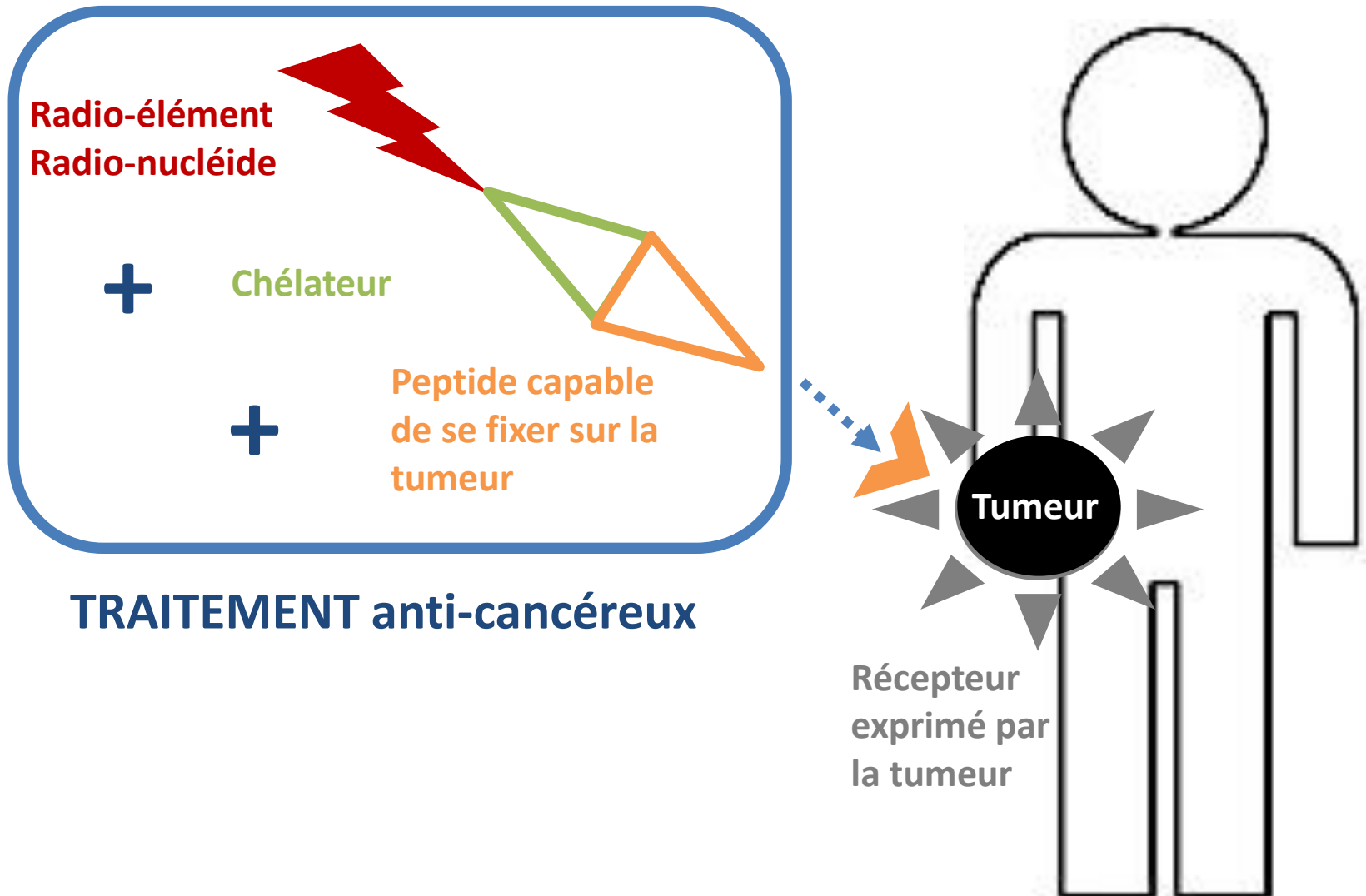
- **Tumeur Neuroendocrine**
- **Cancer Thyroïdien**
- **Lymphome**



Action ciblée sur les tumeurs
Toxicité limitée sur les tissus sains

Principes

Radiothérapie Interne Vectorisée



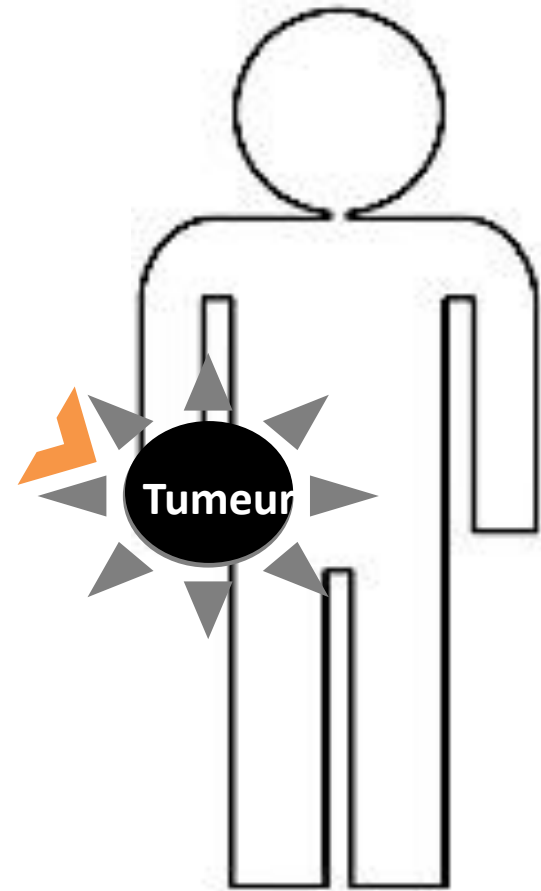
Exemple de Radiothérapie Interne Vectorisée

RIV au DOTA tyr 3 octréotate marqué au Lutétium 177



TRAITEMENT anti-cancéreux

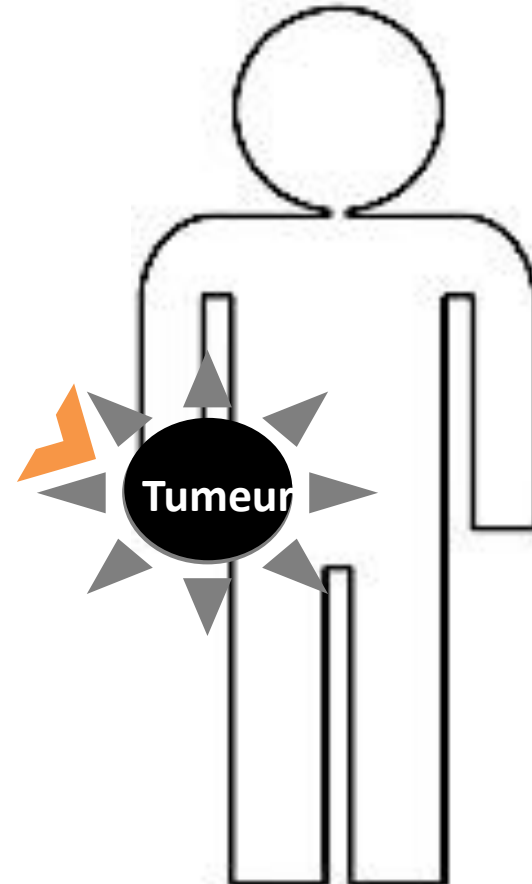
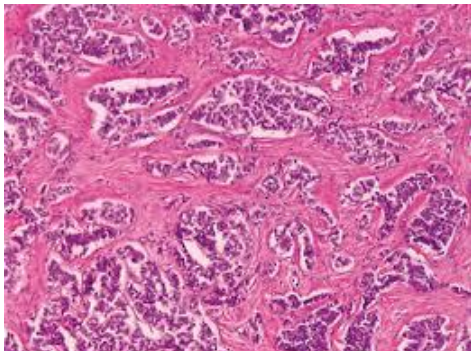
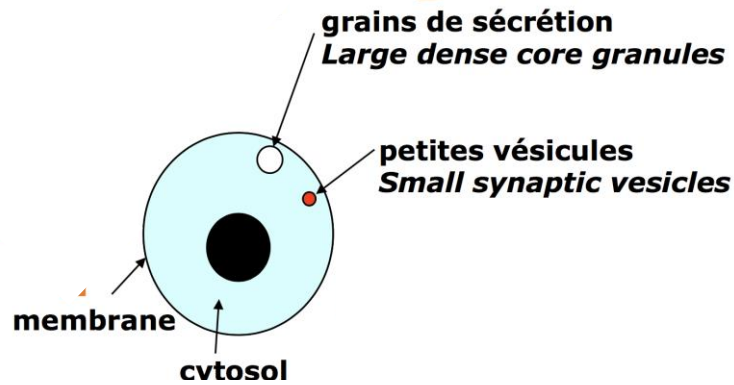
- **Tumeur Neuroendocrine**
- **Traitement par Lutathérapie**
- **Cancer Thyroïdien**
- **Lymphome**



Les tumeurs neuro-endocrines (TNE)

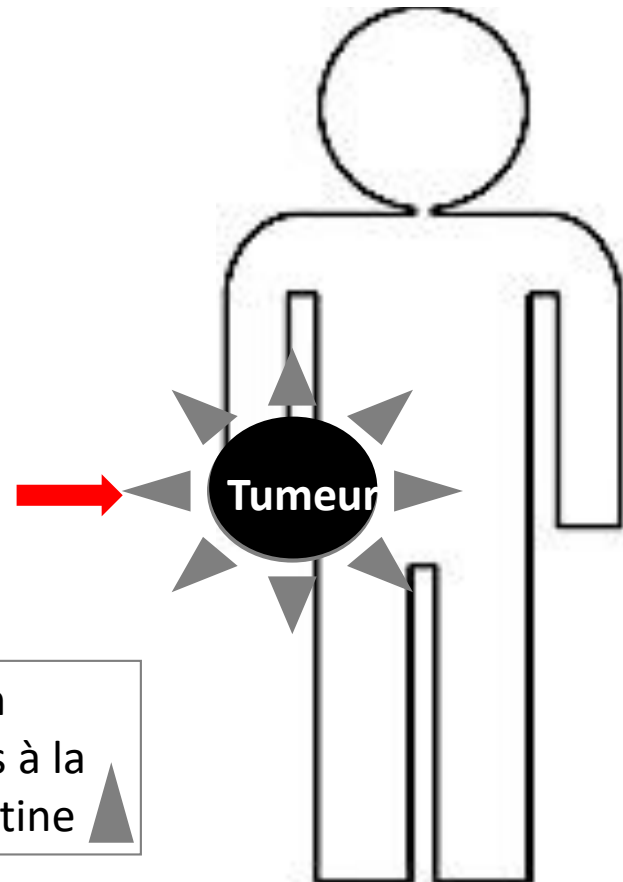
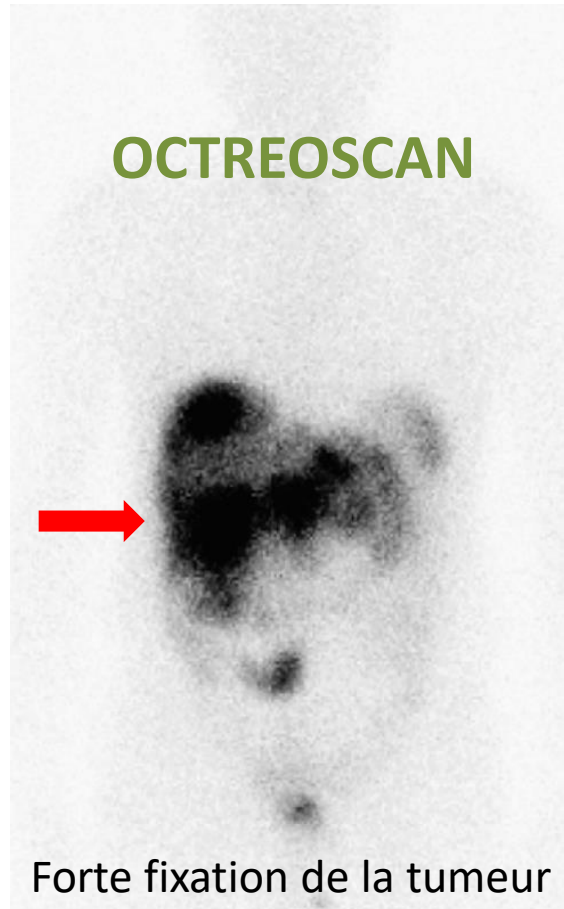
Définition

Tumeurs capables de produire des facteurs communs aux cellules nerveuses et endocrines et qui se développent à partir des cellules productrices d'hormones situées notamment dans le système digestif et les poumons



Les tumeurs neuro-endocrines (TNE)

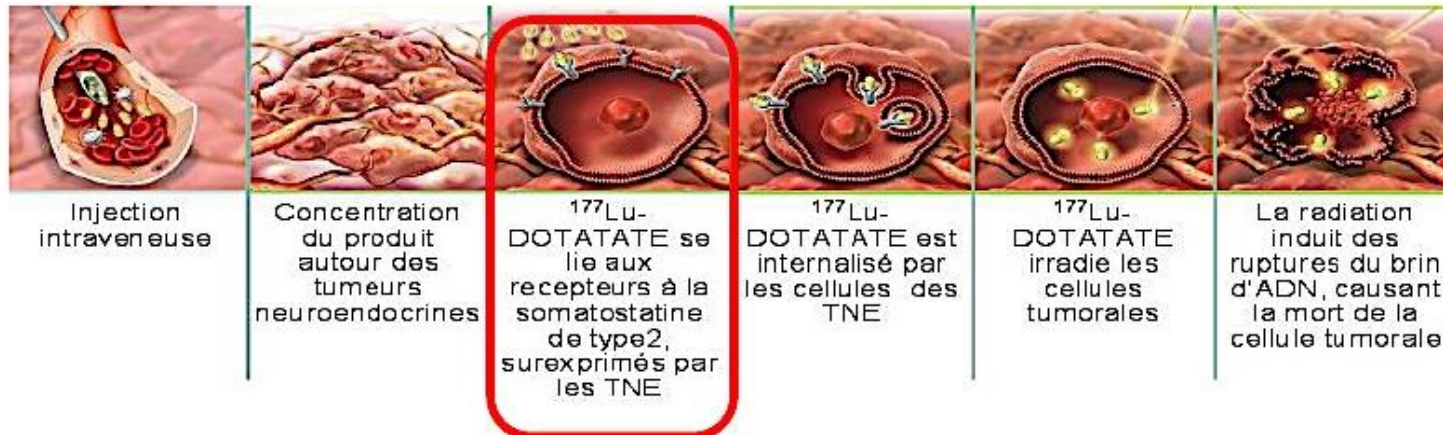
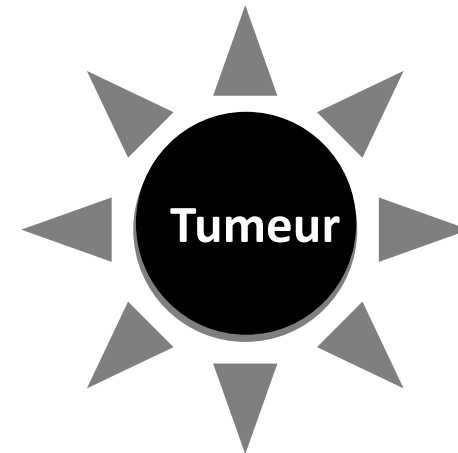
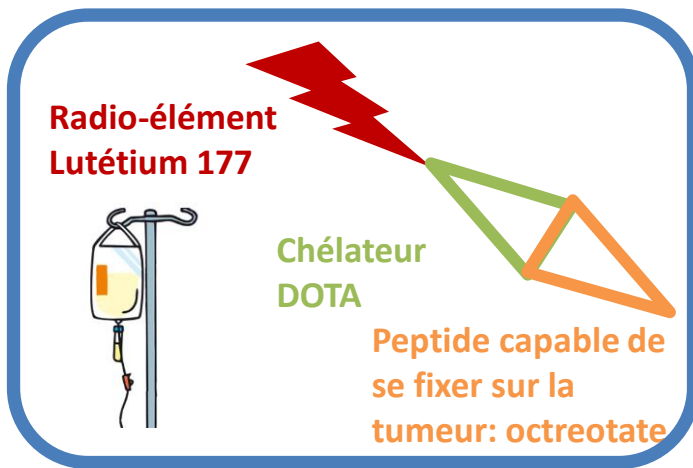
Imagerie nucléaire: Octréoscan; TEP gallium; TEP scan FDG ...
→ intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique



Permet traitement par Lutathérapie

Lutathérapie: RIV par LUTATHERA

80% des TNE expriment les récepteurs de la somatostatine ▲



☞ grande précision dans la distribution du rayonnement à la tumeur

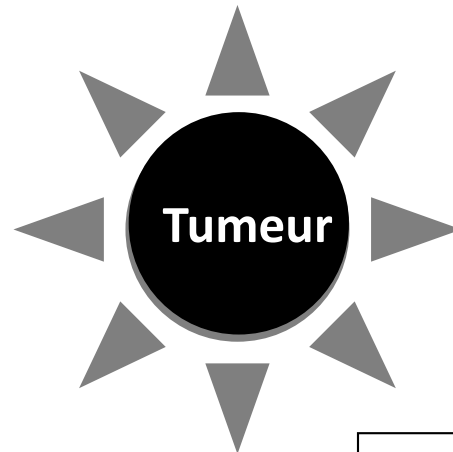
Les tumeurs neuro-endocrines (TNE)

Différentes classifications → Différentes TNE → Différents patients

Non Sécrétante vs Sécrétante (flush; diarrhées; douleurs; hypo/hyperglycémie)

Localisation :

- Pancréas
- Intestin Grêle
- Poumon



Non Génétique = Sporadique
vs
Génétique (VHL; NEM1; ...)

Fixation scintigraphie octreotide/FDG

Bien différenciées vs Peu différenciées

Lentement évolutives vs Rapidement évolutives

Age; Comorbidités

→ Pronostic et Traitement

Traitement des Tumeurs Neuroendocrines

CHIRURGIE

Analogues de
la
somatostatine

Radiothérapie
métabolique ou RIV
→ LUTATHERAPIE

CHIMIOOTHERAPIE

Chimio-
embolisation

Thérapie ciblée

Lutathérapie: pour qui ?

Lutathérapie: recommandations françaises

TNE duodénopancréatiques

1^{ère} ligne

- Analogues de la somatostatine*
- Chimiothérapie de référence notamment dans le but d'une réduction tumorale permettant une chirurgie secondaire (cf 11.4.3.2.1)
- Sinon thérapie ciblée

2^{ème} ligne

- Chimiothérapie de référence
- Thérapie ciblée
- Chimioembolisation

Options

- Autres chimiothérapies
- Analogues de la somatostatine*
- Embolisation
- Radiothérapie interne vectorisée
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

2^{ème} ou 3^{ème} ligne ?



TNE de l'intestin grêle

Référence

- Analogues de la somatostatine*
- Chimioembolisation/embolisation
- Everolimus
- Radiothérapie interne vectorisée

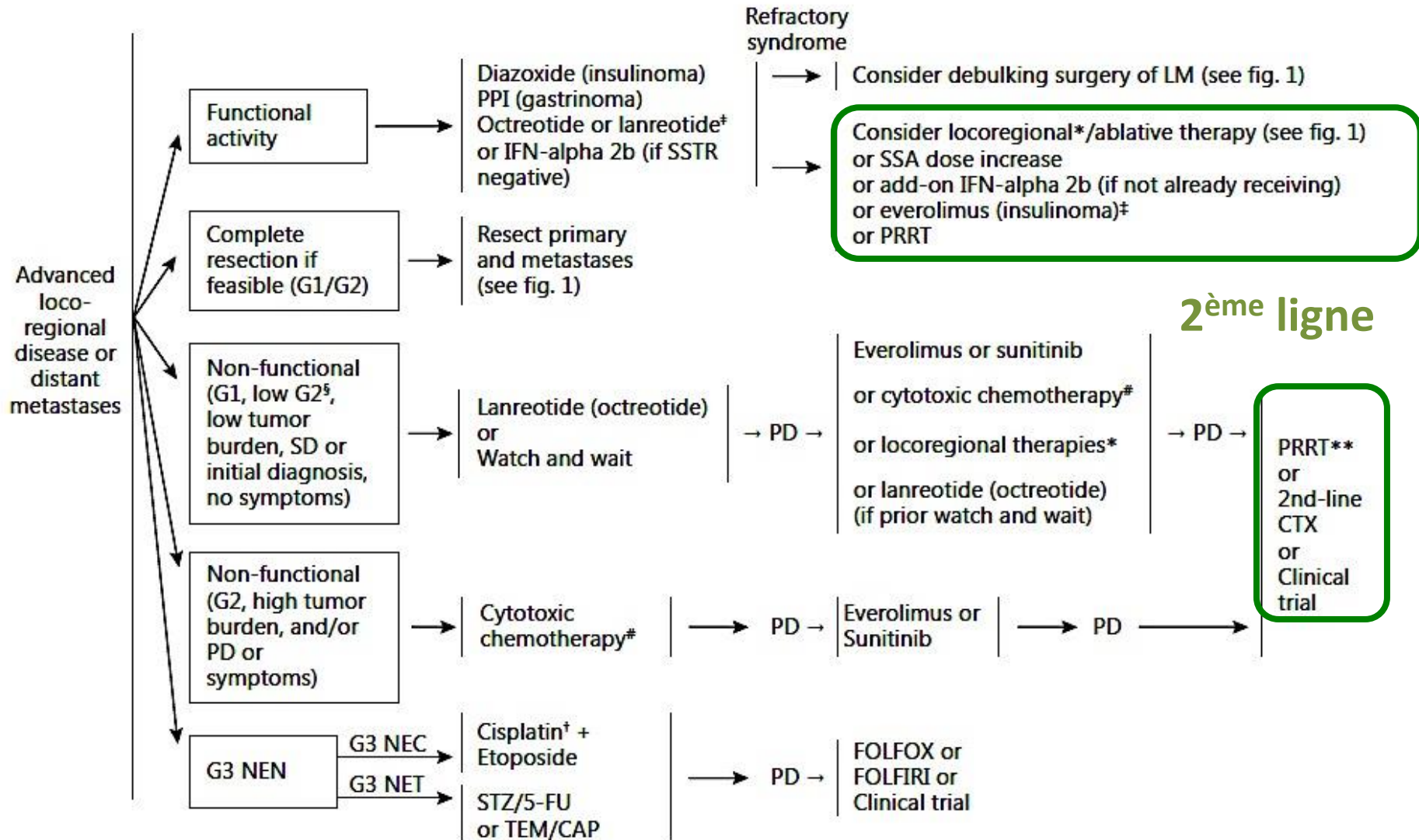
1^{ère} ligne ?



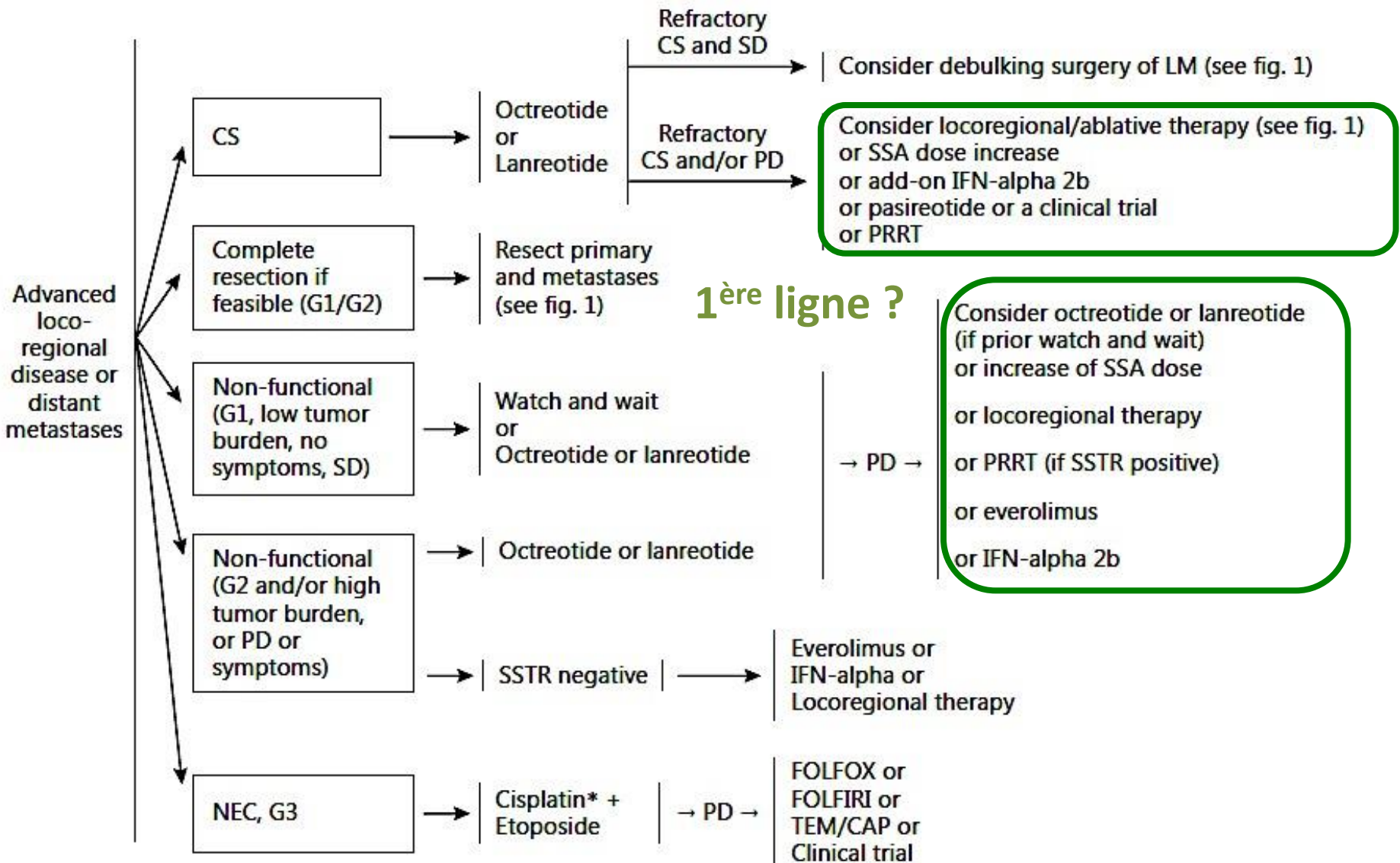
Options

- Interféron (pégylé ?)
- Chimiothérapie (cf 11.4.3.2.2)
- Transplantation hépatique après exérèse du primitif

Lutathérapie: place dans les TNE pancréatiques



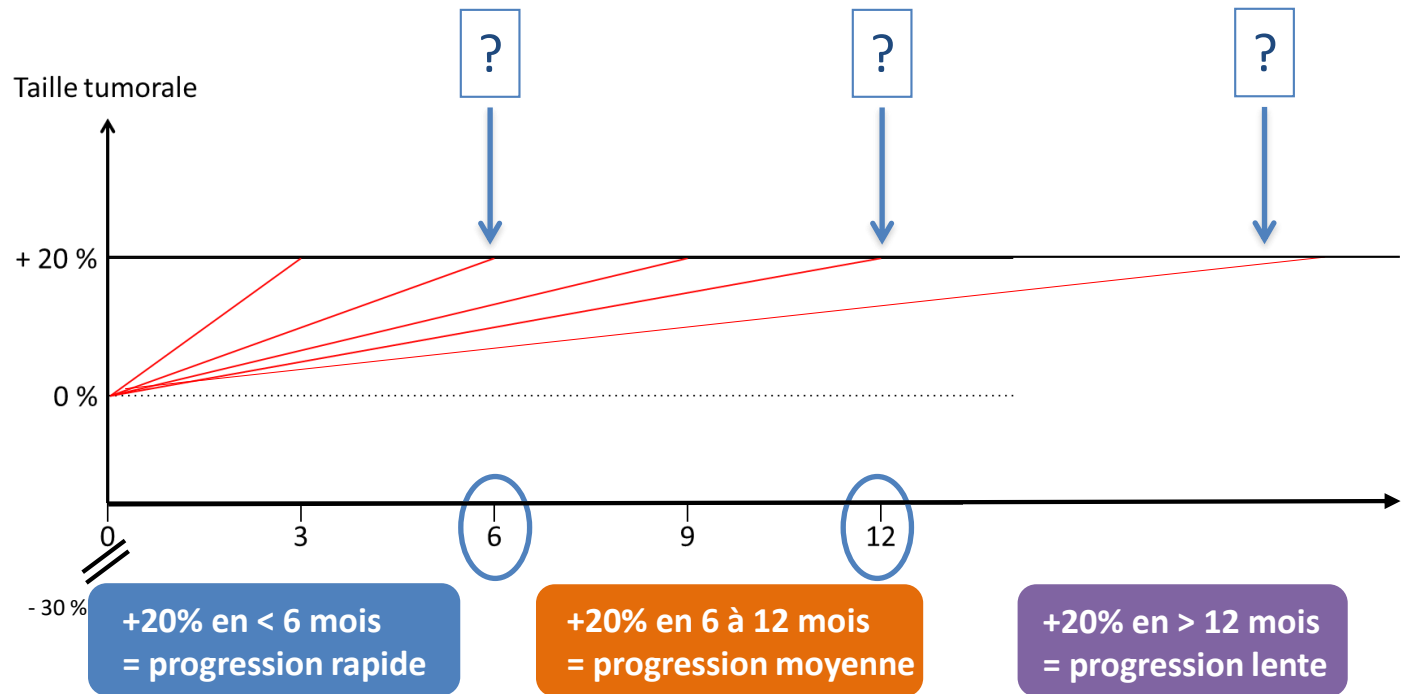
Lutathérapie: place dans les TNE du grêle



Lutathérapie: à quel moment ?

Tenir compte de la pente tumorale et du primitif

Qu'est-ce qu'une tumeur lentement évolutive ? = tumeur stable selon RECIST en 12-24 mois ...



Lors de la surveillance des TNE : ne pas oublier de comparer à l'examen BASELINE et non pas au dernier scanner:

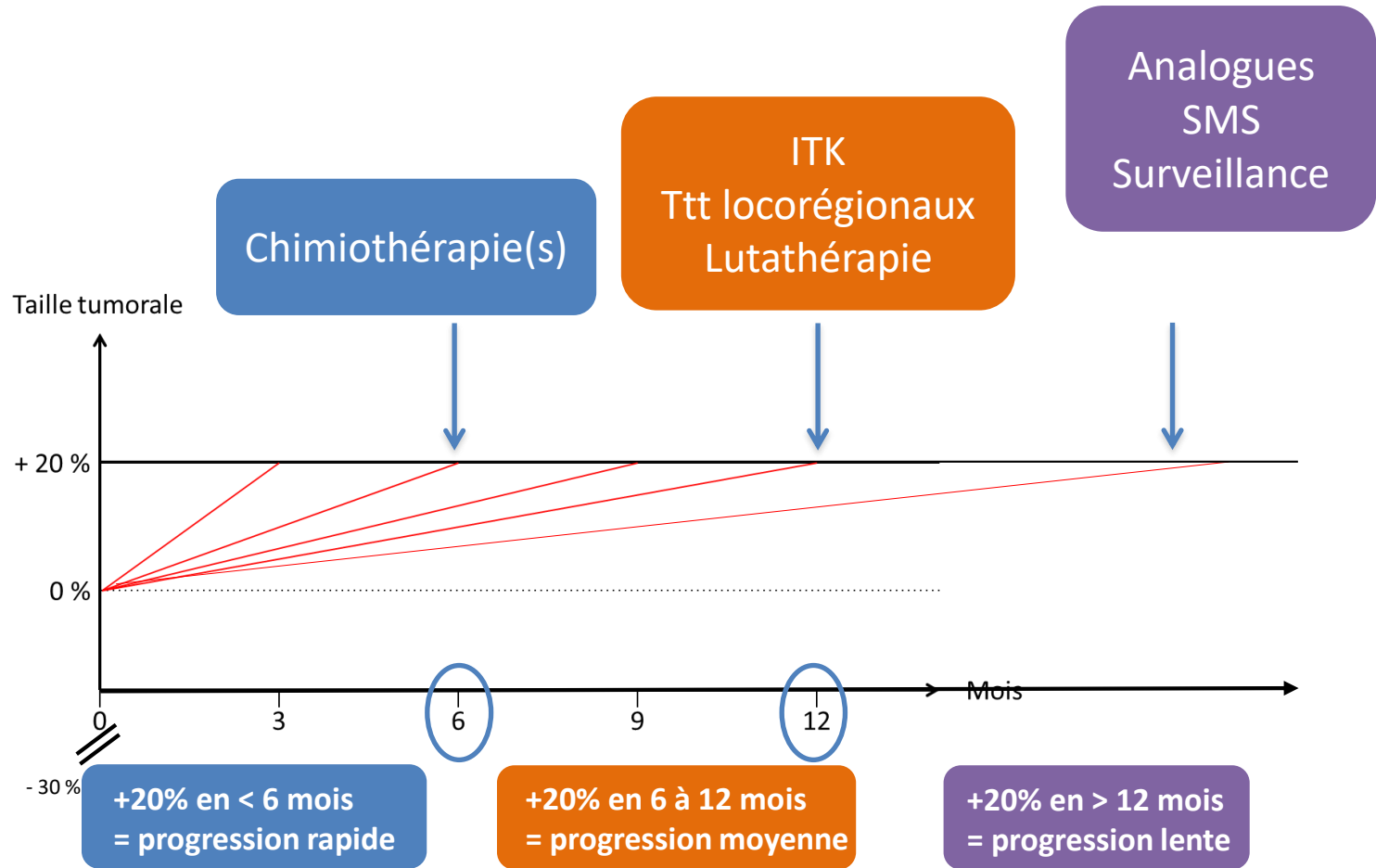
Risque de sous-estimer l'évolution lente de la maladie

Lutathérapie: à quel moment ?

Peu diff

Bien diff
Grêle

Bien diff
Pancréas



Enjeux pour les patients

trouver la meilleure séquence thérapeutique pour chaque patient



Lutathérapie: indications théoriques

LE PATIENT

- Bon état général (OMS < 2)
- Capital veineux
- **Cl créatinine > 50 ml/mn**
- **= Pas d'insuffisance rénale**
- Bilirubine < 3xN
- NFS normale
- Bonne fonction cardiaque
- **=FEVG > 50%**
- **Capable de supporter 2L liquide hyperosmotique en 6h**

LA TUMEUR

- **TNE bien différenciée**
- Ki67 < 20%
- Grade 1 et Grade 2
- Sécrétante ou non sécrétante
- **Fixant à l'octréoscan**
(grade Rotterdam ≥ 2)
- Progressive RECIST < 12 mois=
Augmentation de taille franche au scanner ou IRM

LES TRAITEMENTS ANTERIEURS et LOCALISATION

- **TNE de l'intestin grêle:** possible en 1^{ère} ligne de traitement
- **TNE duodéno-pancréatiques:** possible en 3^{ème} ligne de traitement
- Autres TNE bronchiques ou phéochromocytomes : peu d'études

LE PATIENT

- Validation indication en RCP RENATEN
 - Vérification critères d'éligibilité / alternatives thérapeutiques
- Consultation commune médecin nucléaire/endocrinologue :
 - Vérification de l'absence de contre-indications
 - OMS < 2
 - Cl créat > 45-50 ml/mn
 - Bili < 3xN
 - NFS normale
 - FEVG > 50%
 - Vérification de l'état veineux
 - Explications objectif thérapeutique et déroulement du traitement
 - Présentation de la chambre de RIV
 - Mesures de radioprotection au retour à domicile
- +/- programmation TDM et IRM baseline avant traitement

ORGANISATION

- Programmation des hospitalisations
- Prescriptions du MRP et des acides aminés

Lutathérapie: en pratique

1. **Patient avec une TNE bien différenciée**
 - * **KI67 < 20%**
 - * **fixant l'octréoscan (>= Grade 2 Rotterdam)**
 - * **tumeur évolutive**
2. Validation de l'indication selon primitif en **RCP RENATEN**
3. Vérifier **absence CI**: fonction rénale/cardiaque/NFS/Bilirubine
4. **Procédure demande Lutathérapie**

Lutathérapie: modalités en 2018 ?

Lutathérapie: modalités de prescription



RÉseau National de prise en charge des
Tumeurs neuro-ENdocrines Malignes
Rares Sporadiques et Héritaires

Antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lutetium -Octreotate randomized vs Sunitinib in unresectable progressive well-differentiated neuroendocrine pancreatic carcinoma: first randomized phase II.

Protocole OCLURANDOM: sunitinib vs lutathérapie

2013 - 2017

2016 -

2018 -

ATU cohorte (depuis 2015): pour TNE bien différenciée **du grêle** au stade métastatique ou inopérable, surexprimant les récepteurs de la somatostatine, avec un Ki67 ≤ à 20 % et progressives < 12 mois

ATU nominative (depuis 2013): autres TNE progressives (pancréatiques ou autres: rectales; insulinomes; carcinomes NE)

AMM ...

depuis le 21 septembre 2017

Indications lutathérapie

- **TNE du grêle**: possible en 1^{ère} ligne de traitement (AMM)
- **TNE duodéno-pancréatiques**: échec au moins 1 ligne de chimiothérapie; 1 ligne d'ITK et 1 ligne d'AS

VALIDATION EN RCP RENATEN

Lutathérapie: modalités de prescription en septembre 2018

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 juillet 2018

Date d'examen par la Commission : 7 février 2018
L'avis de la commission de la Transparence adopté le 21 février 2018
a fait l'objet d'une audition le 20 juin 2018.

Place dans la
stratégie
thérapeutique

TNE intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes :

Compte tenu des données de l'étude NETTER-1, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA est un traitement de 2ème intention, après progression de la maladie avec octréotide (cf. critères d'inclusion de l'étude NETTER-1 et recommandations du TNCD) dans les TNE intestinales métastatiques, progressives, bien différenciées (G1, G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine. Par ailleurs, la Commission recommande que pour les patients présentant des tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (> 50 %), l'utilisation de LUTATHERA, sans avoir reçu de l'octréotide au préalable, pourra être discutée avec des RIV de référence. BENATEM

177

TNE non intestinales, inopérables ou métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes :

Compte tenu de l'absence de donnée versus les comparateurs cliniquement pertinents alors que cette comparaison était possible, la radiothérapie interne vectorisée avec LUTATHERA n'a pas de place en l'état actuel des données dans la stratégie thérapeutique.

octréotide 30 mg LP, ment à son AMM, association.

ours de la RIV avec profil de l'évérolimus

2/29

LUTATHERA 370 MBq/m
B/1 Flacon en verre de 20,5 à 25 ml

Laboratoire ADVANCED ACCEL

Code ATC	V10XX04 (Pr
Motif de l'examen	Inscription
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« LUTATHERA est indiqué pour le traitement des tumeurs neuroendocrines gastroentéropancréatiques (TNE-GEP) inopérables métastatiques, progressives, bien différenciées (G1 et G2) et exprimant des récepteurs de somatostatine chez les adultes. »

semble plus défavorable. Par ailleurs, lorsque les tumeurs sont définies comme ayant une expression homogène des récepteurs à la somatostatine, LUTATHERA pourrait être préféré par rapport à l'évérolimus. Faute de données comparatives, la place de la radiothérapie interne vectorisée (RIV) par rapport à l'évérolimus n'est pas connue.

Avis favorable à la prise en charge dans un périmètre restreint

Lutathérapie: combien ça coute ?

Protocole OCCLURANDOM

Phase II
TNE bien différenciées **pancréatiques**
Progressives, non résécables
Fixant Octréoscan ≥ 2
Après échec 1^{ère} ligne de ttt (AS/CT/ITK)

COUT: AA x 4: 548 euros
+2 jours hospitalisation x 4: 10 112 euros
=10 660 euros total 4 cures/patient
(durée 8 mois)

ATU de cohorte

TNE bien différenciées **du grêle (carcinoïde)**
Progressives, non résécables
Fixant Octréoscan ≥ 2

COUT: idem
+ 71 110 euros/patient
= 81 770 euros 4 cures

PRIX en AMM:

En attente
(décembre 2018)

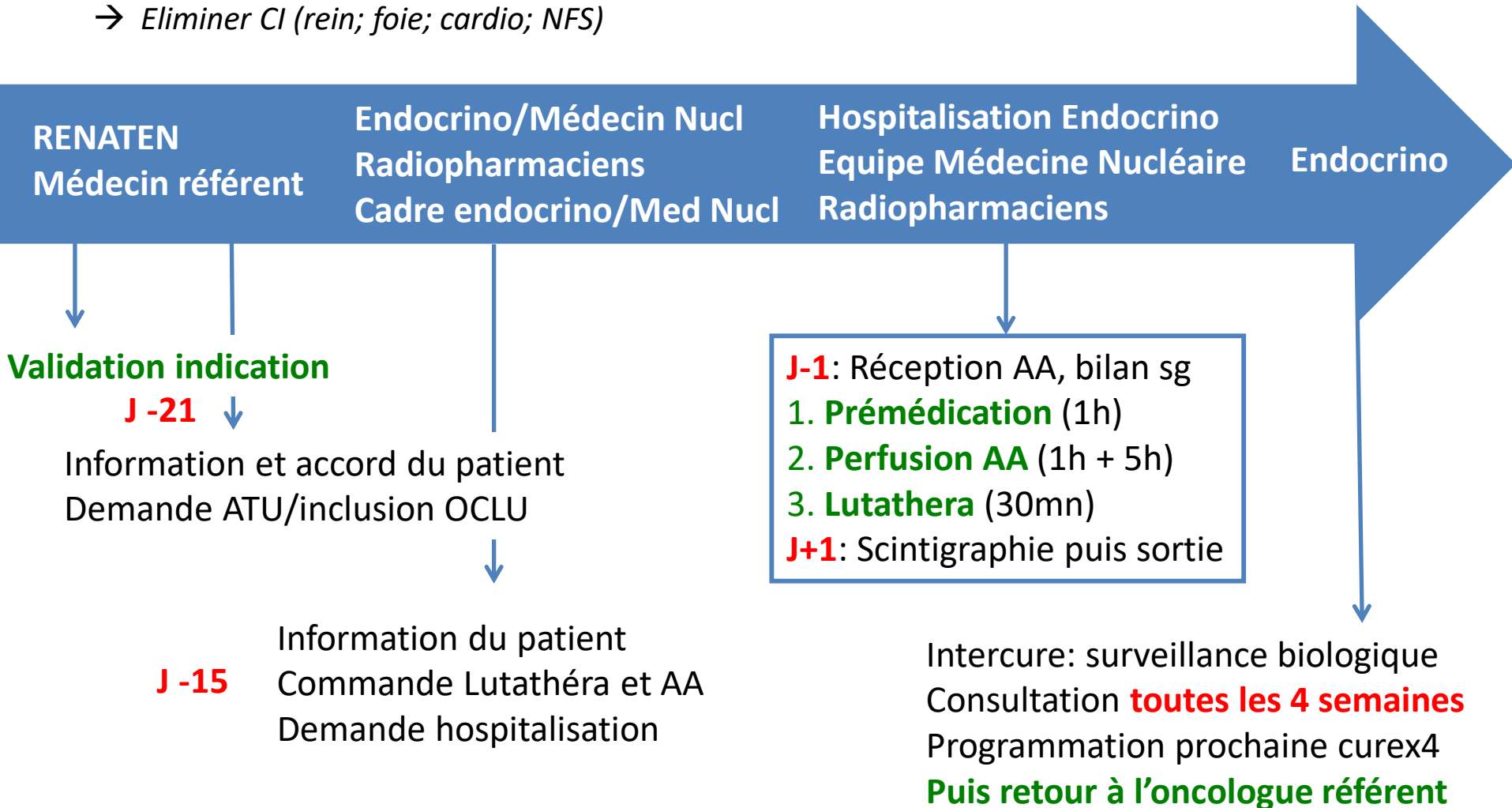
ATU nominative

TNE bien différenciées **pancréatiques/rectales**
Progressives, non résécables
Fixant Octréoscan ≥ 2
Attention cardiopathie carcinoïde !

Lutathérapie: parcours multidisciplinaire

Bilan baseline: TDM TAP; IRM hépatique; Octréoscan et TEPscan

- Tumeur progressive RECIST en 6 mois et fixant l'Octréoscan grade ≥ 2
- Eliminer CI (rein; foie; cardio; NFS)



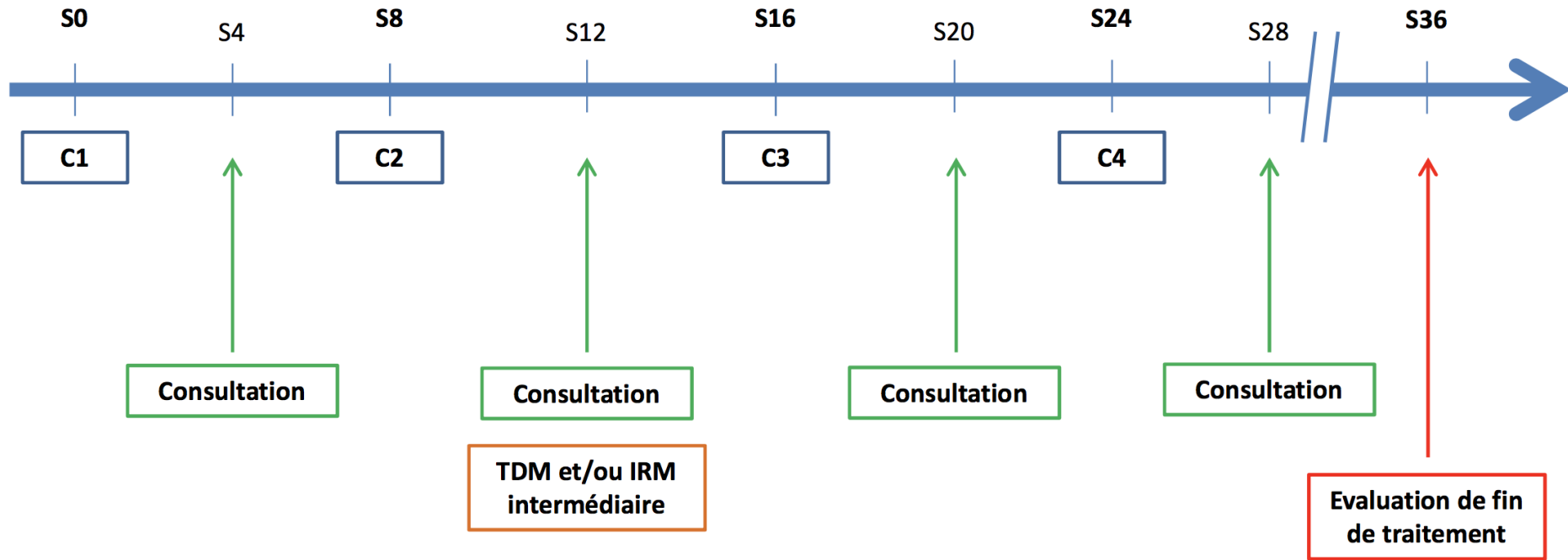
Lutathérapie: 4 cures espacées de 8 semaines

4 cures de 7400 MBq (200 mCi) espacées de 8 semaines

Consultation de suivi 4 semaines après chaque cure

Evaluation morphologique intermédiaire 4 semaines après C2

Consultation de fin de traitement 3 mois après C4



Penser à décaler les analogues SMS (Sandostatine ou Somatuline) min 15j avant la cure +++

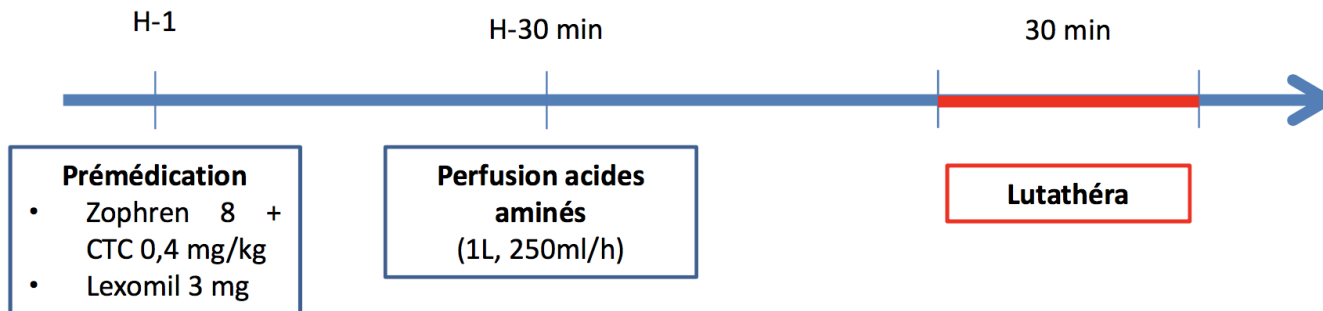
Lutathérapie: exemple

Hospitalisation de 48h en chambre plombée

- **Mardi : entrée du patient**
 - Examen clinique
 - Bilan d'entrée :
 - NFS TP TCA
 - Ionogramme, albuminémie
 - Bilan hépatique
 - Clairance créatinine
 - Vérification de l'état veineux

**Evolution à venir:
Ambulatoire ?**

- **Mercredi : traitement**



- **Jeudi :**
 - Scintigraphie post-thérapeutique
 - Sortie

Les 3 phases du traitement

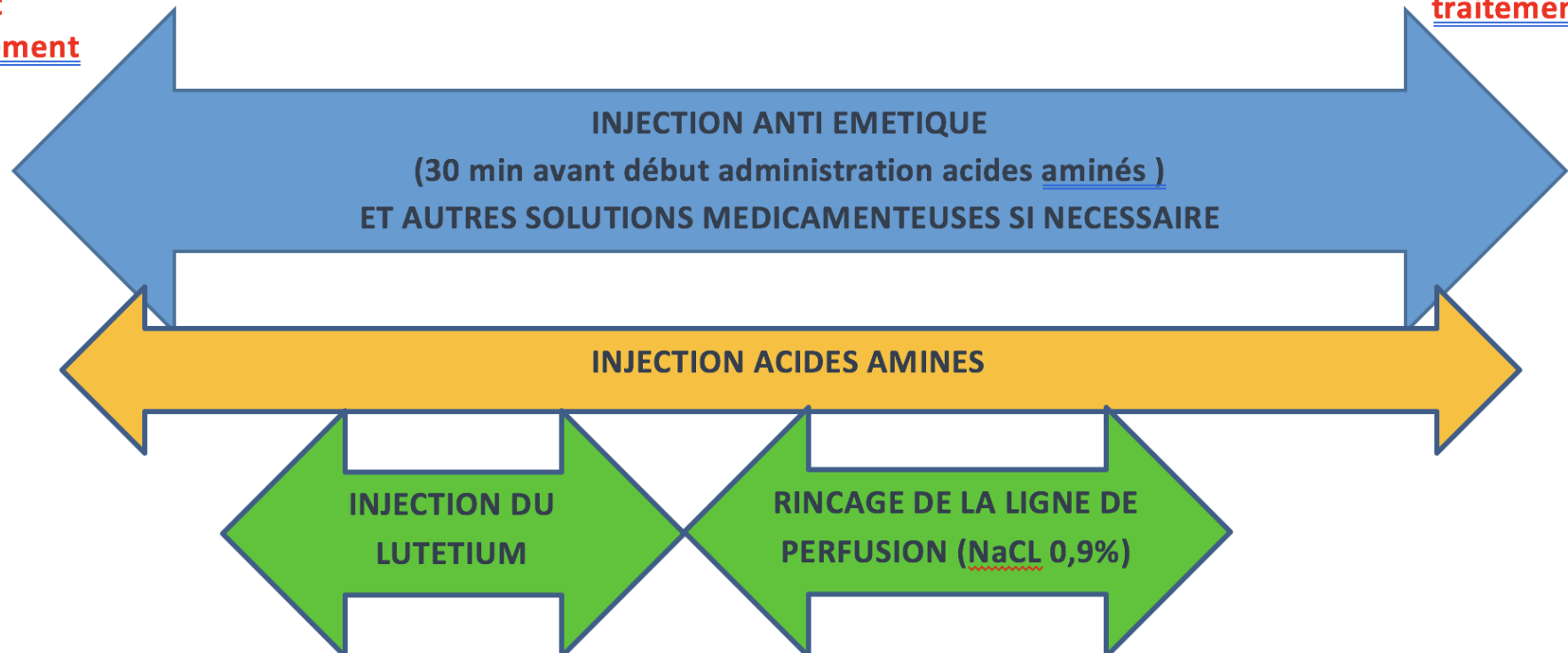
SYNTHESE DES PHASES D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT

Fin

traitement

Début

traitement



INJECTION ANTI EMETIQUE

(30 min avant début administration acides aminés)
ET AUTRES SOLUTIONS MEDICAMENTEUSES SI NECESSAIRE

INJECTION ACIDES AMINES

INJECTION DU
LUTETIUM

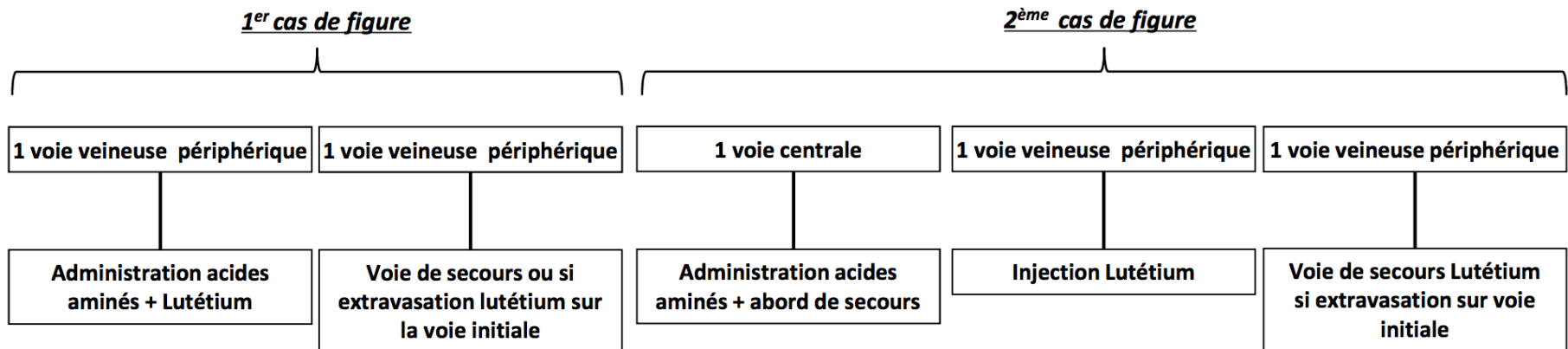
RINCAGE DE LA LIGNE DE
PERFUSION (NaCl 0,9%)

Lutathérapie: les abords veineux

Mise en place d'une voie d'abord sur chaque bras :

- 1 voie veineuse dédiée à l'administration des acides aminés et Lutétium : bras droit
- 1 voie veineuse de secours : bras gauche

- Capital veineux du patient satisfaisant
 - Respect du schéma standard
 - Pose des voies veineuses par infirmier(e) du service d'hospitalisation
- Capital veineux non satisfaisant
 - Sollicitation d'infirmier(e) anesthésiste pour l'installation des voies d'administration
 - Voie centrale installée pour les acides aminés



Lutathérapie: les acides aminés

• URC : Primène 10%

- Utilisation hors AMM, mélange d'acides aminés hyperosmolaire
- 8 flacons de Primène 10% 250 mL reconditionnés en 1 poche de 2L
- Réalisation sur un autre site hospitalier → acheminement la veille du traitement vers le service d'hospitalisation
- Poche à maintenir à 4° C
- Poche à sortir du réfrigérateur à minuit pour retour à température ambiante
- Commandes à J-15 lors de la commande de Lutathera®

• Solution d'acides aminés industrielle

- Préparation hospitalière, solution d'acides aminés Lysine HCl 2.5% et Arginine HCl 2.5%, 1L
- Nécessite convention CHU – Adacap – Bioluz + avis ARS
- Conservation température ambiante (< 25° C)
- Commande minimum 10 poches : stockage

 Entité d'application : Pôle Produits de Santé - GH5 Emetteur : Pôle Produits de Santé – P1G Préparations stériles radiopharmacie	EN_PHA_17_2926 Ind : 0.10
	DOCUMENT D'ENREGISTREMENT Page : 1/1
FICHE DE DELIVRANCE ET ADMINISTRATION DES POCHE DE SOLUTIONS D'ACIDES AMINES BIOLUZ	

SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE/RADIOPHARMACIE

Patient Nom : Date de délivrance :

Prénom :

Numéro d'identification :

Lutatherapie dans le cadre de : AIU de cohorte AIU nominative

Essais cliniques POST-ATU de cohorte POST-ATU nominative

Date prévue d'administration :

Nombre de poche(s) delivree(s) :

Numéro de lot : Date de péremption :

Je soussigné,, confirme le respect des normes d'étiquetage, de l'intégrité de la mise sous vide des poches, ainsi que du respect des conditions de conservation des poches délivrées.

Opérateur (signature) :

SERVICE ENDOCRINOLOGIE A3/SECTEUR PROTEGE

Etiquette Patient

Avant administration au patient :

	CONFORME	NON CONFORME
Contrôle visuel à l'ouverture de la surpoche		
➤ Intégrité physique de la poche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
➤ Limpidité de la solution		

⚠ Débuter l'administration 30 minutes avant le Lutathera – débit 250 mL/h – administration de la poche sur une durée totale de 4 heures.

Si détection de liquide ou si étiquette mouillée à l'ouverture de la surpoche

- ➔ PAS D'ADMINISTRATION DE LA POCHE
- ➔ CONTACTER LE SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE/RADIOPHARMACIE
 - Radiopharmaciens : 23375, 23213
 - Cadre de santé : 56349
- ➔ RETOUR POCHE ET SURPOCHE AU SERVICE DE MEDECINE NUCLEAIRE/RADIOPHARMACIE

Opérateur (date et signature) :



Lutathérapie: la surveillance infirmière



Surveillance tension artérielle
et fréquence cardiaque



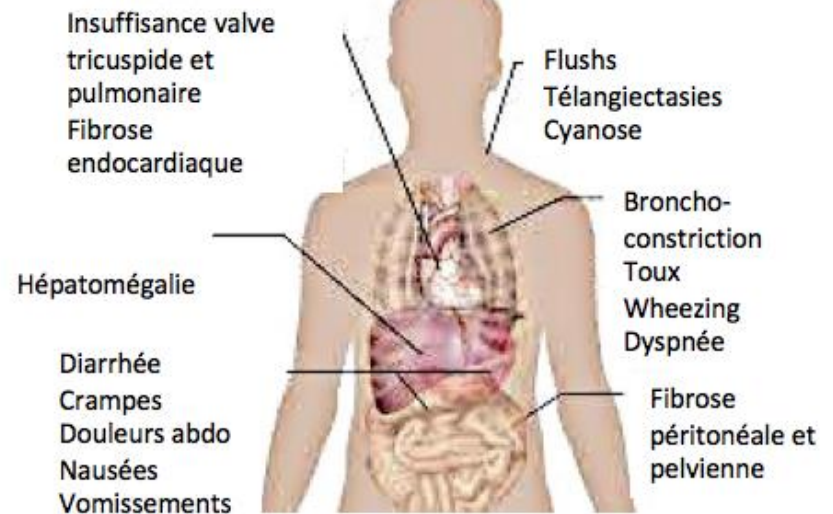
Pendant la
Lutathérapie

Risque de crise carcinoïde (faible)



Risque de nausées

Syndrome carcinoïde



HEURE	PATIENTS	ACTIONS	OPERATEURS
6H	Patient n°1	Pose de 2 VVP Petit déjeuner Traitement per os Douche Tenue UU	IDE + AS NUIT
	Patient n°2	Petit déjeuner Traitement per os Douche Tenue UU	IDE+AS NUIT
9H	Patient n°1	Pose scope + TA	IDE de J
	Patient n°2	Pose de 2 VVP	IDE de J
9H30	Patient n°1	Rampe + Prémédication	IDE de J
10H	Patient n°1	Pose Acides Aminées	IDE de J
	Patient n°2	Pose scope + TA Rampe + Prémédication	IDE de J
10H30	Patient n°1	<u>Lutathérapie</u>	Equipe Médecine Nucléaire
10H30	Patient n°2	Pose Acides Aminées	IDE de J
11H	Patient n°2	<u>Lutathérapie</u>	Equipe Médecine Nucléaire

Lutathérapie: le rôle de l'infirmière

ENTREE DU PATIENT

- TA FC T° Poids Taille
- Symptômes sécrétoires:
 - Diarrhées ? Flushs ?
 - Douleurs ?
- Intercure ?
- Dernière injection analogues de la somatostatine ?
- Prise de sang
- ECG
- Vérifier acides aminés

Lutathérapie: le rôle de l'infirmière

PENDANT Luta

- TA FC T° Poids Taille
- Petit déjeuner léger
- Médicaments habituels

- Perfusion: 2 abords veineux

- Prémédication

- Administration acides aminés

- Appeler médecine nucléaire
- Radioprotection après Luta

Lutathérapie: le rôle de l'infirmière

SORTIE DU PATIENT

- **TA FC T°**
- **Symptômes sécrétoires:**
 - **Diarrhées ? Flushs ?**
 - **Douleurs ?**
- **Mesures radioprotection**
- **Donner coordonnées du service**
- **Rappel surveillance biologique**
- **Information effets II**

Exemple Lutathérapie (CHU Bordeaux): une chambre plombée



Exemple Lutathérapie (CHU Bordeaux): une chambre plombée



Pour les patients:

**Prévoir de quoi s'occuper pendant 24-48h:
télévision; téléphone; livres; mots croisés; puzzles ...**

Pas de modification des médicaments habituels HORMIS les analogues de la somatostatine dont les injections sont parfois décalées (à éviter dans les 3 semaines précédant la cure)

Lors du retour à domicile: pas de contact avec les enfants < 15 ans ou les femmes enceintes pendant 7 jours (= éviter transports en commun et avion)

Lutathérapie: quels résultats ?

Lutathérapie: résultats

Expérience en Europe depuis 10 à 20 ans ...

Survival and Response After Peptide Receptor Radionuclide Therapy With [⁹⁰Y-DOTA⁰,Tyr³]Octreotide in Patients With Advanced Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Roelf Valkema, MD, PhD,* Stanislas Pauwels, MD, PhD,* Larry K. Kvols, MD, PhD,⁵ Raffaella Barone, MD, PhD,² Francois Jamar, MD, PhD,⁴ Willem H. Bakker, PhD,* Dik J. Kwekkeboom, MD, PhD,* Hakim Bouterfa, PhD,¹¹ and Eric P. Krenning, MD, PhD*†

Predictors of Long-Term Outcome in Patients with Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-Octreotate

2006

2010

2014

2015

2017

REVIEW

Endocrine-Related Cancer (2010) 17 R53–R73

Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

Dik J Kwekkeboom¹, Boen L Kam¹, Martijn van Essen¹, Jaap J M Teunissen¹, Casper H J van Eijck², Roelf Valkema¹, Marion de Jong¹, Wouter W de Herder¹ and Eric P Krenning¹

Response and Long-Term Control of Bone Metastases After Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ¹⁷⁷Lu-Octreotate

Samer Ezziddin¹, Amir Sabet¹, Florian Heinemann¹, Charlotte J. Yong-Hing², Hojjat Ahmadzadehfar¹, Stefan Guhlke¹, Tobias Höller³, Winfried Willinek⁴, Christian Boy⁵, and Hans-Jürgen Biersack¹

Dose Response of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy Using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE

Ezgi Ilan^{1,2}, Mattias Sandström^{1,2}, Cecilia Wassberg^{1,3}, Anders Sundin^{1,3}, Ulrike Garske-Roman^{1,3}, Barbro Eriksson⁴, Dan Granberg⁴, and Mark Lubberink^{1,2}

Equipe Kwekkeboom (Rotterdam)

Equipe Bodei (Milan)

Equipe Bernhardt (Suisse)

Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors

Wouter A van der Zwan, Lisa Bodei¹, Jan Mueller-Brand², Wouter W de Herder, Larry K Kvols³ and Dik J Kwekkeboom

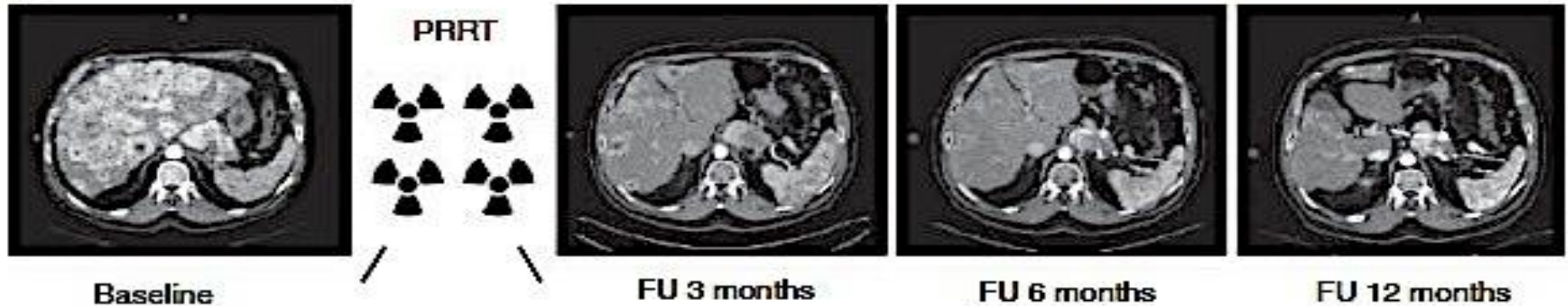
Department of Nuclear Medicine, Erasmus MC, University Medical Center, s-Gravendijkwal 230, 3015CE Rotterdam, The Netherlands, ¹Department of Nuclear Medicine, European Institute of Oncology, Milan, Italy, ²Department of Nuclear Medicine, University Hospital Basel, Basel, Switzerland and ³Department of GI Oncology, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida, USA

Correspondence should be sent to W.A. van der Zwan, Email: w.vande

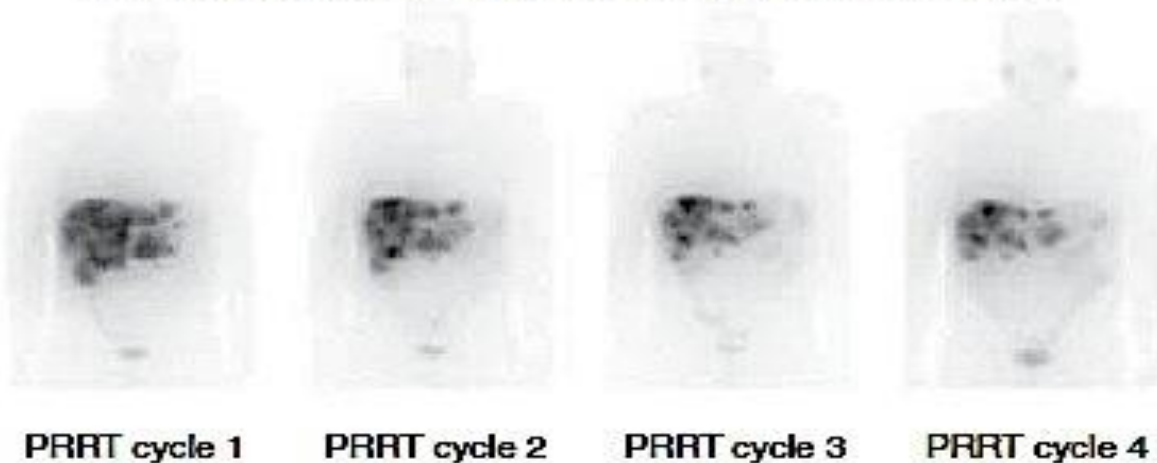
Lutathérapie: efficacité

A

Response assessment after completion of PRRT



Planar scintigraphy 24 h after 200 mCi PRRT administration



15-33 % réponse partielle/complète
40-60% stabilisation de la maladie progressive

Etude NETTER 1 → Lutathérapie en France

Objectif

^{177}Lu -Dotatate (Lutathera®) + octreotide 30mg vs octreotide 60mg
TNE non résecable de l'intestin moyen,
fixant l'octréoscan,
progressive sous Octreotide 30mg (dose AMM)

Design

Phase III, International, multicentrique, randomisé, contrôlé

Traitement et Critères d'Evaluation

Survie sans progression (Critères RECIST) évaluée toutes les 12 semaines

Baseline & Randomisation

n = 115

4 administrations de 7.4 GBq de LUTATHERA toutes les 8 semaines + SSA (oct LAR 30mg - contr. sympt)

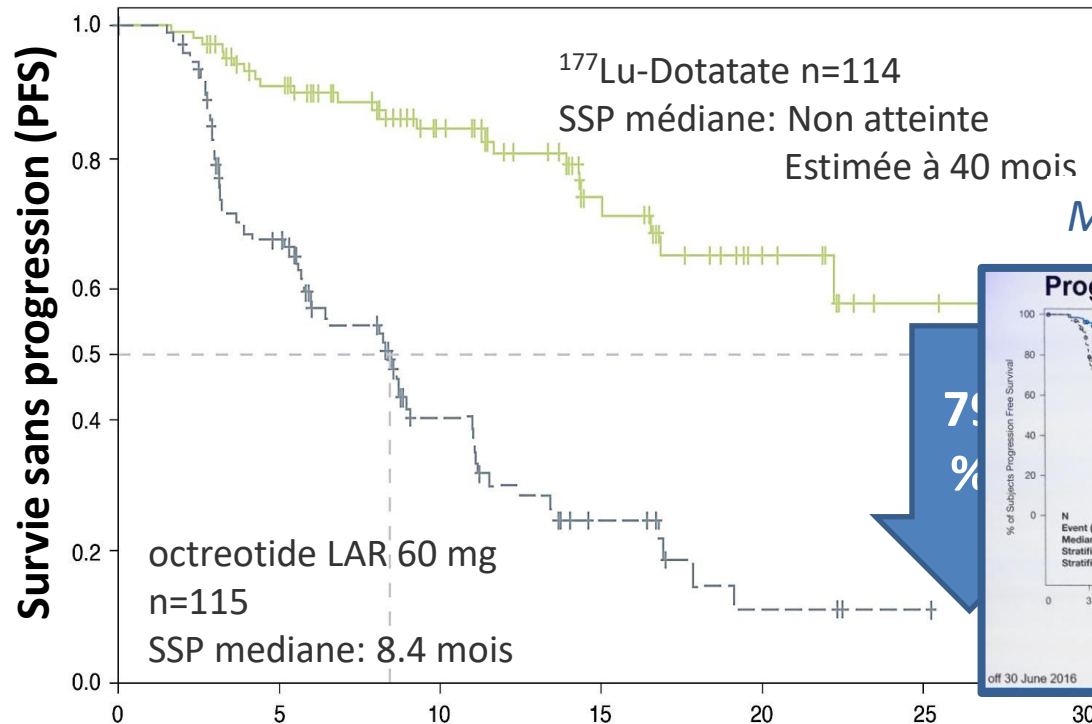
n = 115

SSA à haute dose (oct LAR 60 mg) toutes les 4 semaines

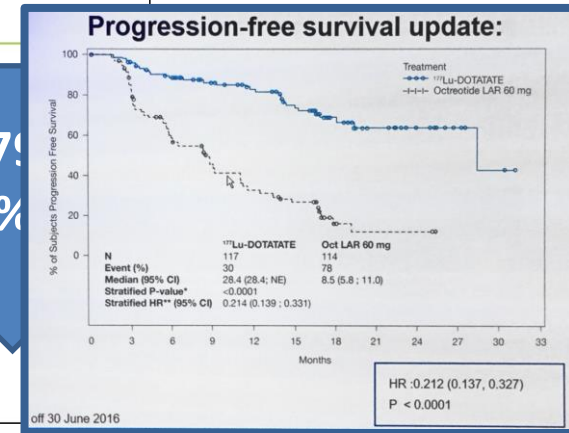
Suivi
de 5
ans

→ A permis l'accès à la Lutathérapie en France !!!

NETTER 1: ➔ Survie sans progression



Mise à jour ENETS 2018



Lutathérapie:

- 79% risque progression
- Mortalité
- PFS et OS

- 66% stabilisation
- 18% réponse partielle
- Qualité de vie ? Toxicité ? Syndr sécrétoire ?

NETTER 1: 2 études publiées

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

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

J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mitra, P.L. Kunz, M.H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T.M. O'Dorisio, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Caplin, R. Lebtahi, T. Hobday, E. Delpassand, E. Van Cutsem, A. Benson, R. Srirajaskanthan, M. Pavel, J. I E. Seregni, K. Öberg, M. Lopera Sierra, P. P. Ruzniewski, D. Kwekkeboom, and E. Krennin

VOLUME 36 · NUMBER 25 · SEPTEMBER 1, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

RAPID COMMUNICATION

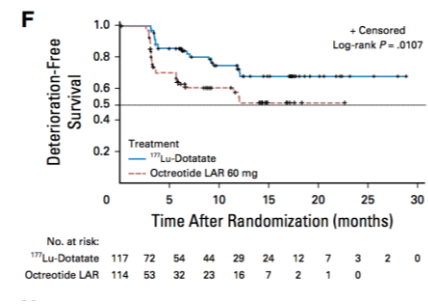
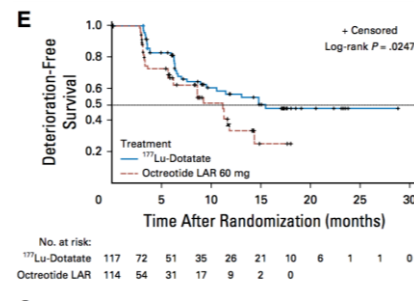
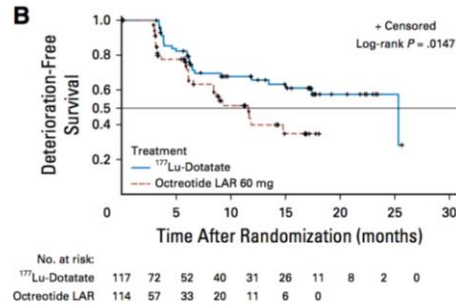
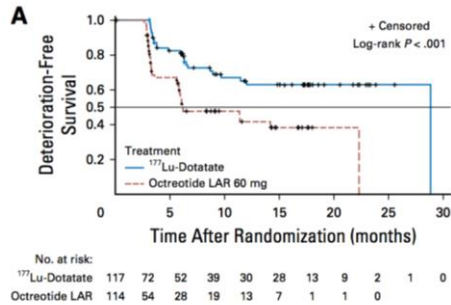
Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ^{177}Lu -Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial

Jonathan Strosberg, Edward Wolin, Beth Chasen, Matthew Kulke, David Bushnell, Martyn Caplin, Richard P. Baum, Pamela Kunz, Timothy Hobday, Andrew Hendifar, Kjell Oberg, Maribel Lopera Sierra, Thomas Thevenet, Ines Margalet, Philippe Ruzniewski, and Eric Krenning, on behalf of the NETTER-1 Study Group

Efficacité anti-tumorale

Efficacité anti-sécrétoire

NETTER 1: Amélioration de la qualité de vie

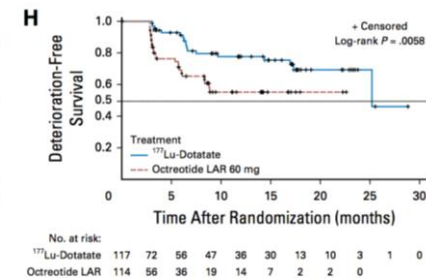
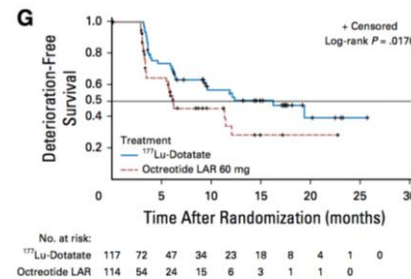
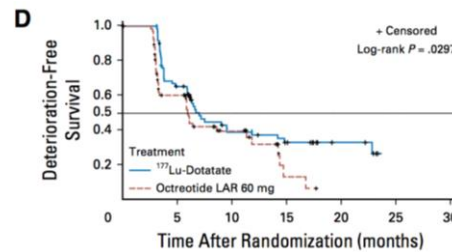
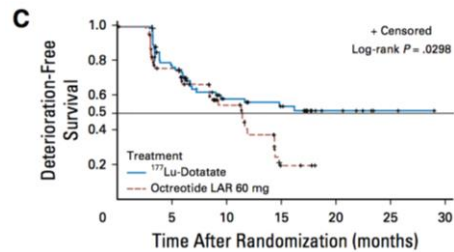


Global Health Status

Symptômes sécrétoires

Douleurs

Diarrhées



Symptômes fonctionnels

Fatigue

« Inquiétude »

Image corporelle

Lutathérapie: quelle toxicité ?

Lutathérapie: toxicité

Effets indésirables lors du traitement:

1. Lors de la perfusion d'acides aminés (protection rénale):

- nausées (25%); vomissements (10%)
- HTA

2. Lors de la perfusion de Lutathéra: AUCUN
(Risque extravasation si voie veineuse précaire)

3. Les jours suivants la cure:

- douleurs abdominales (10%); asthénie; alopecie transitoire (rare)

Lutathérapie: toxicité

TOXICITE retardée

Apparaît au fur et à mesure des cures

- 1. Hématologique: thrombopénie 10-30% +++ (11% G3 G4) = diminution des plaquettes**
- 2. Rénale: 0,3% *peut apparaître de manière très retardée***
- 3. Hépatique ? *Discuté; rare***
- 4. Risque hémopathie II: *rare***

Report de cure et diminution 50% dose si toxicité G3-G4 ou thrombopénie G2

Surveillance intercure LUTATHERA

1^{ère} cure

2^{ème} cure

3^{ème} cure

4^{ème} cure

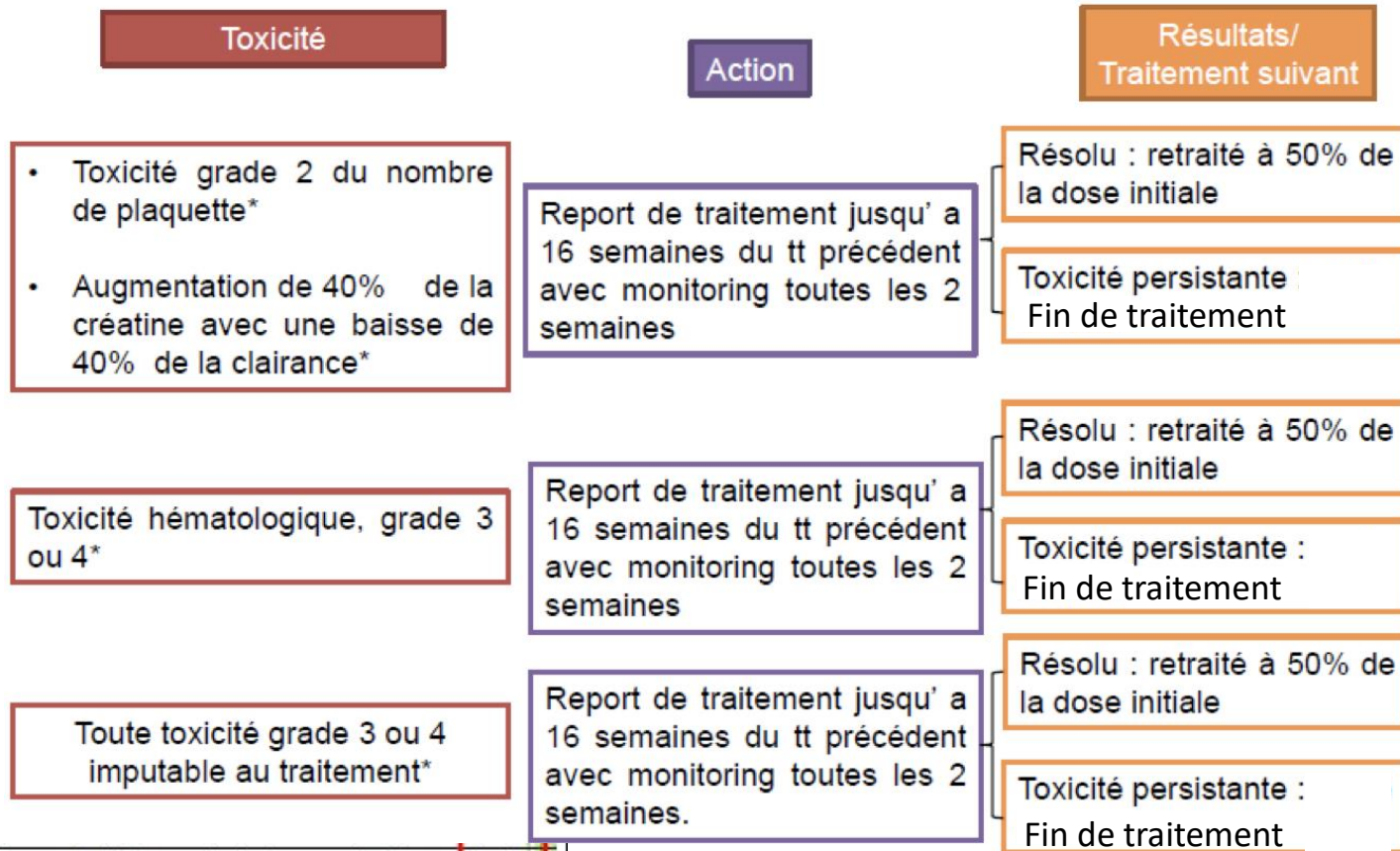


1 bilan morphologique par scanner ou IRM
entre la 2^e et la 3^e cure + 3 à 6 mois après la 4^{ème} cure



- Retour à domicile le lendemain de la cure
- Coordonnées du service pour avis si besoin
- Prise de sang tous les 15 jours
- Consultation médicale 1 mois après la cure

Adaptation de doses



Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hb (g/dl)	> 11	9,5-10,9	8,0-9,4	6,5-7,9	<6,5
GB (/mm3)	>4000	3000-3900	2000-2900	1000-1900	<1000
PNN(/mm3)	>2000	1500-1900	1000-1400	500-1000	<500
pl(/mm3)	>100000	75000-99000	50000-74000	<50000->25000	25000

Lutathérapie: où se faire traiter en 2018

Centres ayant traité au moins un patient

- Institut Universitaire du Cancer Toulouse...
- Institut Gustave Roussy - Villejuif.
- Hôpital Beaujon - APHP, Clichy
- Hospices Civils de Lyon.
- Centre Jean Perrin -Clermont-Ferrand
- Hôpital de la Timone - Marseille
- CHU de Bordeaux - Pessac
- Hôtel-Dieu - Nantes
- CHU de Grenoble
- ICM Montpellier
- Hôpital Saint-Antoine - APHP, Paris
- Institut Paoli-Calmettes
- ICO Paul Papin - Angers
- Centre F. Baclesse - Caen
- CHU de Lille - Roger Salengro
- Hôpital Cochin
- CHU de Brest
- Centre G-F Leclerc - Dijon
- CHU Nancy
- Institut Bergonié



Lutathérapie: les 5 points clés à retenir

LE PATIENT

- OMS < 2
- Capital veineux

- Cl créat > 50 ml/mn
- Bili < 3xN
- NFS normale

- FEVG > 50%
- Capable de supporter 1L liquide hyperosmotique en 5h

LA TUMEUR

- TNE bien différenciée intestinale
(pancréatique ?)

- Ki67 < 20%
- G1 G2

- Sécrétante ou non sécrétante

- Fixant à l'octréoscan
(grade Rotterdam ≥ 2)
- Progressive RECIST < 18 mois

L EQUIPE

**VALIDATION EN
RCP RENATEN**

L AVENIR

Lutathérapie hépatique ?
Re traitement ?
TNE peu différenciée ?
TNE G3 octréo + ?

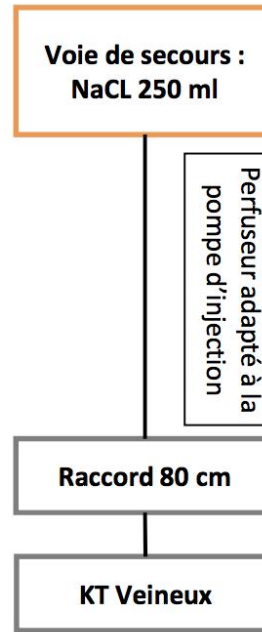
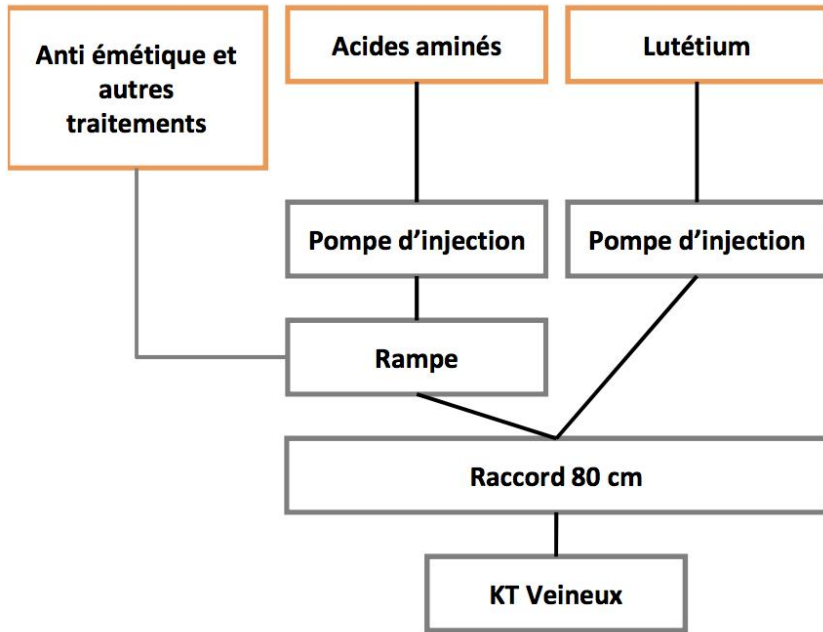
Combinaison luta/ITK

INDICATIONS validées en septembre 2018

- **TNE du grêle:** possible en 1^{ère} ligne de traitement si volume tumoral important
- 2^{ème} ligne si échec analogues somatostatine
- **TNE duodéno-pancréatiques:** échec au moins 1 ligne chimiothérapie; 1 ligne ITK; 1 ligne d'analogues somatostatine (post ATU nominative ou Occlurandom)

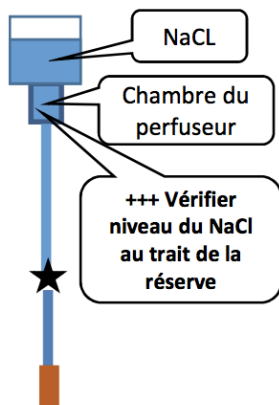
Pour les autres TNE: bronchiques ou phéochromocytomes ... ???

Merci pour votre attention

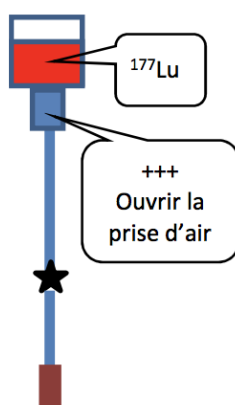


ETAPE 1

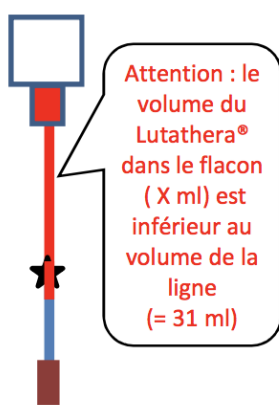
Purge de la tubulure
→ poche 50 ml
NaCl 0,9%

**ETAPE 2**

Retirer la poche NaCl
0,9% et percuter le
flacon de Lutathera®

**ETAPE 3**

Faire passer le contenu
du flacon de Lutathera®

**ETAPE 4**

Retirer le flacon de Lutathera®
Brancher poche NaCl 0,9%
250 mL
Faire passer le volume
suivant :
 $31 \text{ ml} - X \text{ ml (Lu)} = Y \text{ ml}$
(ex : $31 \text{ ml} - 25 \text{ ml} = 6 \text{ ml}$)
Sur pompe à injection,
programmer:
 $Y \text{ ml à } 510 \text{ ml/h}$
(ex : $6 \text{ ml à } 510 \text{ ml/h}$)

**ETAPE 5**

Assurer l'injection réelle du
LUTETIUM en 30 minutes
→ injection du volume
totale de la ligne de
perfusion = **31 ml**
Pompe à injection:
**31 ml/h à un débit
de 62 ml/h**

**ETAPE 6**

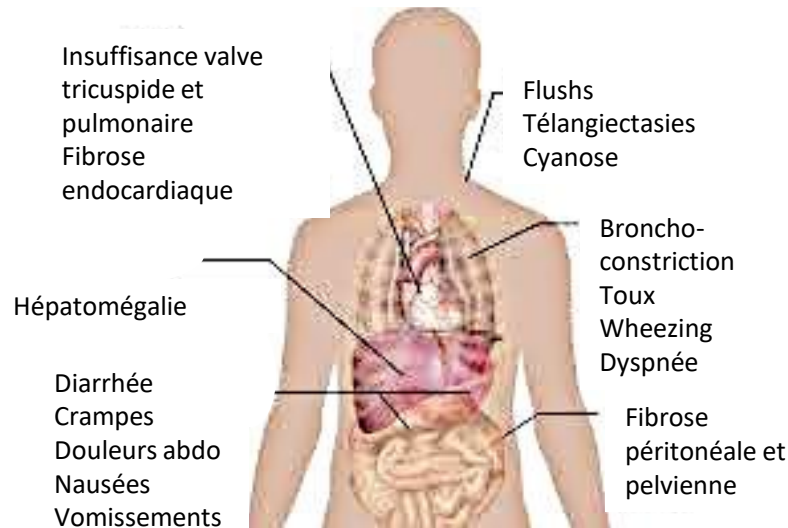
Passer le reste du
NaCl 0,9% sur 2
heures
Pour cela programmer
sur la pompe à
injection un débit de
125 ml/h (V= 250 ml)



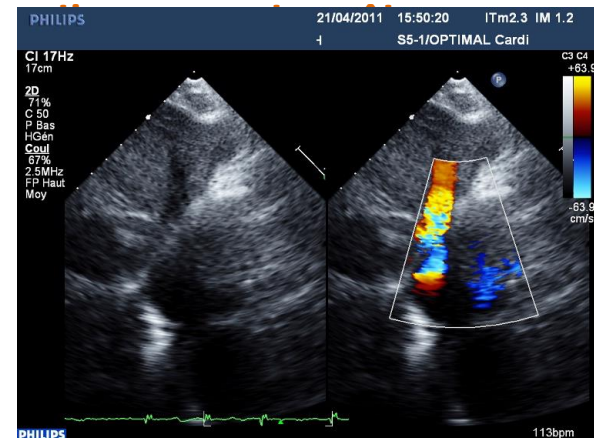
Faire arriver le LUTETIUM jusqu'au KT veineux du patient et
connaître l'heure de début d'injection réelle du Lutathera®

Le syndrome carcinoïde des TNE (grêle et poumon)

Syndrome carcinoïde



Ne pas oublier Echographie cardiaque lors du bilan



TRIADE: flushs + diarrhées + cardiopathie

Intensité corrélée au volume tumoral

Penser à la prévention de la crise carcinoïde avant tout geste invasif +++

insuff tricuspide

Facteurs pronostiques des TNE

Prolifération cellulaire

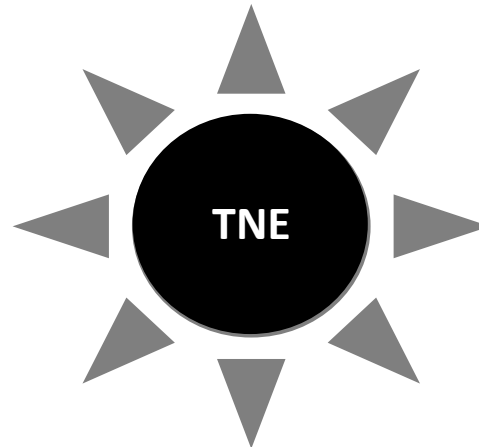
- Ki67 < 3%
- Ki67 > 10%

Etat général

- OMS 0-1
- OMS 2-3

Volume tumoral

- Envahissement hépatique < 25%
- Envahissement hépatique > 50%



+ TEP-FDG

Extension tumorale

- N0M0
- N+M0
- NxM+
- Métastases osseuses

Différenciation

- Bien différenciée
- Peu différenciée

Evolutivité

- Croissance rapide < 6 mois
- Croissance lente > 12 mois

é l'intercure:

s seront fatigués

es ;: faire attention

éviter de souiller affaires

Que surveiller pendant la cure ?

TA toutes les 10 mn

Débit acides aminés 250 ml/h

HTA

En 4h

Nausées

Rincage serum phy

u secteur

14h tout est fini (rincage et primpene)

our

Crise carcinoïde

S'habiller en radioprotection après

KT en l'enlevant : attention aux souillures

Tout patient avec fuite urinaire ou incontinence: sonder p

nation du patient à la sortie

s symptômes possibles

Comment évaluer la pente tumorale

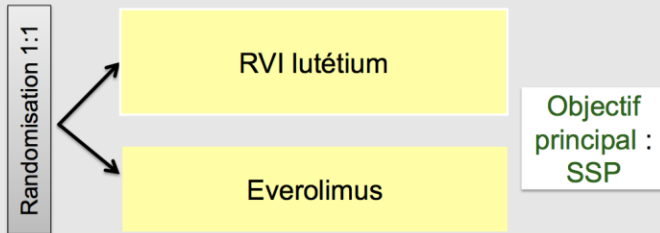
Lors du diagnostic: évaluation morphologique (TDM + IRM) à 3 mois; 6 mois puis tous les 6 mois si stable

Réponse radiologique	Critères de réponse pour les tissus mous (1.1) <i>* Les métastases osseuses ne sont pas évaluables selon RECIST</i>
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions cibles
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au moins 30% des lésions cibles
Stabilité (S)	Diminution des lésions cibles de moins de 30% Pas de variation de taille Augmentation des lésions cibles de moins de 20%
Progression (P)	Augmentation d'au moins 20% des lésions cibles Et/ou Apparition d'une nouvelle lésion ≥ 10 mm

- Valable uniquement pour les métastases des tissus mous
- et pour les lésions ≥ 10 mm
- Préciser le baseline (début traitement ou surveillance) au radiologue

Lutathérapie : les essais en cours

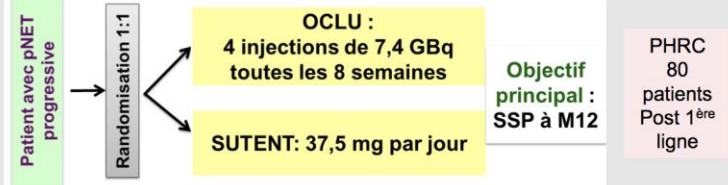
Essai COMPETE (phase III)



Maximum 4 cycles de RVI
300 patients attendus

Essai OCLURANDOM

OCCLURANDOM



Stratification :

- Envahissement hépatique : > 25% ou ≤ 25%
- Ki 67 : > 10% ou ≤ 10%
- Nombres de lignes de traitements précédentes : ≥ 2 ou < 2
- Précédente ligne de chimiothérapie cytotoxique : oui ou non

Essai OPS 101

Essai multicentrique international pour étudier la tolérance, la biodistribution, la dosimétrie et l'efficacité du ¹⁷⁷Lu

OPS201 pour le traitement par PRPT des

Lutathérapie : perspectives

Lutathérapie intra artérielle hépatique
→ Action directe dans le foie !

Hyperfractionnement ?
→ 5 cures au lieu de 4

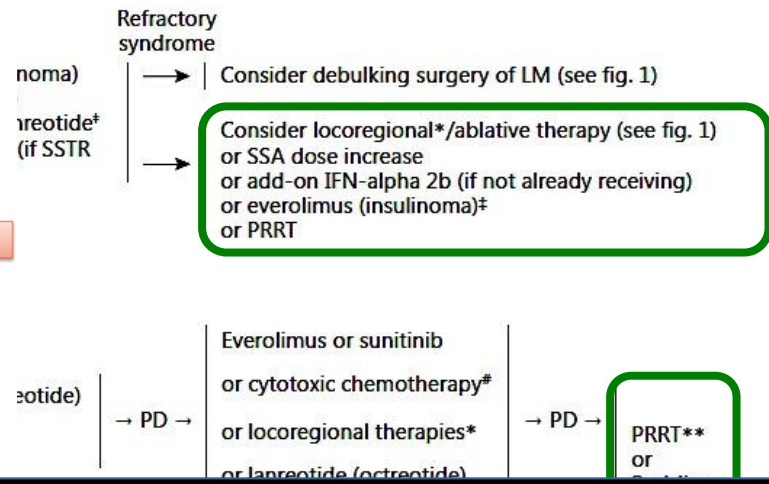
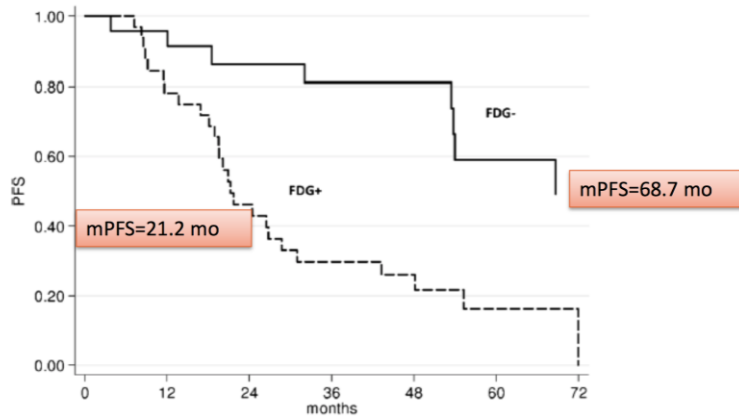
Antagonistes des récepteurs de la somatostatine ?
→ Au lieu des agonistes

Association Lutathérapie ET Chimiothérapie ?
→ potentialisation efficacité ou augmentation toxicité ?

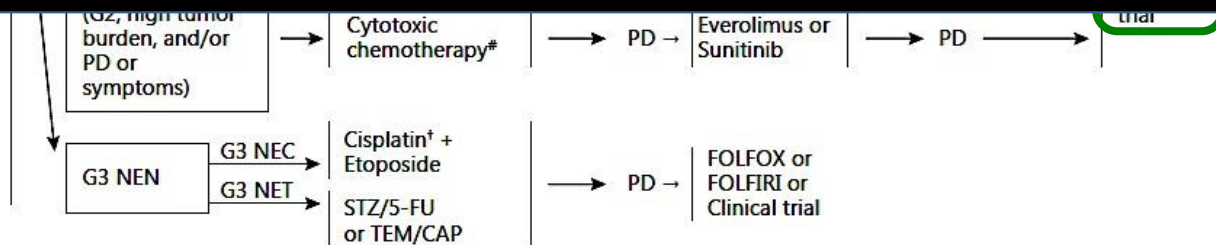
Traitement séquentiel par Y pour les grosses tumeurs puis par Lutetium pour les petites tumeurs ?

Lutathérapie en 2018 : définir la place dans les TNE pancréatiques

Disease Control: Role of FDG status

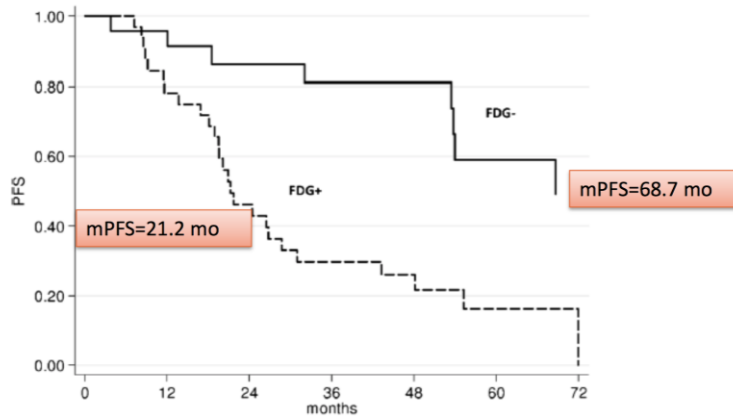


Recherche facteurs prédictifs de réponse:

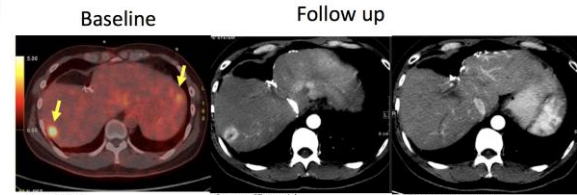
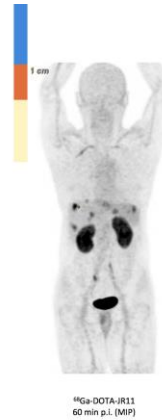


Lutathérapie en 2018 : définir la place dans les TNE pancréatiques

Disease Control: Role of FDG status



PRRT with SSR-ANTAGONISTS ¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 in NETs

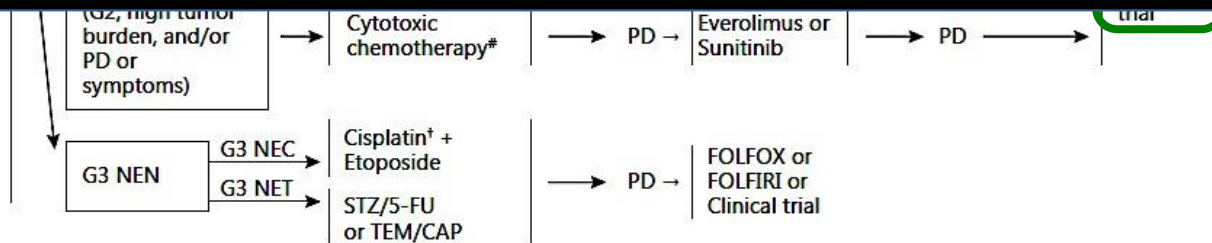


Complete response!

- 20 heavily pretreated pts: 10 completed 2 cycles, 10 had 1 cycle
- After only 1 cycle, evaluable pts had (RECIST 1.1):
 - PR in 7/19 (37%), SD in 9/19 (47%), PD in 3/19 (16%)
- Prolonged but reversible G3/4 toxicity in 4/10 pts treated with 2 full dose cycles
- Favorable response justifies continuation

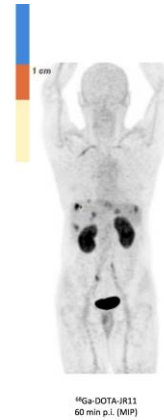
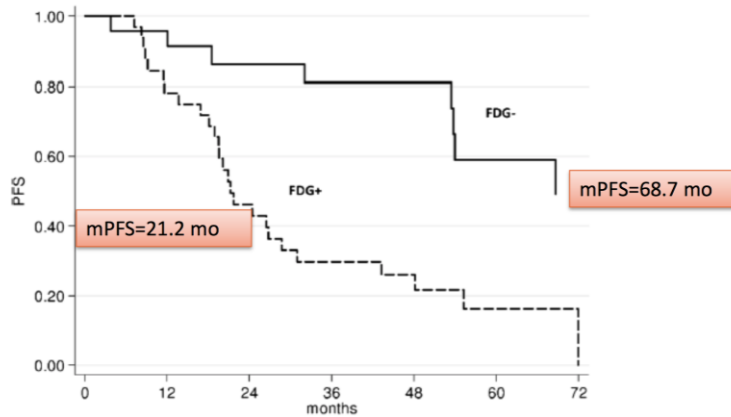
Weber W, Bodei L. et al. 2015-17

Efficacité en cas de Retraitement

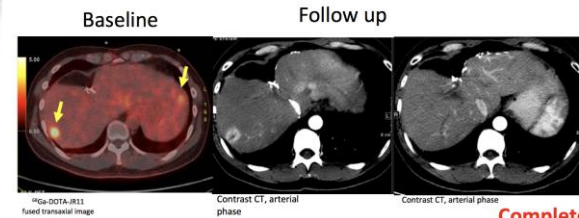


Lutathérapie en 2018 : définir la place dans les TNE pancréatiques

Disease Control: Role of FDG status



PRRT with SSR-ANTAGONISTS ¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 in NETs



Complete response!

- 20 heavily pretreated pts: 10 completed 2 cycles, 10 had 1 cycle
- After only 1 cycle, evaluable pts had (RECIST 1.1):
 - PR in 7/19 (37%), SD in 9/19 (47%), PD in 3/19 (16%)
- Prolonged but reversible G3/4 toxicity in 4/10 pts treated with 2 full dose cycles
- Favorable response justifies continuation

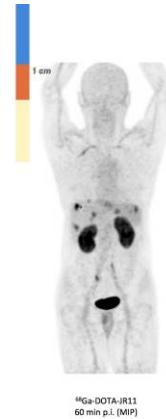
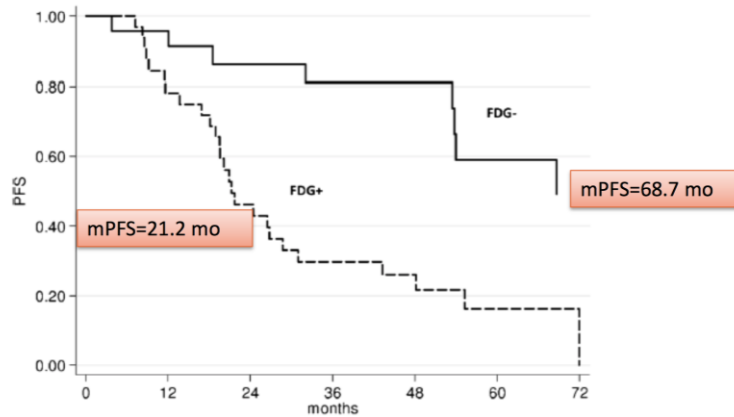
Weber W, Bodei L. et al. 2015-17

Combinaison lutathérapie et chimiothérapie/ITK

Schedule	Pts	CR	PR	DCR	PD at baseline	Response criteria	Outcome (PFS/TTP)
Lu-PRRT+ CAP, Claringbold 2011	33 GEP	0%	24%	94%	100%	RECIST	Median PFS not reached
Lu-PRRT+ CAPTEM Claringbold 2012	33 GEP	16%	41%	94%	100%	RECIST	PFS 31 m
Lu-PRRT + EVE Claringbold 2015	16 GEP	0%	44%	94%	100%	RECIST	n.a.

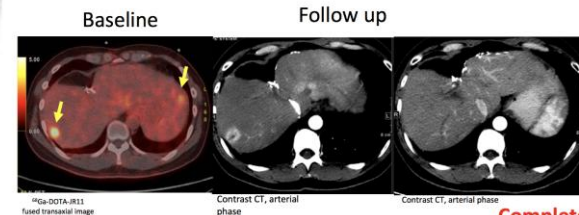
Lutathérapie en 2018 : définir la place dans les TNE pancréatiques

Disease Control: Role of FDG status



Weber W, Bodei L. et al. 2015-17

PRRT with SSR-ANTAGONISTS ¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 in NETs



Complete response!

- 20 heavily pretreated pts: 10 completed 2 cycles, 10 had 1 cycle
- After only 1 cycle, evaluable pts had (RECIST 1.1):
 - PR in 7/19 (37%), SD in 9/19 (47%), PD in 3/19 (16%)
- Prolonged but reversible G3/4 toxicity in 4/10 pts treated with 2 full dose cycles
- Favorable response justifies continuation

La piste moléculaire

Schedule	Pts	CR	PR	DCR	PD at baseline	Response criteria	Outcome (PFS/TTP)
Lu-PRRT+ CAP, Claringbold 2011	33 GEP	0%	24%	94%	100%	RECIST	Median PFS not reached
Lu-PRRT+ CAPTEM Claringbold 2012	33 GEP	16%	41%	94%	100%	RECIST	PFS 31 m
Lu-PRRT + EVE Claringbold 2015	16 GEP	0%	44%	94%	100%	RECIST	n.a.

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
<https://doi.org/10.1007/s00259-018-3967-6>

ORIGINAL ARTICLE

PRRT genomic signature in blood for prediction of ¹⁷⁷Lu-octreotate efficacy

Lisa Bodei^{1,2} · Mark S. Kidd³ · Aviral Singh⁴ · Wouter A. van der Zwan⁵ · Stefano Severi⁶ · Ignat A. Drozdov³ · Jaroslav Cwikla⁷ · Richard P. Baum^{2,4} · Dik J. Kwkkeboom^{2,5} · Giovanni Paganelli⁶ · Eric P. Krenning^{2,8} · Irvin M. Modlin^{2,9}

Received: 17 December 2017 / Accepted: 31 January 2018
 © Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Predictive



Nombre de patients déjà traités

2017YTD	ATU de Cohorte	ATU Nominative	PHRC OCLURANDO M*	Total
IUCT Toulouse	32	15		47
Hospices Civils - Lyon	28	7	4	39
Beaujon - Clichy	18	16		34
Institut Gustave Roussy	6	10	3	19
CHU de Nantes	12	2	3	17
Hôpital La Timone - Marseille	5	5		10
CHU Bordeaux-Pessac	5	1	5	11
St Antoine – Paris	5	2		7
ICM – Montpellier	7	3		10
Institut Paoli Calmette - Marseille	7	3		10
CFB - Caen	7			7
ICO Paul Papin - Angers	5	1		6
CJP – Clermont-Ferrand	3	2		5
Cochin - Paris	3	3		6
CHU Lille	4		2	6
CHU de Grenoble	1			1
Total	148	70	17	235

Perspectives LUTATHERA

Lutathérapie intra artérielle hépatique
→ Action directe dans le foie !

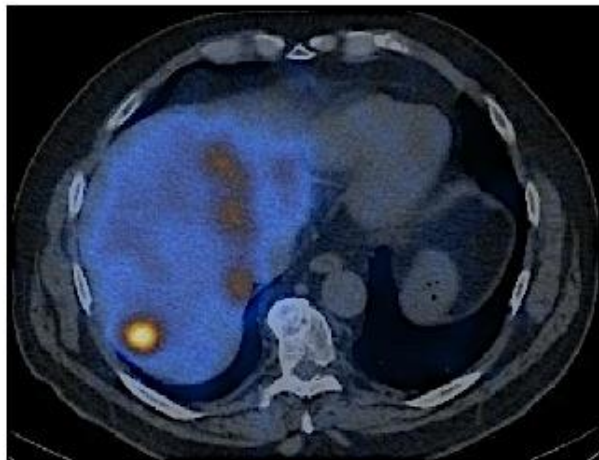
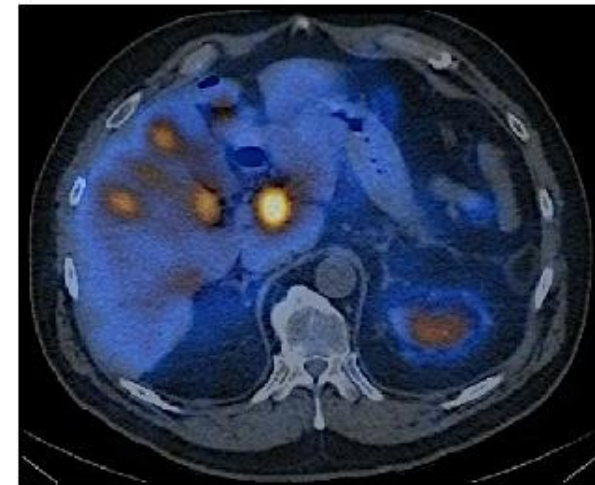
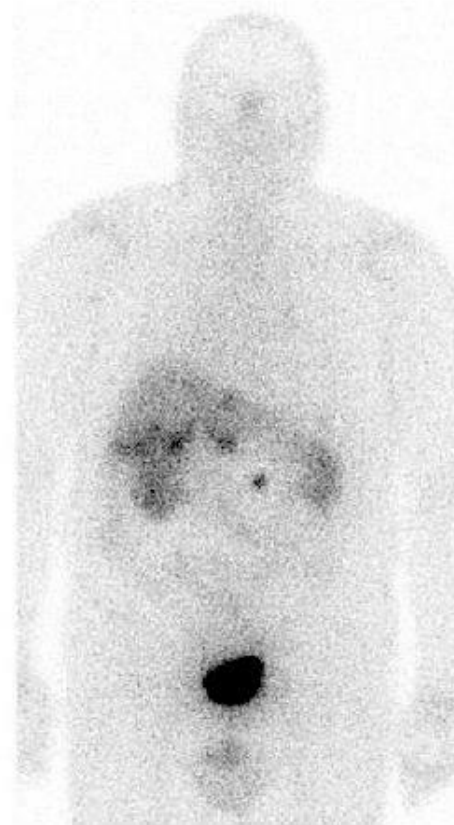
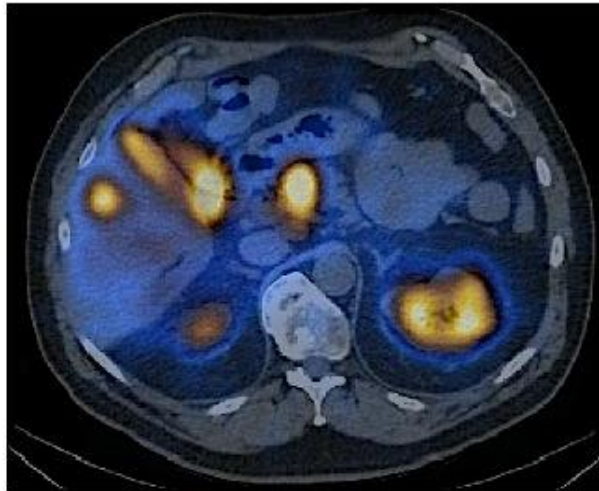
Hyperfractionnement ?
→ 5 cures au lieu de 4

Antagonistes des récepteurs de la somatostatine ?
→ Au lieu des agonistes

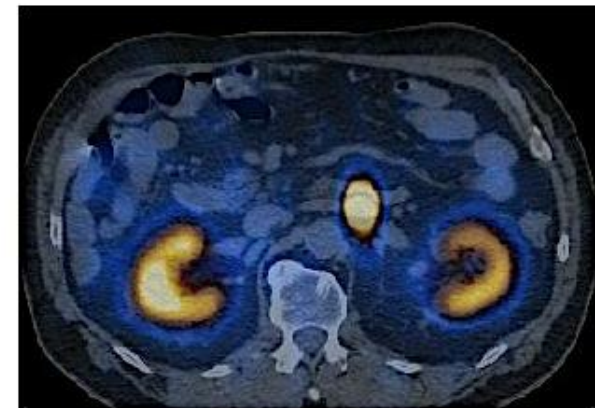
Association Lutathérapie ET Chimiothérapie ?
→ potentialisation efficacité ou augmentation toxicité ?

Traitement séquentiel par Y pour les grosses tumeurs puis par Lutetium pour les petites tumeurs ?

• Mr B. 65 ans (ATCD: DT2 + adénoK caecum). 2012: TNE du pancréas métastatique au foie bien différenciée grade 2 - Ki67 4,5% (PBH) progressif en 2013: spléno pancréatectomie G + 5 tumorectomies hépatiques. Nouvelle progression hépatique à l'IRM: 6 chimio embolisations en 2014 (↓50%). Nulle progression hépatique >20%: introduction Somatuline LP120: stabilité jusqu'en 2016 puis nulle progression (TDM/IRM): proposition inclusion Oclurandom
☞ FEVG 62%; écho cœur OK; Créatinine 84μmol/l; cholestase anictérique; équilibre diabète (Novorapid + Lantus); Octréoscan (grade 4)



☞ Eligible Oclurandom
☞ bras Lutathérapie



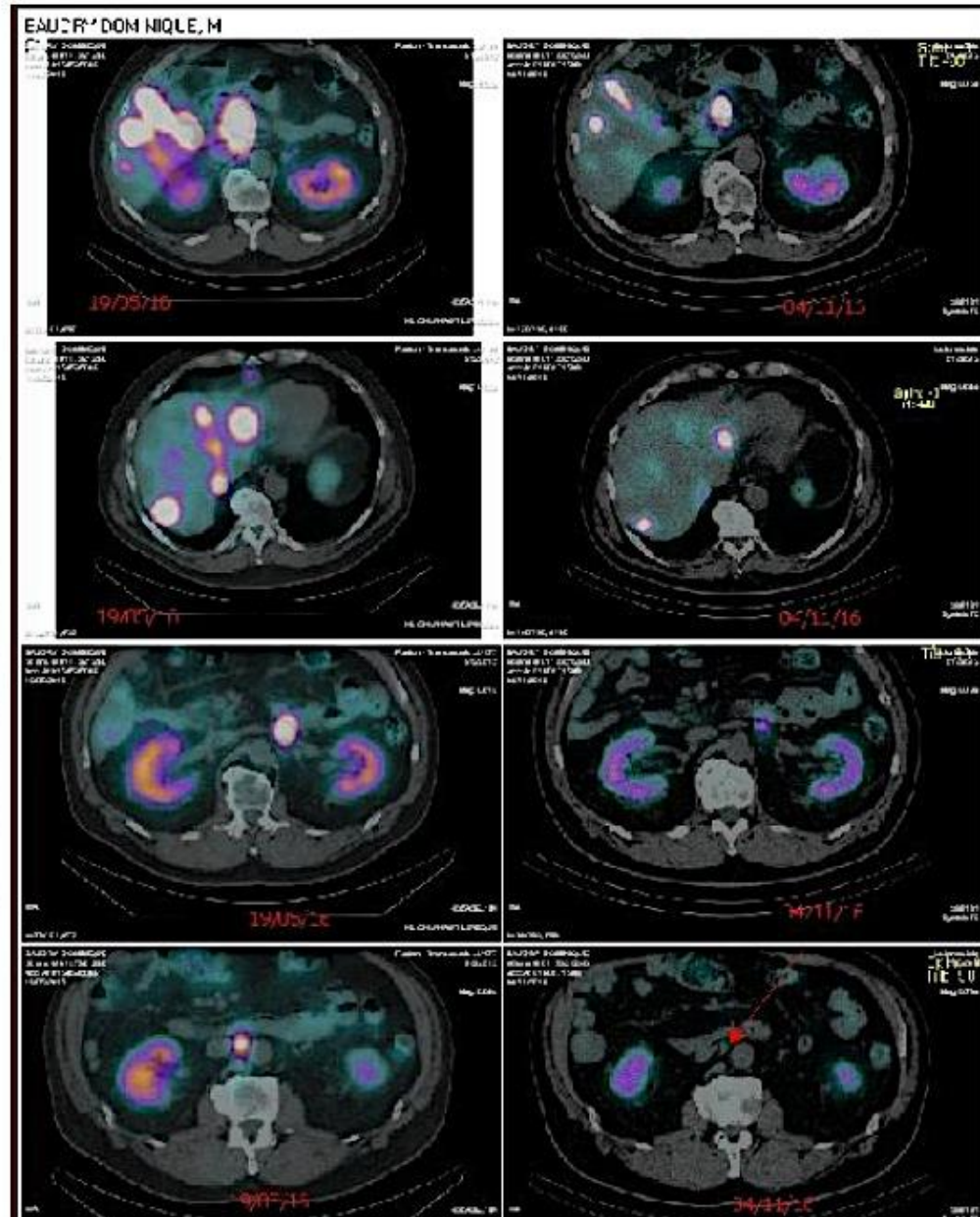
Cas clinique 1



traitement 1
19/05/2016



traitement 4
04/11/2016





Evaluation fin de traitement

(dernière cure le 3/11/2016)

- IRM 24/10/2016

cibles hépatiques/gg ↓ de 30%

par rapport baseline de 02/2016

= RP

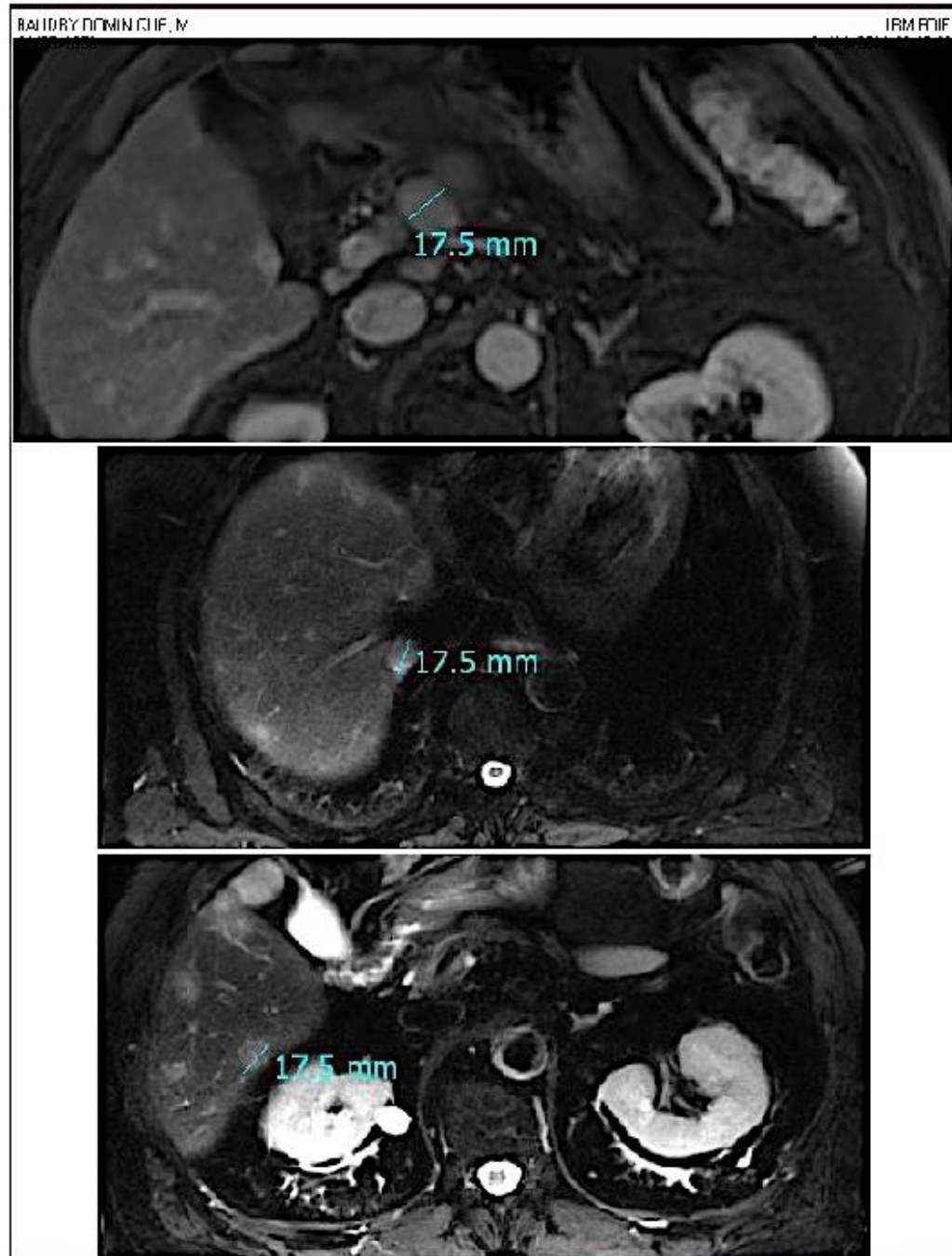
- Clinique (29/11/16): RAS

- Biologie: pas de toxicité

Stabilité perturbations hépatiques connues
(GGT/PA)

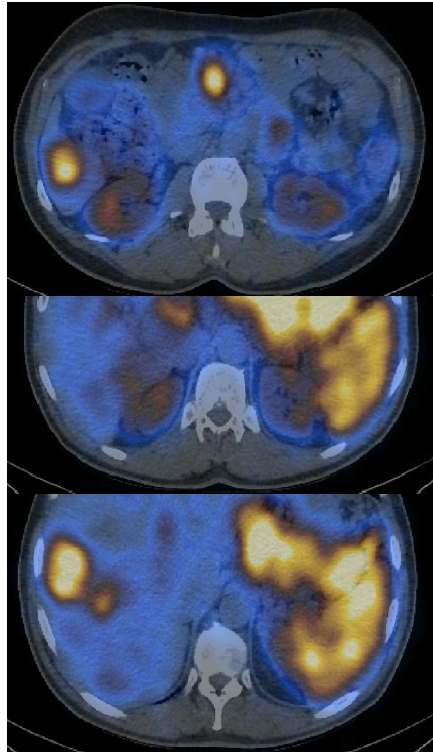
- IRM/TDM prévu en 01/17

- Octréoscan prévu en 05/17



Cas clinique 2

- Mr R. Frédéric, 51 ans, patient du Dr Denis Smith
- Tumeur endocrine bien différenciée du pancréas, métastatique au foie, Mib1 à 5% et moins de 20mitoses/champ (grade 2), progressif sous 1^{ère} ligne de chimio par Xéloda-Témodal
- T. non sécrétante – Chromogranine A = 2374ng/ml en 10/2015 vs 111 en 04/2015
- Fixation Octréoscan (grade 4)



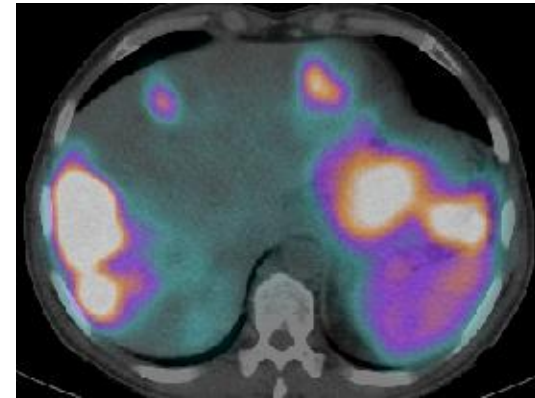
👉 protocole Oclurandom
bras Lutathérapie

Cas clinique 2

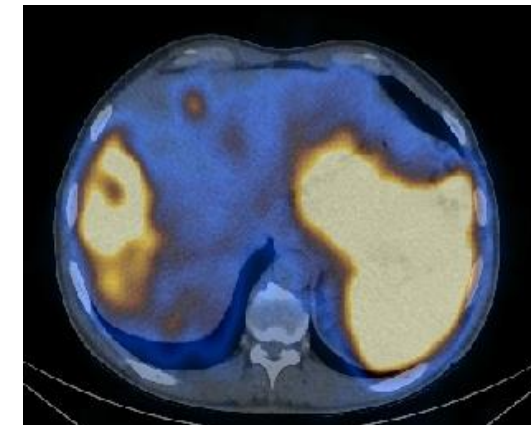
Scintigraphie 24h après 177 Lu-DOTATATE



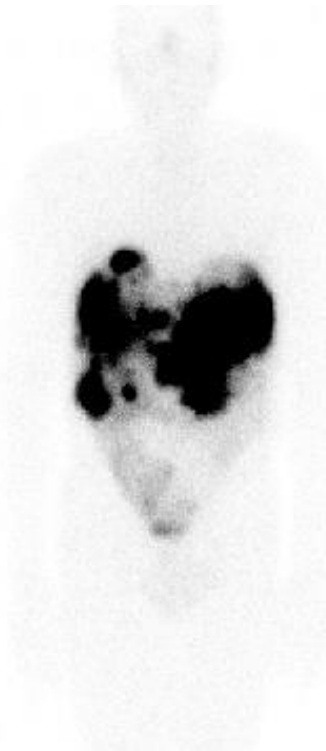
TDM



Lutathera



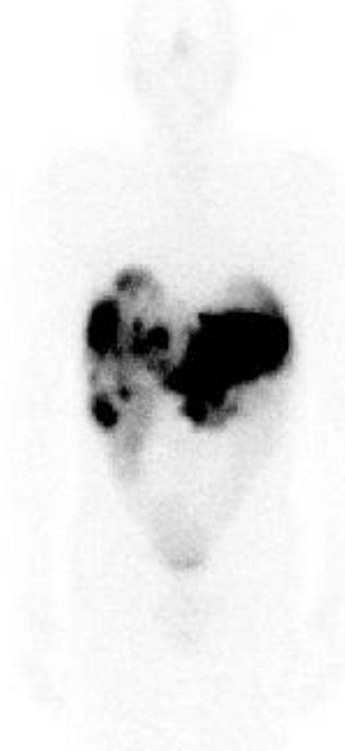
Octreoscan



traitement n° 1
4/02/2016



traitement n° 2
31/03/2016



traitement n° 3
26/05/2016

👉 résultats: réponse clinique et morphologique

Conclusion – Take Home Message

Lutathérapie= Radiothérapie interne vectorisée; cible les tumeurs endocrines

- Traitement habituellement bien toléré qui dure au total 8 mois

Patients=

- Bonne fonction rénale et cardiaque

Tumeurs=

- TNE pancréatiques après échec d'au moins 1 chimiothérapie ou thérapie ciblée
- TNE de l'intestin grêle
- Augmentation de taille significative en 12 mois
- Fixation intense à l'Octréoscan ou au TEP Gallium

Toxicité=

- Retardée et silencieuse

Efficacité= Stabilisation (40-60%) et Diminution de taille (20-35%)

Autorisation de Mise sur le Marché: dans les semaines à venir



Merci de votre attention

Avez - vous des questions ?

RENATEN

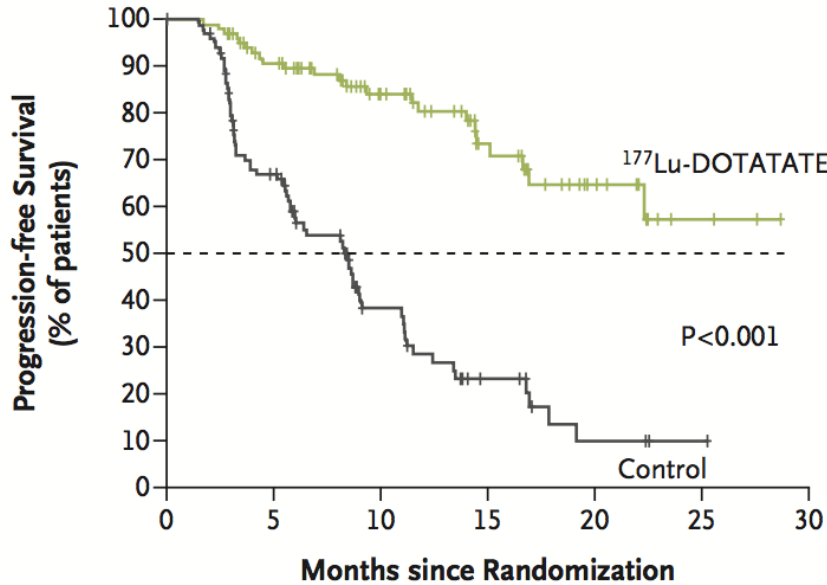


**REseau NAtional de Prise en Charge
des Tumeurs ENdocrines Malignes
Rares Sporadiques et Héritaires**

Labellisation INCa 2009, Re conduite en 2015

NETTER 1

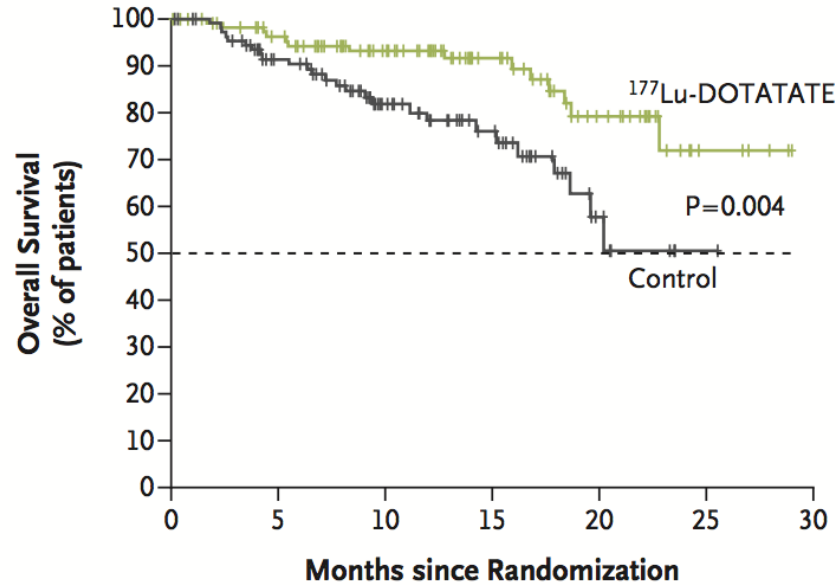
A Progression-free Survival



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25	30				
$^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ group	116	97	76	59	42	28	19	12	3	2	0
Control group	113	80	47	28	17	10	4	3	1	0	0

B Overall Survival (Interim Analysis)



No. at Risk

	0	5	10	15	20	25	30				
$^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ group	116	108	96	79	64	47	31	21	8	3	0
Control group	113	103	83	64	41	32	17	5	1	0	0

Table 2. Objective Tumor Response.*

Response Category	$^{177}\text{Lu-Dotatate}$ Group (N=101)	Control Group (N=100)	P Value†
Complete response — no. (%)	1 (1)	0	
Partial response — no. (%)	17 (17)	3 (3)	
Objective response			
No. with response	18	3	
Rate — % (95% CI)	18 (10–25)	3 (0–6)	<0.001

NETTER 1

Table 4. Adverse Events (Safety Population).*

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
Musculoskeletal disorders					
Musculoskeletal pain	32 (29)	2 (2)	22 (20)	1 (1)	
Nutrition disorders					
Decreased appetite	20 (18)	0	9 (8)	3 (3)	

Table 3. Overview of Adverse Events (Safety Population).*

Event	¹⁷⁷ Lu-Dotatate Group (N=111)	Control Group (N=110)	P Value†
	<i>number of patients (percent)</i>		
Adverse event			
Any	106 (95)	95 (86)	0.02
Related to treatment	95 (86)	34 (31)	<0.001
Serious adverse event			
Any	29 (26)	26 (24)	0.76
Related to treatment	10 (9)	1 (1)	0.01
Withdrawal from trial because of adverse event			
Because of any adverse event	7 (6)	10 (9)	0.46
Because of adverse event related to treatment	5 (5)	0	0.06

NETTER 1

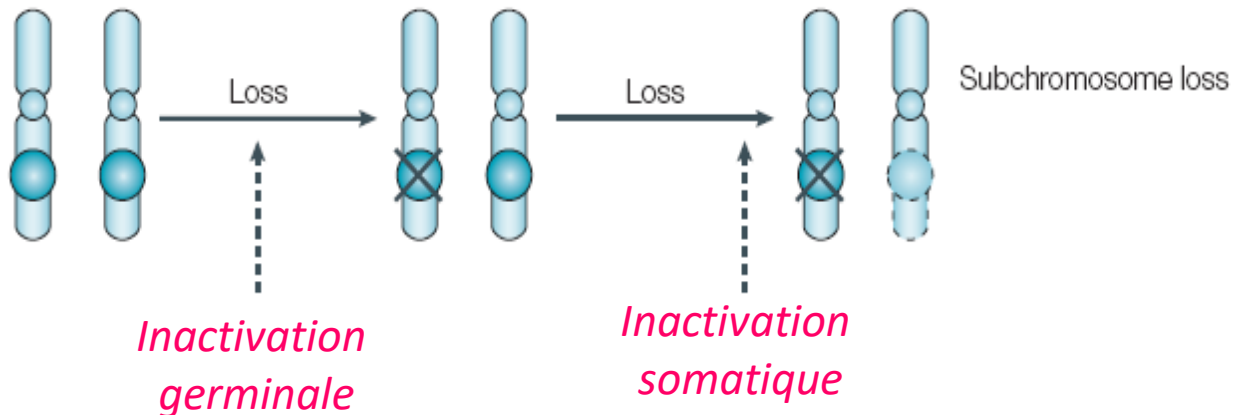
Table 1. Demographic and Baseline Clinical Characteristics of All Patients Who Underwent Randomization.*

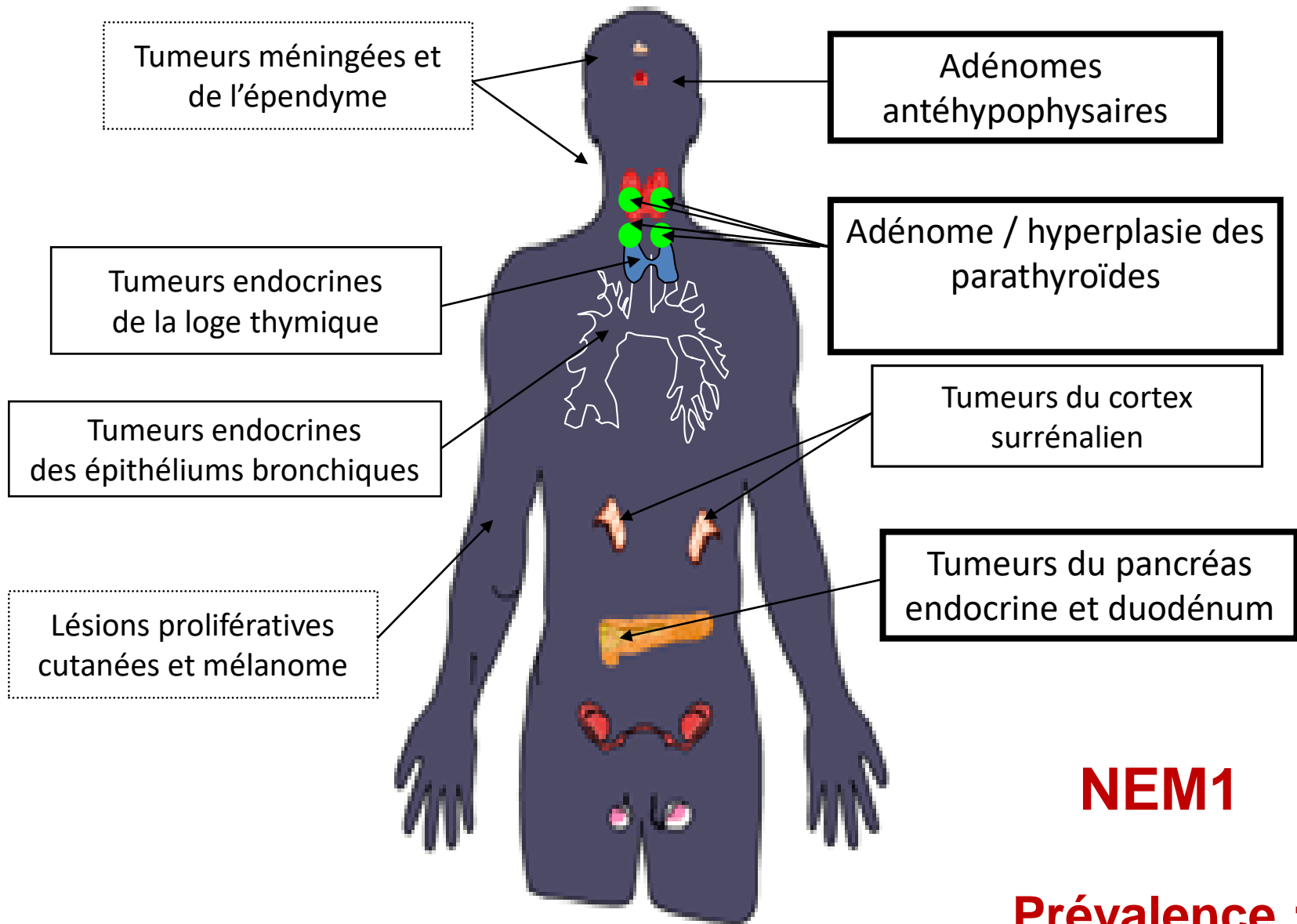
Characteristic	¹⁷⁷ Lu-Dotatate Group (N = 116)	Control Group (N = 113)
Sex — no. (%)		
Male	63 (54)	53 (47)
Female	53 (46)	60 (53)
Age — yr	63±9	64±10
Body-mass index†	25±5	26±7
Median time since diagnosis — yr	3.8	4.8
Primary tumor site — no. (%)		
Ileum	86 (74)	82 (73)
Small intestine, not otherwise specified	11 (9)	12 (11)
Midgut, not otherwise specified	9 (8)	7 (6)
Jejunum	6 (5)	9 (8)
Right colon	3 (3)	1 (1)
Appendix	1 (1)	2 (2)
Site of metastasis — no. (%)		
Liver	97 (84)	94 (83)
Lymph nodes	77 (66)	65 (58)
Mesentery	17 (15)	8 (7)
Bone	13 (11)	12 (11)
Other	15 (13)	10 (9)
Peritoneum	7 (6)	10 (9)
Lungs	11 (9)	5 (4)
Ovaries	1 (1)	9 (8)
Somatostatin receptor scintigraphy, Krenning scale — no. (%)‡		
Grade 2	11 (9)	12 (11)
Grade 3	34 (29)	34 (30)
Grade 4	71 (61)	67 (59)

NEM TYPE 1

NEM type 1

- syndrome de prédisposition génétique aux tumeurs
- prévalence de 1/20 000 à 1/50 000
- transmission autosomique dominante
- lié à une anomalie du gène de la ménine (11q13)





NEM1

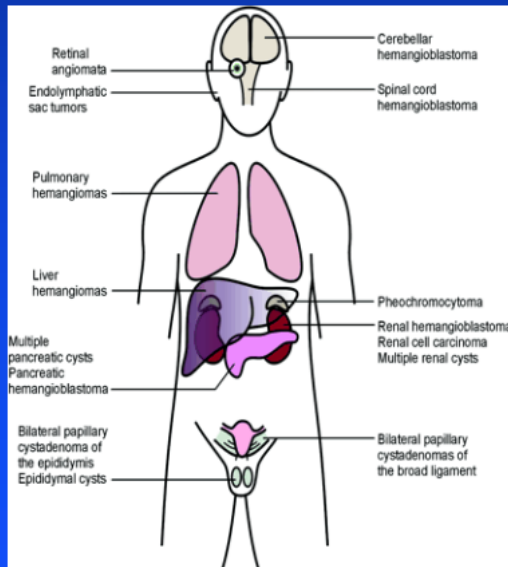
Prévalence :
1/30 000 à 1/100 000

Kouvaraky M.A, 2002

Critères diagnostiques de la NEM1 : deux au moins des éléments suivants doivent être présents

- **Hyperparathyroïdie primaire**
par adénome et/ou hyperplasie, atteinte multiglandulaire, récurrente
- **Tumeur endocrine à localisation duodénale ou pancréatique fonctionnelles** (gastrinome, insulinome, glucagonome, VIPome, autres sécrétions rares, ou **NON fonctionnelles**,
- **Carcinoïdes gastriques à cellules entérochromaffines (ECL)**
- **Adénome antéhypophysaire FONCTIONNEL ou NON FONCTIONNEL**
- **Tumeurs du cortex surrénalien** sécrétant ou non sécrétant
- **Tumeurs endocrines du thymus et des bronches**
- **Un apparenté lié au premier degré avec l'un des critères précédents**

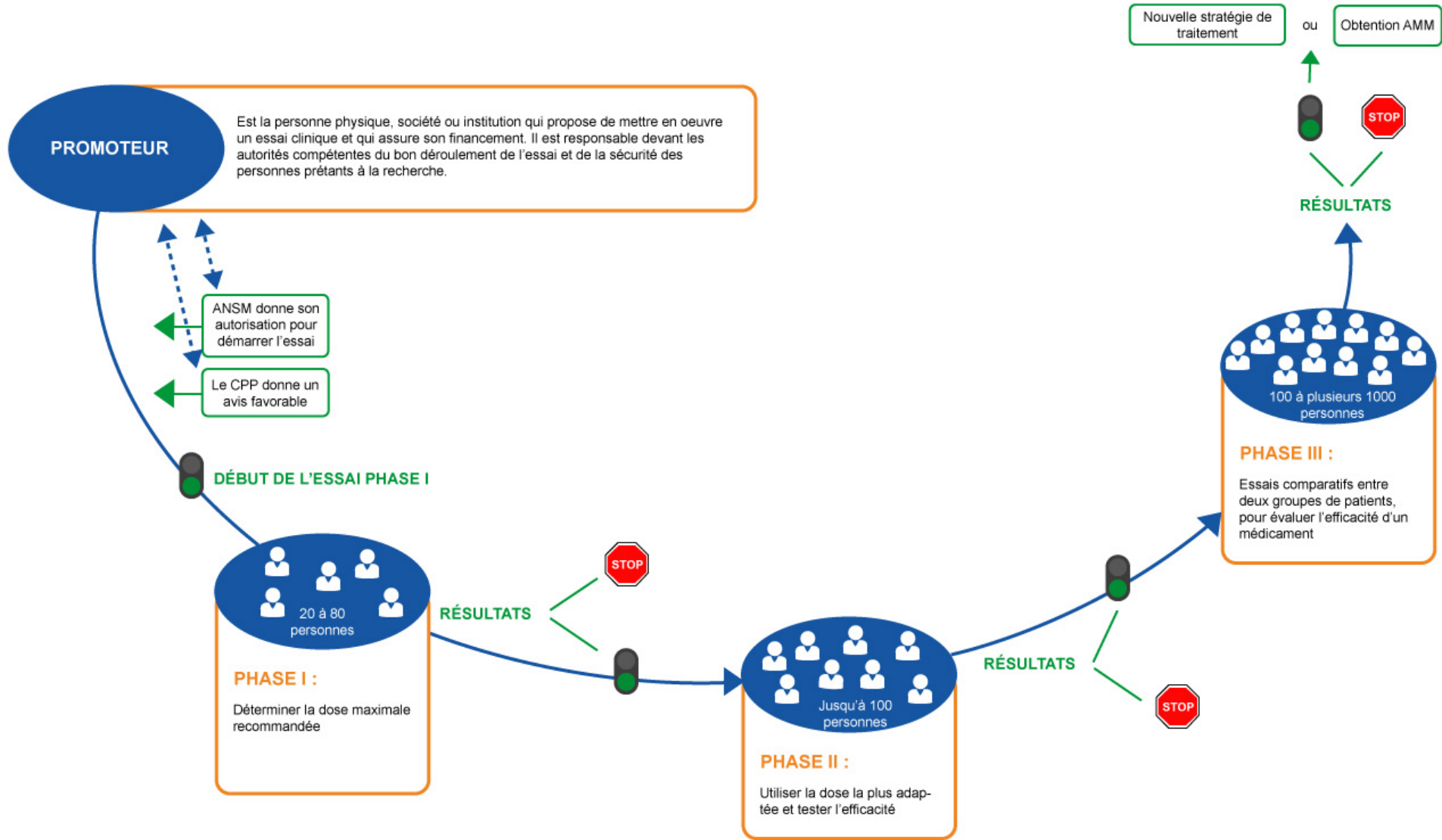
Maladie de Von Hippel Lindau



	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 2C
Manifestations cliniques				
Phéo/ PGL	-	+	+	+
Hémangioblastome SNC	+	+	+	-
Hémangioblastome rétinien	+	+	+	-
T du sac endolymphatique	+	+	+	-
Cancer du rein	+	-	+	-
T/kystes du pancréas	+	-	+	-
Mutations germinales				
Protéines tronquées	+++	+	-	-
Substitutions	+	+++	+++	+++
Mutations fréquentes	délétions	H98Y	R167W	L188V

	Modalités de surveillance	Age de début	Périodicité
Phéo/ PGL	TDM/MU	5 ans	Annuelle
Hémangioblastome SNC	IRM	15 ans	1-3 ans
Hémangioblastome rétinien	F0	5 ans	6 mois
T du sac endolymphatique	IRM	15 ans	1-3 ans
Cancer du rein	TDM/echo	10-15 ans	1-3 ans
kystes du pancréas	TDM/echo	10-15 ans	Annuelle
T neuroendo. du pancréas	TDM/echo	15 ans	Annuelle

Les essais cliniques



AMM / ATU

Dans certaines situations, il est possible d'utiliser un médicament sans AMM :

- ❑ Dans des pathologies graves, rares, au pronostic vital engagé
- ❑ Pour des pathologies nécessitant un traitement commercialisé à l'étranger mais pas en France

L'AFSSaPS délivre une ATU qui peut être :

- ❑ nominative : pour un patient donné
- ❑ de cohorte : pour un médicament proche de l'obtention de l'AMM, pour plusieurs patients, autorisation gérée par le laboratoire avec recueil des données (protocole thérapeutique d'utilisation)

Indications recherche génétique TNE

- Age < 50 ans
- Gastrinome ou Syndrome de Zollinger Ellison
- TNE duodeno pancréatiques multiples
- ACD familiaux
- Hyperparathyroïdie associée (doser calcémie)
- Tumeurs iléales multiples
- Localisation bronchique ou thymique ou duodenopancréatique

Facteurs de risque de toxicité Lutathérapie

- Anomalies morphologiques du rein ou des voies urinaires
- Maladie rénale chronique
- Patient ayant reçu plus d'une ligne de chimiothérapie
- Toute toxicité hématologique grade 2 avant la lutathérapie
- Métastases osseuses
- Antécédent thérapie radiométabolique comme l'IRA thérapie
- Antécédent de tumeur ou hémopathie maligne si rémission < 5 a

- HTA
- Diabète non équilibré

Contre-indications Lutathérapie

- Grossesse
- Antécédent de radiothérapie externe sur plus de 25% de la moelle osseuse
- Chimiothérapie dans les 3 mois précédant la lutathérapie
- Pathologie psychiatrique rendant impossible l'hospitalisation en chambre plombée
- Espérance de vie < 6 mois
- Insuffisance rénale (Cl créatinine < 50 ml/mn)
- Insuffisance cardiaque sévère
- Insuffisance hépatique

Les acides aminés

Nausées et vomissements

Afin d'éviter des symptômes liés au traitement tels que les nausées et les vomissements, une injection intraveineuse d'antiémétique doit être réalisée une demi-heure avant le début du traitement.

Protection rénale et troubles de la fonction rénale

Du fait de l'accumulation potentielle de la substance active du LUTATHERA au niveau rénal, des acides aminés chargés positivement comme la L-lysine et/ou la L-arginine doivent être administrés pour inhiber compétitivement la réabsorption de LUTATHERA au niveau du tubule proximale rénal, conduisant ainsi à une diminution importante de l'irradiation au niveau du rein. Les données de la littérature rapportent une réduction moyenne de l'irradiation rénale de 47%³ lorsqu'une perfusion concomitante d'acides aminés est administrée durant 4h.

Une solution d'acides aminés doit donc être perfusée à un débit constant en parallèle de la solution de LUTATHERA dans le but de réduire l'irradiation rénale. Cette perfusion d'acides aminés doit débuter 30 minutes avant le début de la perfusion de LUTATHERA, et se prolonger pendant 4 heures (voir paragraphe 4.2). Pendant l'administration et les heures suivantes, le patient doit être invité à uriner le plus possible.

La mesure de la créatinine sérique et l'estimation de la clairance de la créatinine doivent être effectuées environ toutes les 4 semaines (voir paragraphe 4.2).

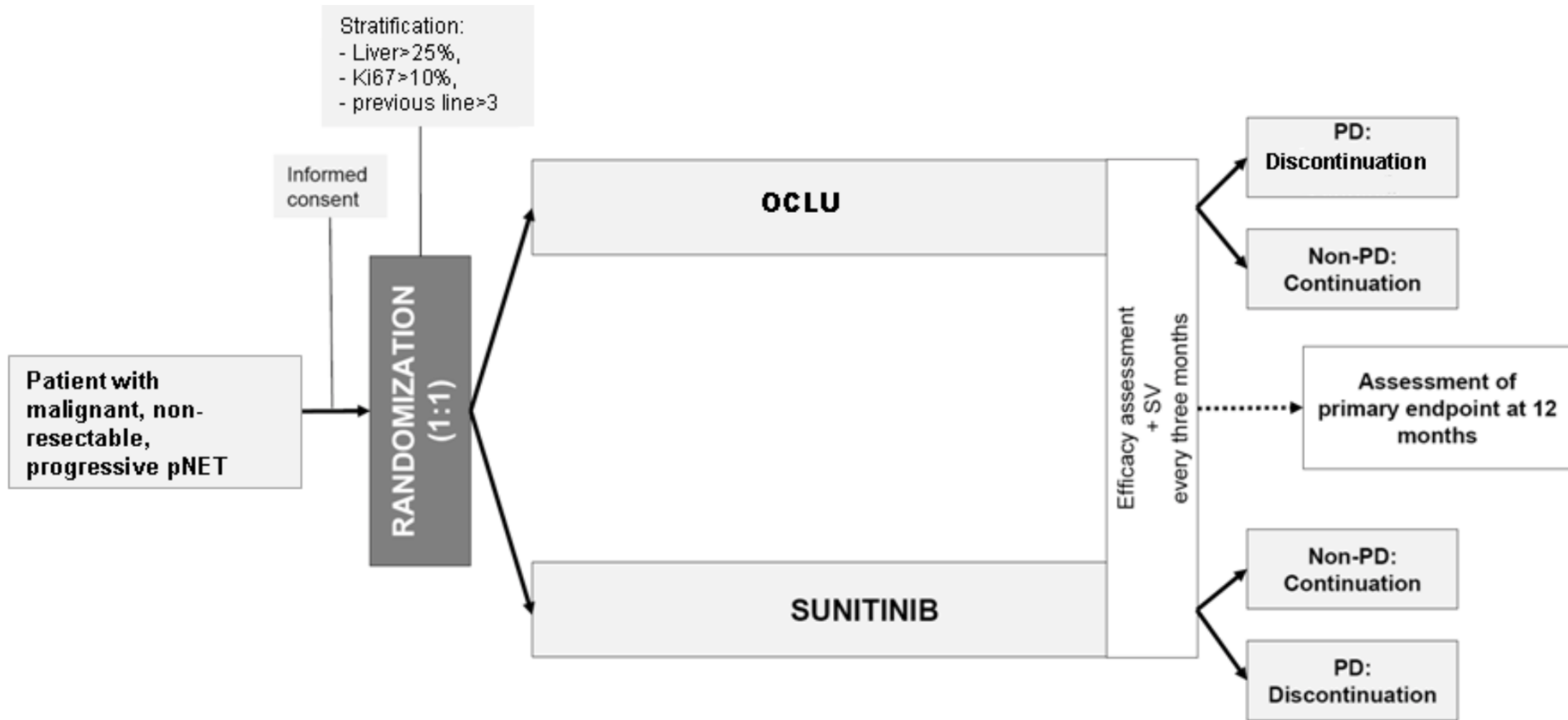
Utilisation d'analogues de la somatostatine

Tout traitement simultané avec des analogues de la somatostatine à libération prolongée doit être évité dans les 30 jours qui précèdent l'administration de LUTATHERA. Pendant cette période, des injections d'analogues de la somatostatine à courte durée d'action peuvent être faites jusqu'à 24h avant l'injection de LUTATHERA.

Troubles de la fonction médullaire et/ou de la formule sanguine

Une surveillance biologique de la fonction hématologique doit être réalisée avant et au cours du traitement, environ toutes les 4 semaines (voir paragraphe 4.2).

Oclurandom



Perfusion par gravité

Depuis son flacon (4), la solution saline s'écoule dans le flacon de radiopharmaceutique (3) via un flux régulé au moyen de la molette de réglage du débit (51). Le flux de solution saline entrant provoque une augmentation de pression dans le flacon du radiopharmaceutique (3) qui voit alors son contenu entièrement aspiré dans la seconde tubulure (6), dont le flux est régulé au moyen de sa molette de réglage du débit (61).

La solution d'acides aminés est administrée par gravité en parallèle.

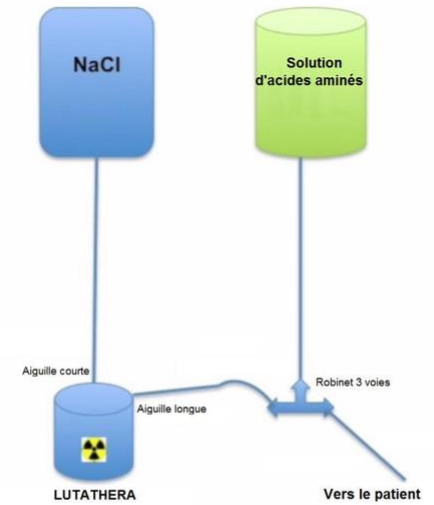
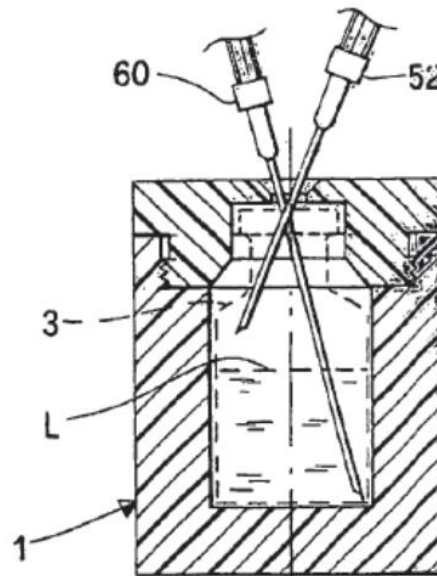
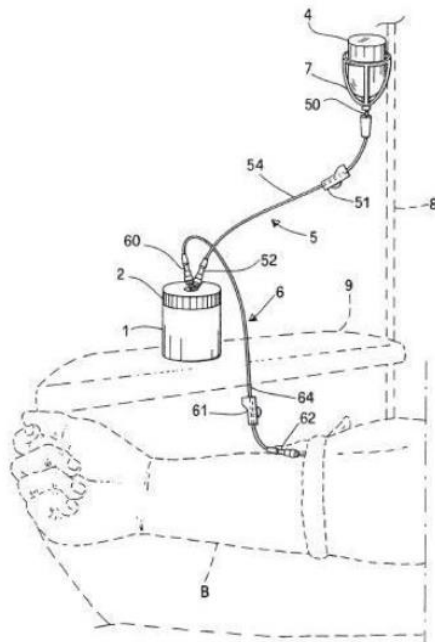


Figure 2: Illustrations de la méthode de perfusion par gravité

Les critères RECIST

Réponse radiologique	Critères de réponse pour les tissus mous (1.1)
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes les lésions cibles
Réponse partielle (RP)	Diminution d'au moins 30% des lésions cibles
Stabilité (S)	Diminution des lésions cibles de moins de 30% Pas de variation de taille Augmentation des lésions cibles de moins de 20%
Progression (P)	Augmentation d'au moins 20% des lésions cibles Et/ou Apparition d'une nouvelle lésion ≥ 10 mm

- **Valable uniquement pour les métastases des tissus mous**
- **et pour les lésions ≥ 10 mm**
- **A évaluer sur 6 à 12 mois (préciser le baseline)**

Les métastases osseuses ne sont pas évaluables selon RECIST.

Perspectives LUTATHERA

- ❑ Intérêt de la **voie intra artérielle hépatique** en cas de métas hépatiques prédominantes?
☞ **efficacité x 3 par rapport voie systémique !**

Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. Kratochwil et al, Endocr Relat Cancer, 2011

- ❑ Intérêt des **antagonistes** des récepteurs de la somatostatine? (rapport bénéfice/toxicité)

Comparison of somatostatine receptor agonist and antagoniste for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. Wild et al, J Nucl Med 2014

- ❑ Intérêt de **l'hyperfractionnement ?** (5 cycles de ^{177}Lu -DOTATATE au lieu de 4 ; activité cumulée 27,8 GBq) pour réduire risque de toxicité hématologique et rénale

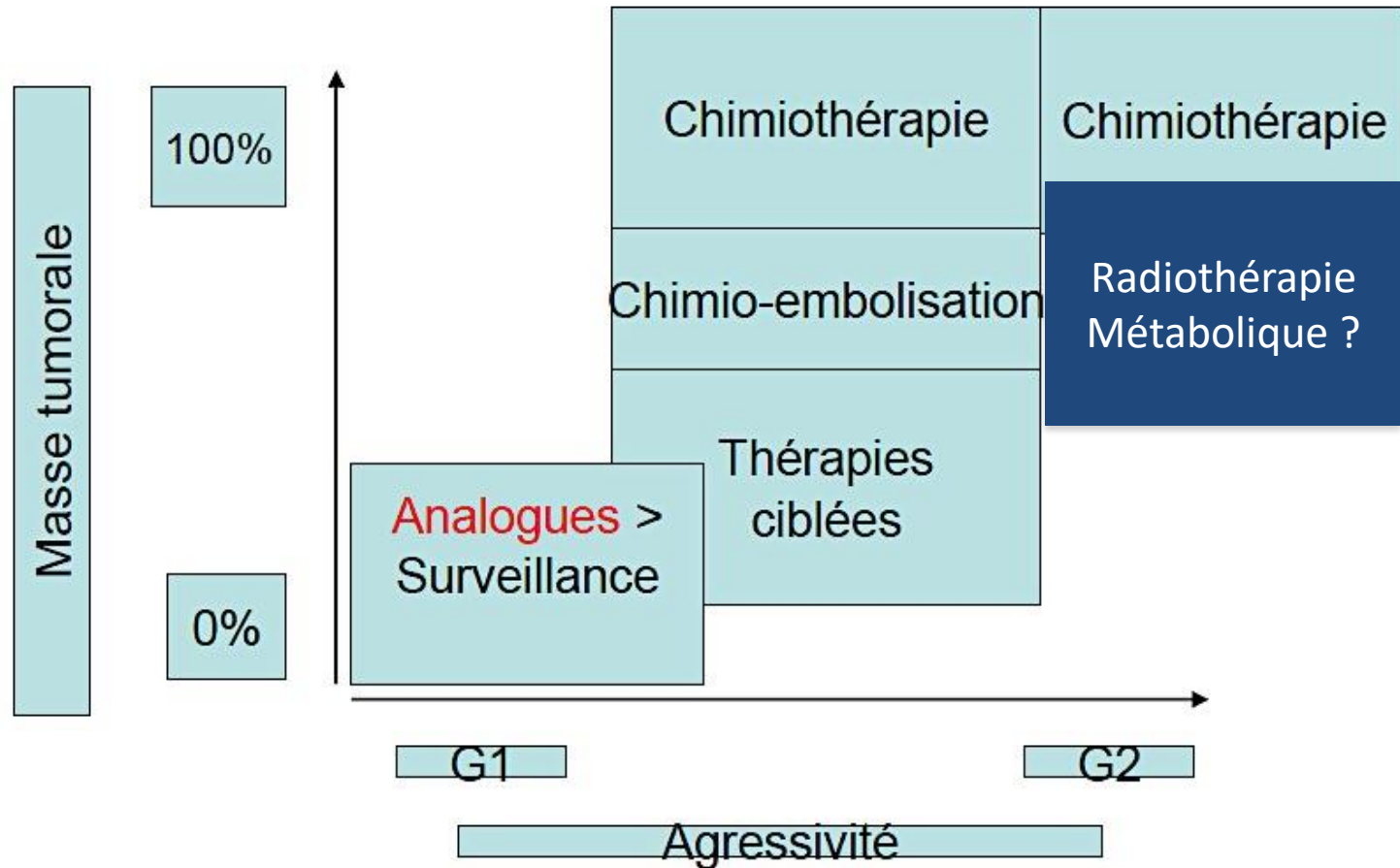
^{177}Lu -Dota- octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study . Paganelli G, et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014

- ❑ Intérêt d'une **potentialisation par chimiothérapie ?** (TE pancréatiques)

^{177}Lu -Octreotate in combination with capecitabine and temozolomide in advanced low-grade neuroendocrine tumors. Claringbold PG et al, Cancer Biother Razdiophar, 2012

- ❑ Traitement **séquentiel** des TE Bulky par ^{90}Y -DOTATOC (grosses tumeurs) puis ^{177}Lu -DOTATATE (petites tumeurs)? *Kong et al, Eur J nucl Med Mol Imaging 2016*

Lutathérapie: stratégie antitumorale en pratique ?



En particulier si petites métastases diffuses de petite taille fixant intensément l'octréotide

Résultats très prometteurs – Toxicité hémato/rénale

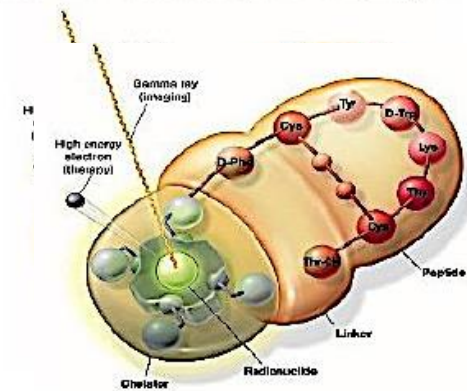
Lutathérapie: RIV par LUTATHERA

80% des TNE expriment les récepteurs de la somatostatine

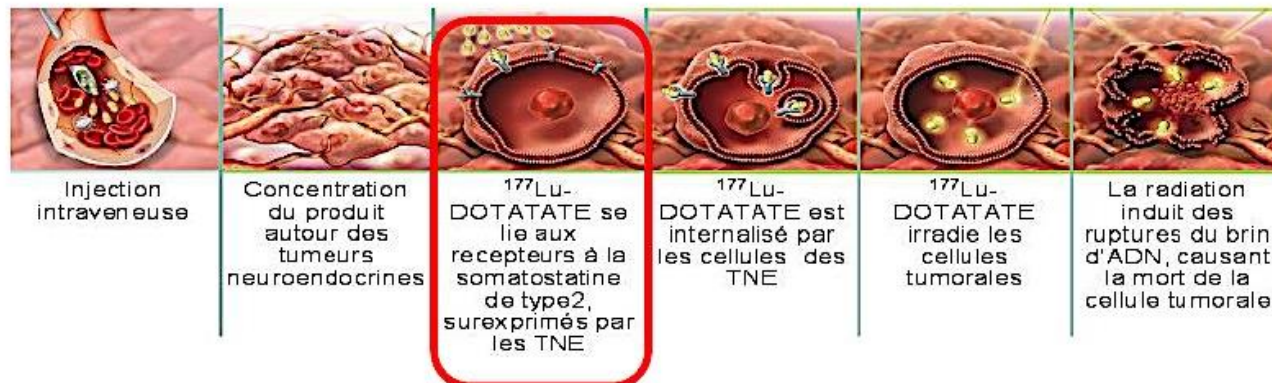
□ Radiopharmaceutique = **^{177}Lu -DOTATATE**
(LUTATHERA[®])

- Vecteur = **DOTATATE** = peptide
- Radionucléide = **Lutétium177** chélaté au peptide
 - émetteur d'électrons de haute énergie (effet thérapeutique)
 - émetteur de rayonnements γ (imagerie)

Structure d'un radiopharmaceutique²



□ Mécanisme d'action



☞ *grande précision dans la distribution du rayonnement à la tumeur*