



Radiothérapie Interne Vectorisée

**Principe, réalisation pratique, résultats, effets II,
surveillance, où se faire traiter**

Equipe Endocrinologie et Médecine Nucléaire
CHU Bordeaux

Dr Magalie Haissaguerre

Journée patients-soignants du GTE, Hopital Cochin, 6 octobre 2017

Définition

Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) ?



TRAITEMENT anti-cancéreux

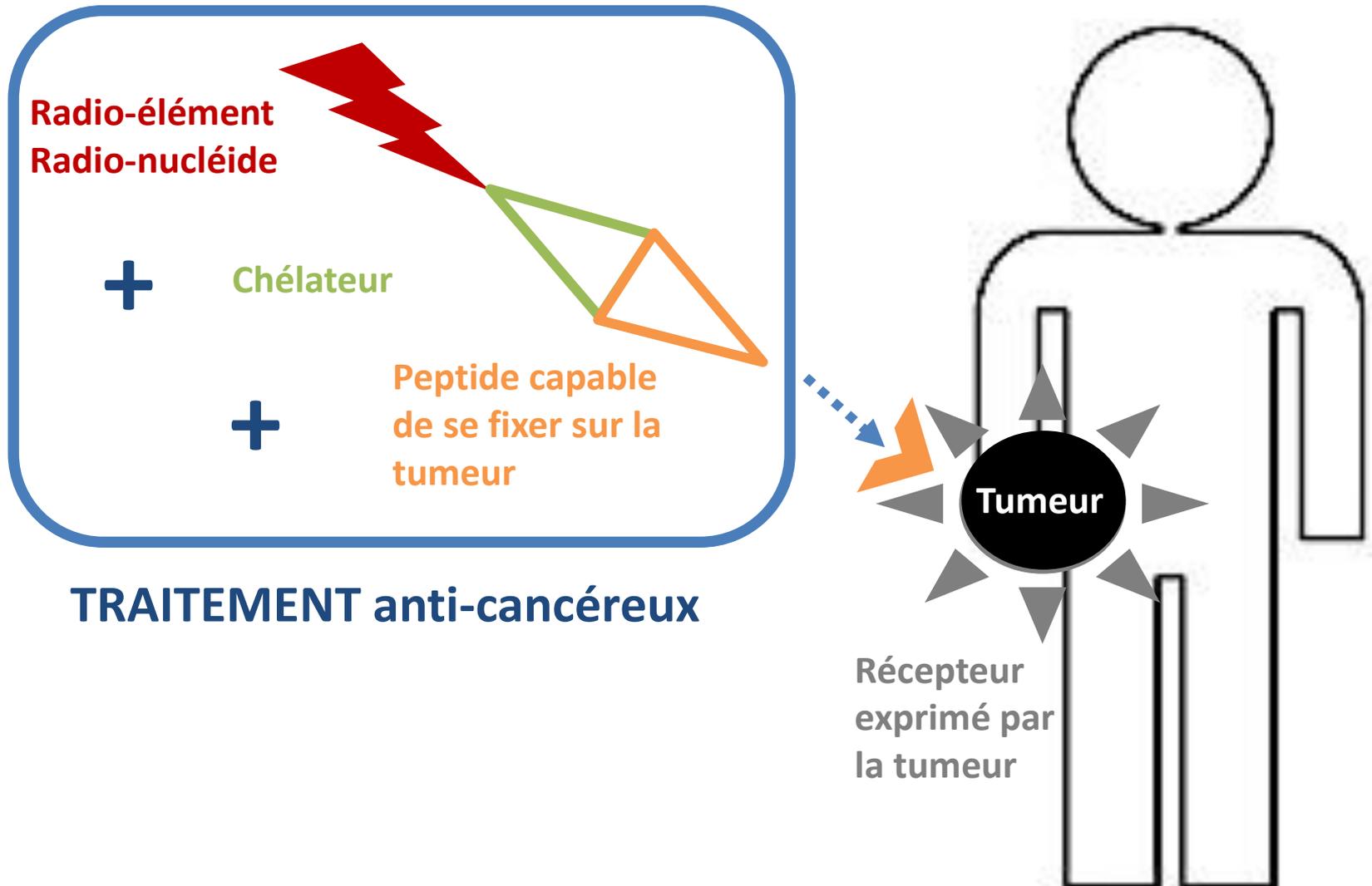
- **Tumeur Neuroendocrine**
- **Cancer Thyroïdien**
- **Lymphome**



Action ciblée sur les tumeurs
Toxicité limitée sur les tissus sains

Principes

Radiothérapie Interne Vectorisée



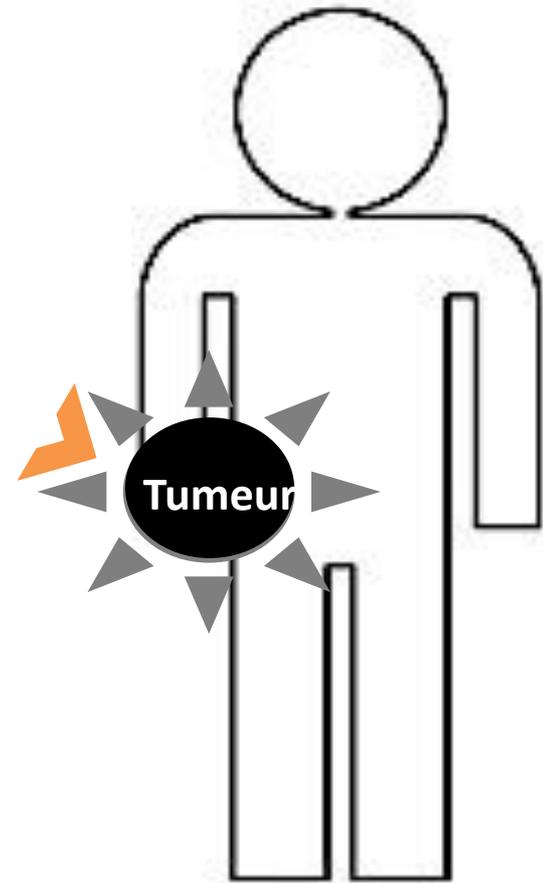
Exemple de Radiothérapie Interne Vectorisée

RIV au DOTA tyr 3 octréotate marqué au Lutétium 177



TRAITEMENT anti-cancéreux

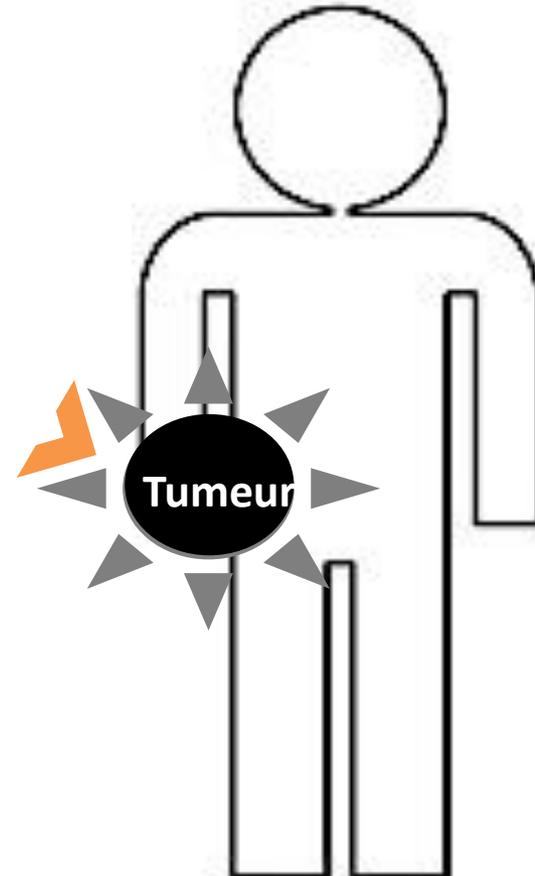
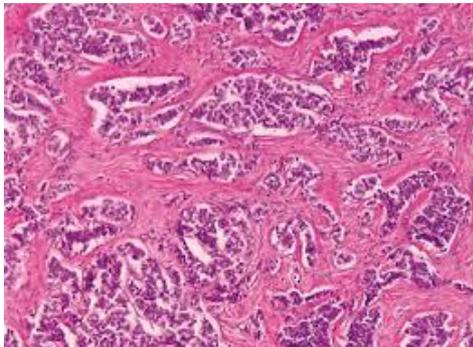
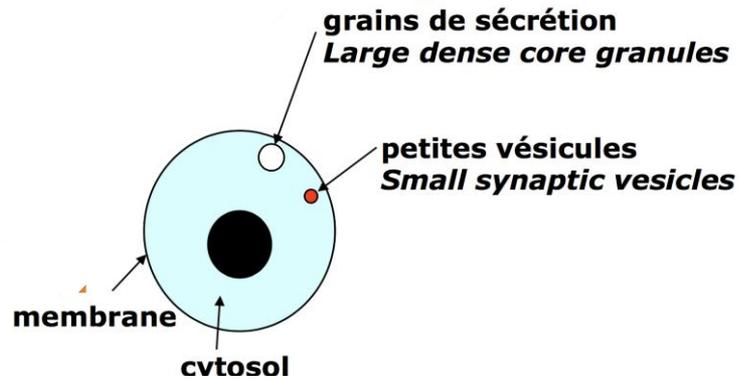
- **Tumeur Neuroendocrine**
- **Traitement par Lutathérapie**
- **Cancer Thyroïdien**
- **Lymphome**



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



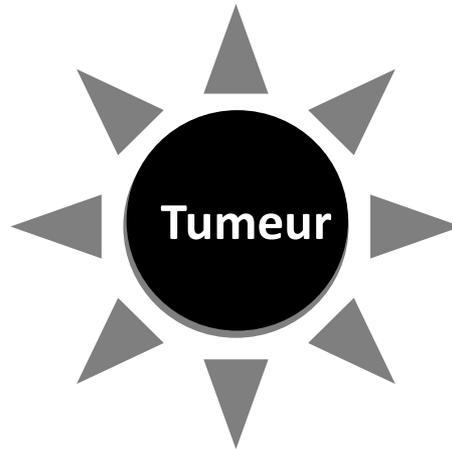
Les tumeurs neuro-endocrines (TNE)

Différentes classifications

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

Localisation :

- Pancréas
- Intestin Grêle
- Poumon



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

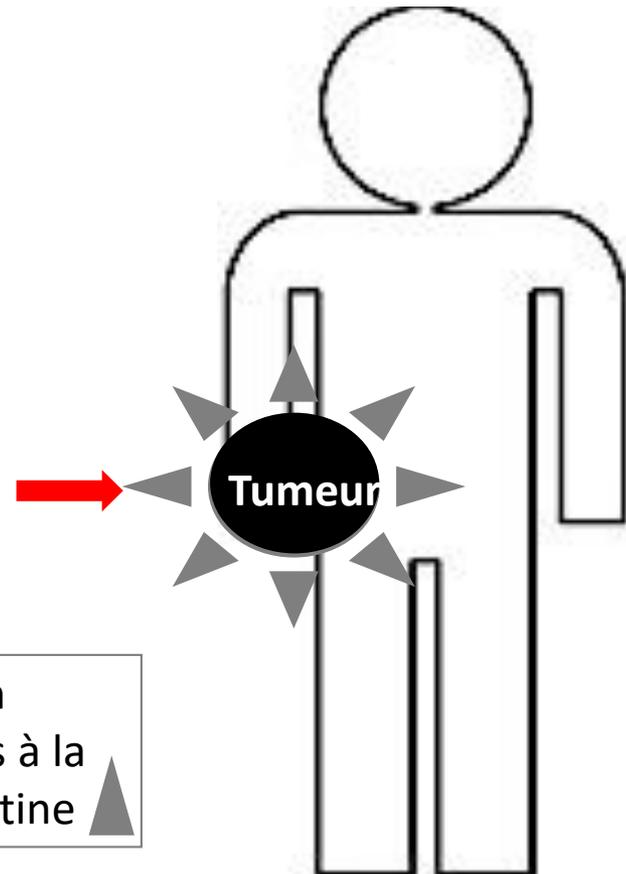
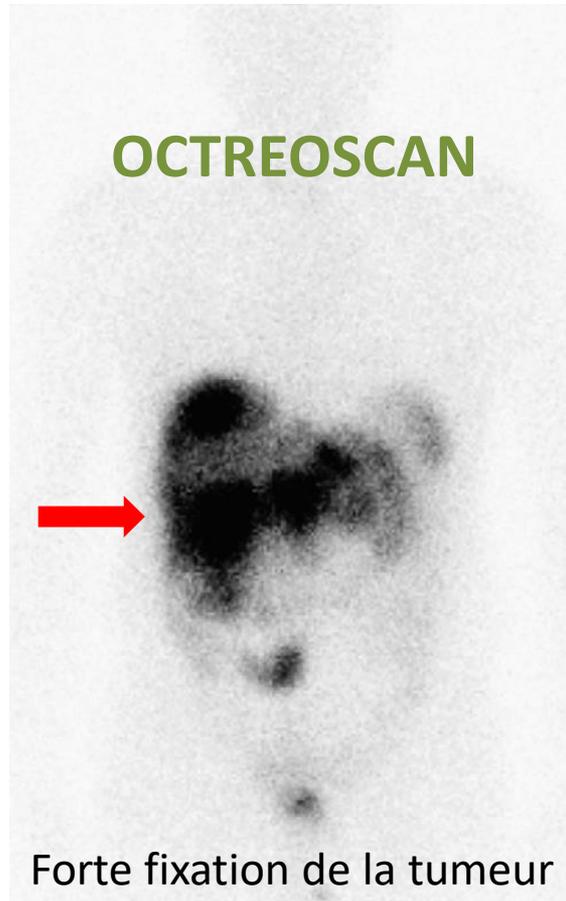
Bien différenciées vs Peu différenciées

Lentement évolutives vs Rapidement évolutives

→ Pronostic et Traitement

Les tumeurs neuro-endocrines (TNE)

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



Permet traitement par Lutathérapie

Traitement des Tumeurs Neuroendocrines

CHIRURGIE

Analogues de
la
somatostatine

Radiothérapie
métabolique ou RIV
→ LUTATHERAPIE

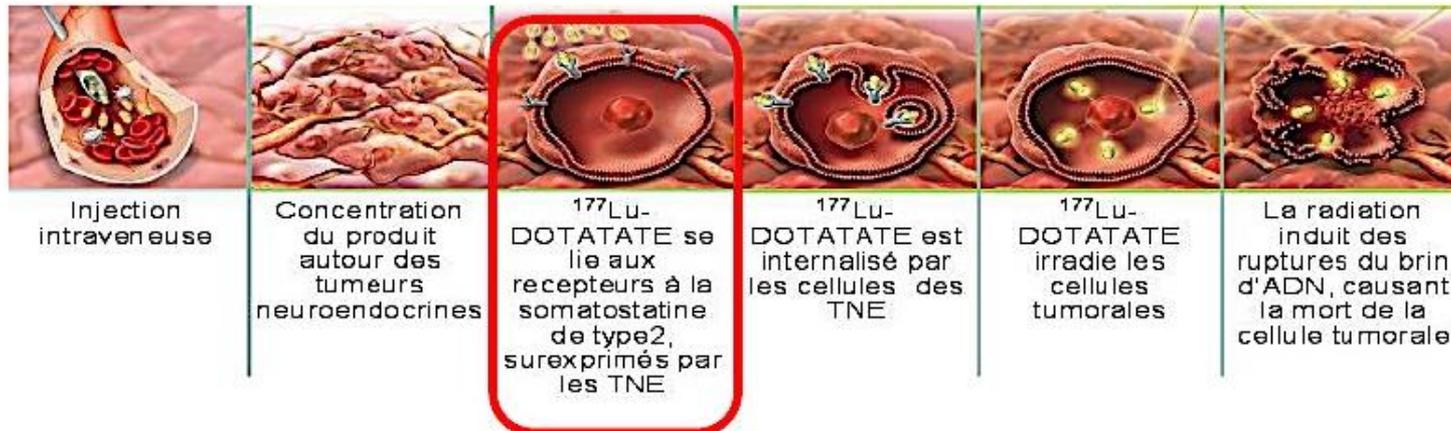
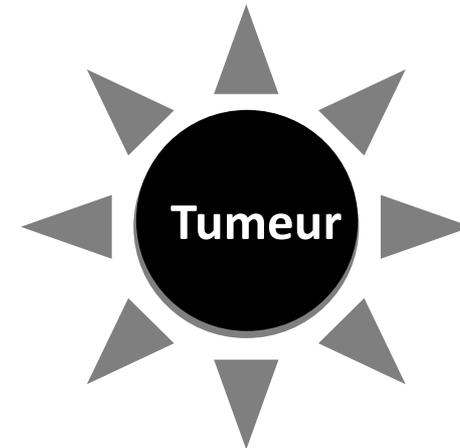
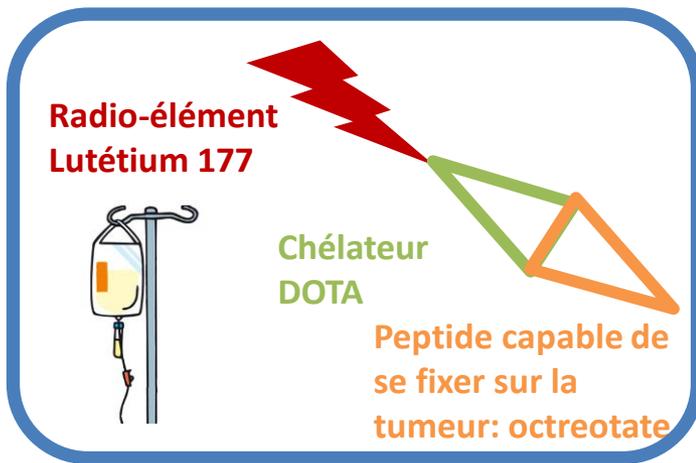
CHIMIOOTHERAPIE

Chimio-
embolisation

Thérapie ciblée

Lutathérapie: RIV par LUTATHERA

80% des TNE expriment les récepteurs de la somatostatine ▲



☞ grande précision dans la distribution du rayonnement à la tumeur

Lutathérapie: indications

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

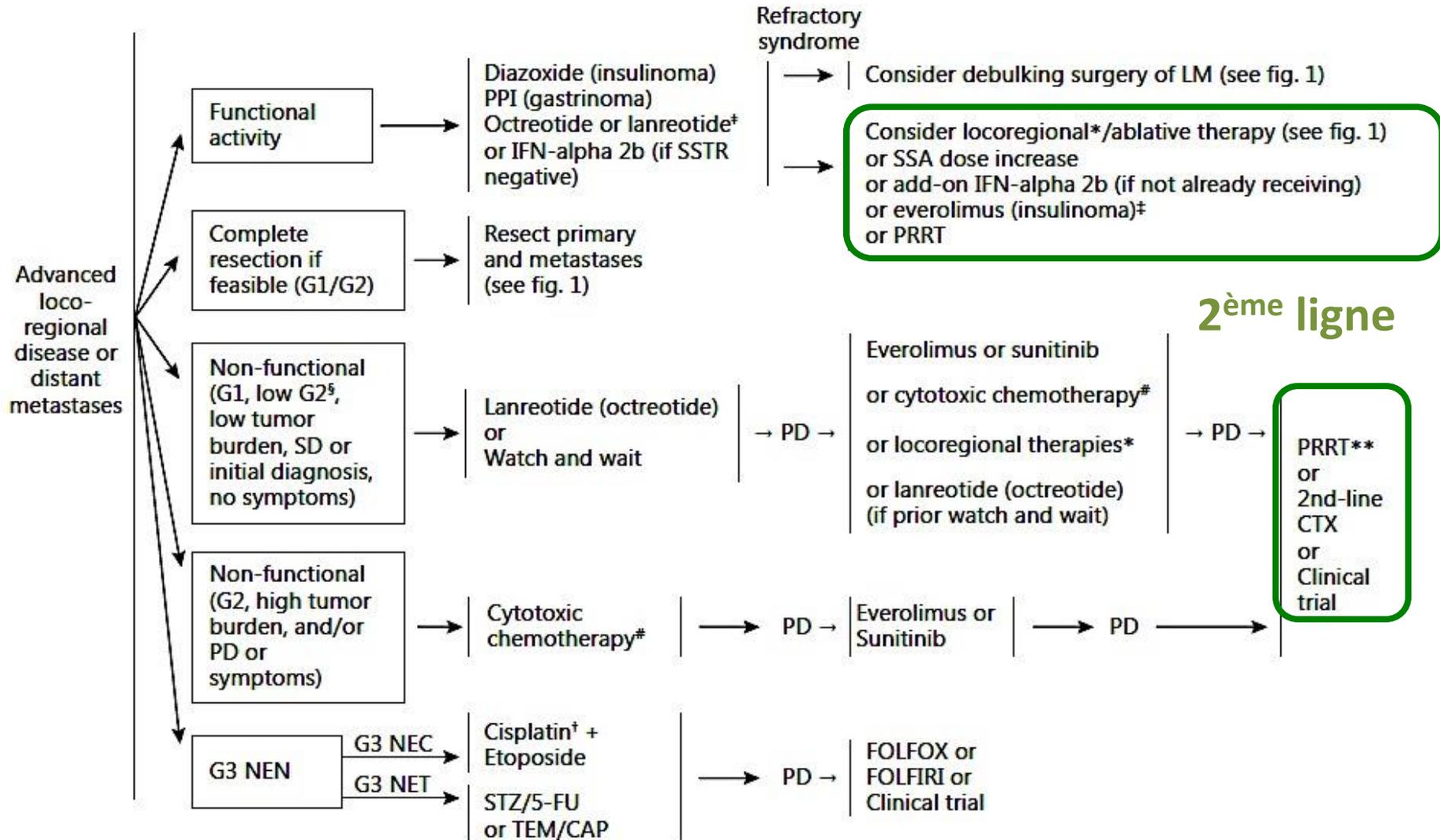
1^{ère} ligne ?



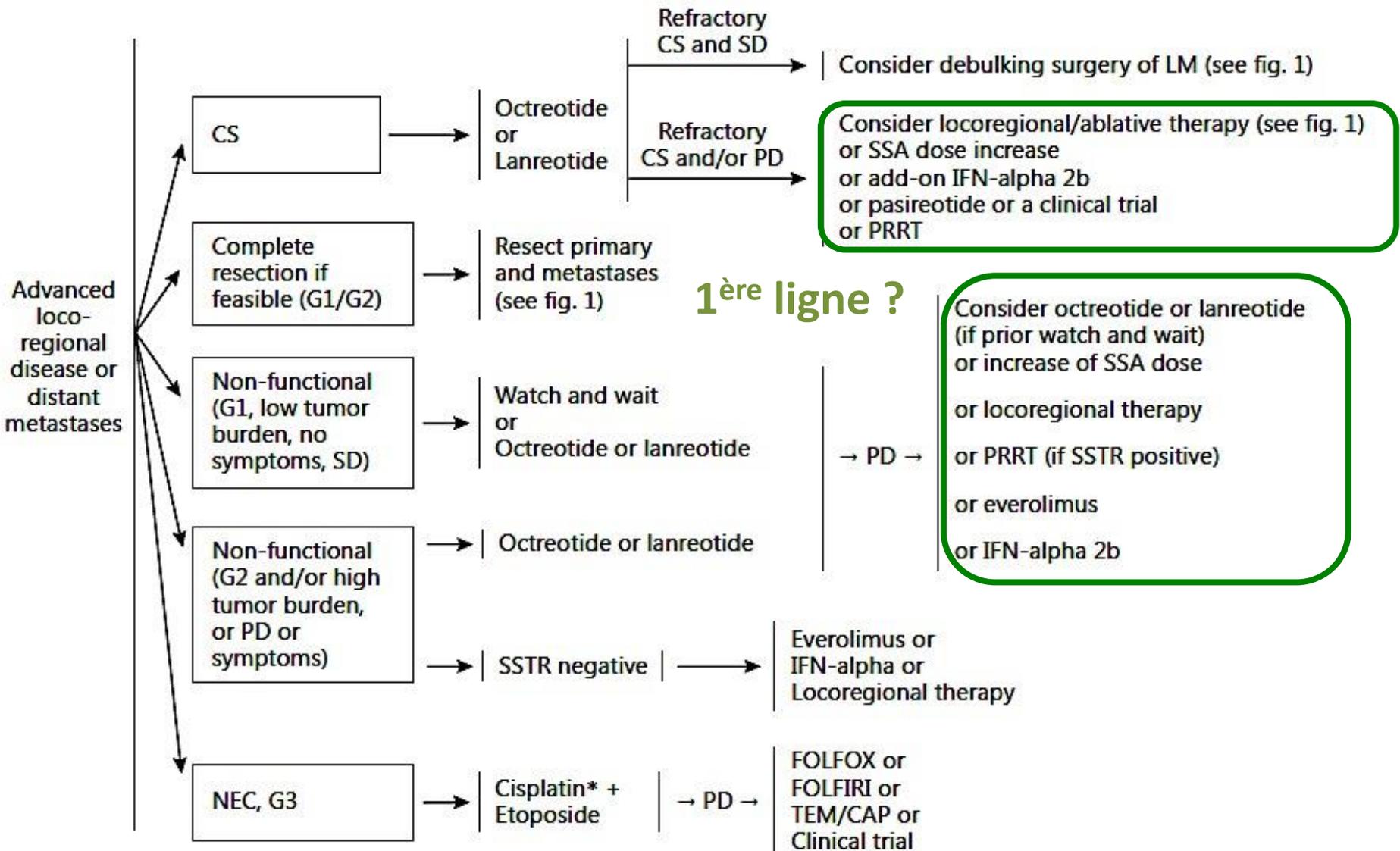
Options

- 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: indications

LE PATIENT

- Bon état général (OMS < 2)
- **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 duodéno-pancréatiques:** échec au moins 1 ligne de traitement
- **TNE de l'intestin grêle:** possible en 1^{ère} ligne de traitement

Lutathérapie: en pratique pour le médecin

1. **Y penser devant un patient avec une TNE bien différenciée**
 - * **KI67 < 20%**
 - * **fixant l'octréoscan (\geq Grade 2 Rotterdam)**
 - * **progression RECIST \leq 12 mois**
2. Validation **RCP RENATEN**
3. Vérifier **absence CI**: fonction rénale/cardiaque/NFS/Bilirubine
4. **Procédure demande Lutathérapie**

Lutathérapie en France: 3 procédures possibles

- **Protocole OCLURANDOM: sunitinib vs lutathérapie**

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

- **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 validée en oct 2017 ...**

(Autorisation Mise sur Marché effective à partir de janvier 2018)

Document ATU à remplir: 2 pages

ANNEXE D1

LUTATHERA 370 MBq/mL, solution pour perfusion Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte	
Transmettre cette fiche de préférence par e-mail à : ATU Lutathera - Advanced Accelerator Applications E-mail: atu.lutathera@afacap.com Fax: +33 (0)4 50 93 30 71	FICHE DE DEMANDE D'ACCES AU TRAITEMENT (1/3)

1. Informations concernant le patient

INITIALES Nom [] [] [] Prénom [] [] []	SEXE M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	Date de naissance [] [] [] [] [] [] [] []	Poids (kg) [] [] [] [] [] []
			Taille (cm) [] [] [] [] [] [] [] []

2. Critères d'éligibilité et histoire de la maladie

a) Le patient est-il atteint d'une tumeur neuroendocrine progressive bien différenciée de l'intestin moyen (jéjunum, iléon, appendice et partie ascendante du côlon) ? Oui Non
Si oui, merci de préciser : _____
La date de premier diagnostic : [] [] [] [] [] [] [] []
Localisation des métastases éventuelles : Aucune Foie Os Ganglion
 Autres, précisez : _____

Le détail du stade selon la classification TNM ENETS 2007 (cocher une case par ligne) :

	X	0	1	2	3	4
T	<input type="checkbox"/>					
N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>
M	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NA	<input type="checkbox"/>

L'indice de prolifération Ki67 : [] [] [] % Non déterminé (cocher cette case)
Grade histologique (classification des TNE) : Grade I Grade II Grade III Non déterminé

b) La tumeur du patient présente-t-elle des lésions viscérales négatives ou mixtes (positives et négatives), à la TEP ou à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine ? Oui Non

c) Le patient a-t-il d'autres antécédents de tumeurs malignes ? Oui Non
Si oui, merci de préciser : _____

d) Le patient présente-t-il une autre pathologie non contrôlée (telle que diabète ou hypertension non contrôlés, infection non résolue...)? Oui Non
Si oui, merci de préciser : _____

e) Le patient a-t-il déjà reçu une thérapie métabolique ou vectorisée ? Oui Non
Si oui, merci de préciser (quelle thérapie, posologie, dates...) : _____

f) Le patient est-il traité par des analogues de la somatostatine :
A action prolongée ? Oui Non A courte durée d'action ? Oui Non

g) Le patient a-t-il déjà été traité par chimiothérapie ? Oui Non
Si oui, merci de préciser (type de traitement, date, posologie...) : _____

h) Date à laquelle le dossier du patient a été évalué en réunion de concertation pluridisciplinaire : [] [] [] [] [] [] [] []
Et précisez si un référent du réseau RENATEN a été impliqué : Oui Non

3. Paramètres biologiques

Date de la dernière évaluation biologique : [] [] [] [] [] [] [] []		
Paramètre		Si anormal, préciser :
ASAT	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
ALAT	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
Albuminémie	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
Bilirubinémie totale	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
Taux de prothrombine	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
Clairance de la créatinine	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
Hémoglobine	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
Leucocytes totaux	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
Granulocytes Neutrophiles	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	
Plaquettes	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Non réalisé	

4. Planification souhaitée

A quelle date souhaitez-vous pouvoir administrer sa première perfusion de LUTATHERA au patient ?
[] [] [] [] [] [] [] []

Une fois l'accord d'accès au traitement obtenu, nous vous rappelons que compte tenu des contraintes logistiques, un délai minimum de 2 semaines sera nécessaire pour commander LUTATHERA.

5. Commentaires

Je soussigné, Dr., m'engage à prescrire LUTATHERA conformément au PUT et au RCP, et notamment à :

- mettre en place une méthode efficace de contraception pour toutes les patientes susceptibles de procréer ou pour tout patient dont le partenaire est susceptible de procréer, pendant toute la durée du traitement et durant les 6 mois suivant la dernière administration de LUTATHERA,
- faire pratiquer un test de grossesse dans les 7 jours précédant l'administration de LUTATHERA ainsi que le jour même, pour toute patiente susceptible de procréer

6. Validation de la demande

	Tampon ou coordonnées (dont au minimum nom, tel et adresse e-mail)	Date	Signature
Médecin		[] [] [] [] [] [] [] []	
Pharmacien		[] [] [] [] [] [] [] []	

7. Accord d'inclusion

Cadre réservé au laboratoire

Nom complet	Fonction	Accord d'inclusion	Date	Signature
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	[] [] [] [] [] [] [] []	
EN CAS D'ACCORD : INITIALES DU PATIENT ET NUMERO ATTRIBUE DANS L'ATU DE COHORTE				
Nom [] [] [] Prénom [] [] Numéro attribué [] [] [] [] [] [] [] []				

Réponse en 3 jours !

Lutathérapie: combien ça coute ?

Protocole OCCLURANDOM (3A)

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

ATU nominative

TNE bien différenciées **pancréatiques/rectales**

Progressives, non résécables

Fixant Octréoscan ≥ 2

Attention cardiopathie carcinoïde !

Lutathérapie: 4 cures espacées de 8 semaines

12 semaines

Résultats
morphologiques

1^{ère}
cure

2^{ème}
cure

3^{ème}
cure

4^{ème}
cure

8 semaines

6 mois

9 mois

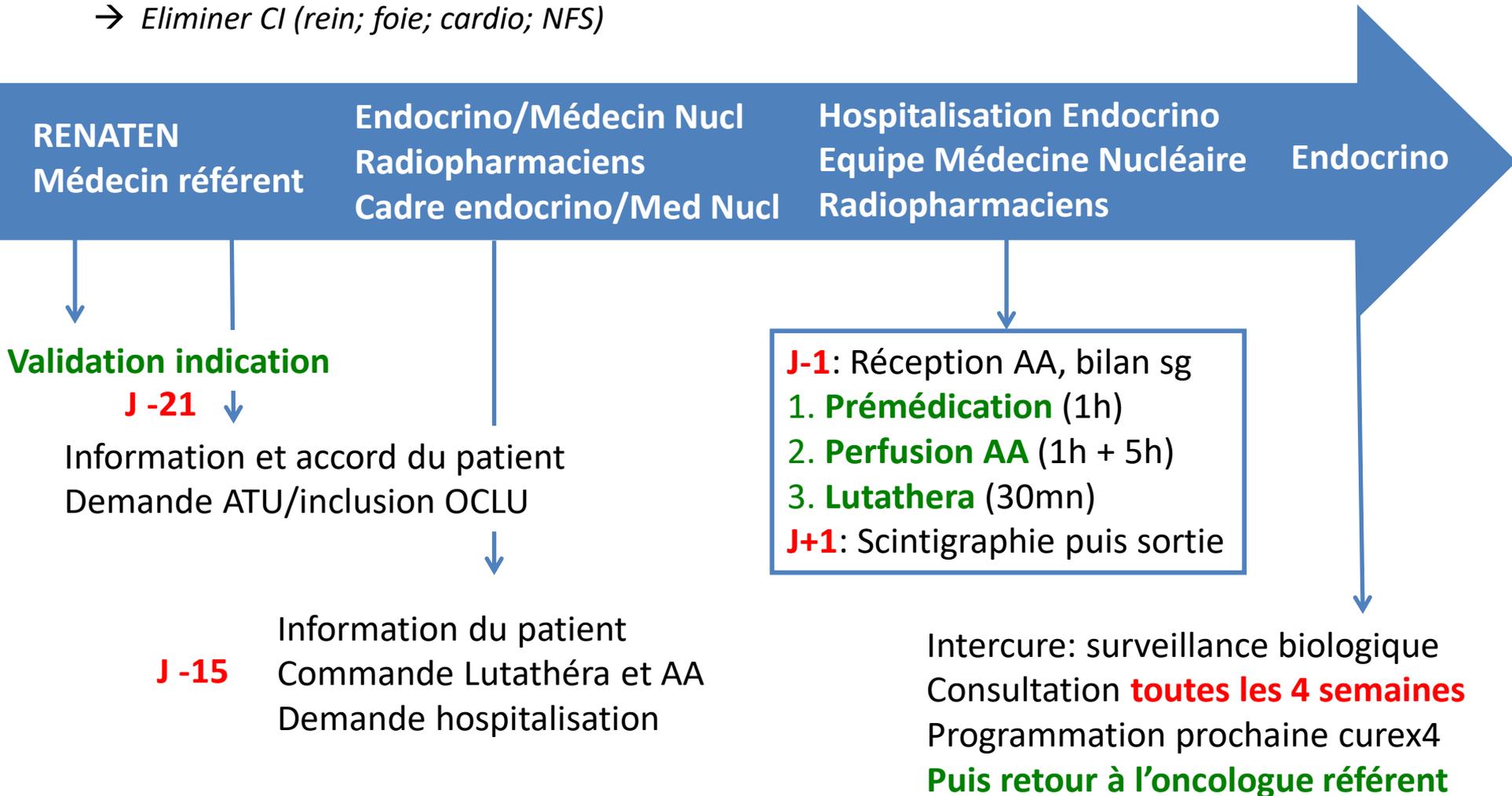
Penser à décaler les analogues SMS (Sandostatine ou Somatuline) min 15j avant la cure +++
Durée totale : 8 mois

Traitement = 29,6 GBq de ¹⁷⁷Lu-DOTA-Tyr-Octreotate répartis en 4 administrations de 7,4GBq chacune (200mCi) espacées de 8 semaines voire 16 semaines selon toxicité

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)

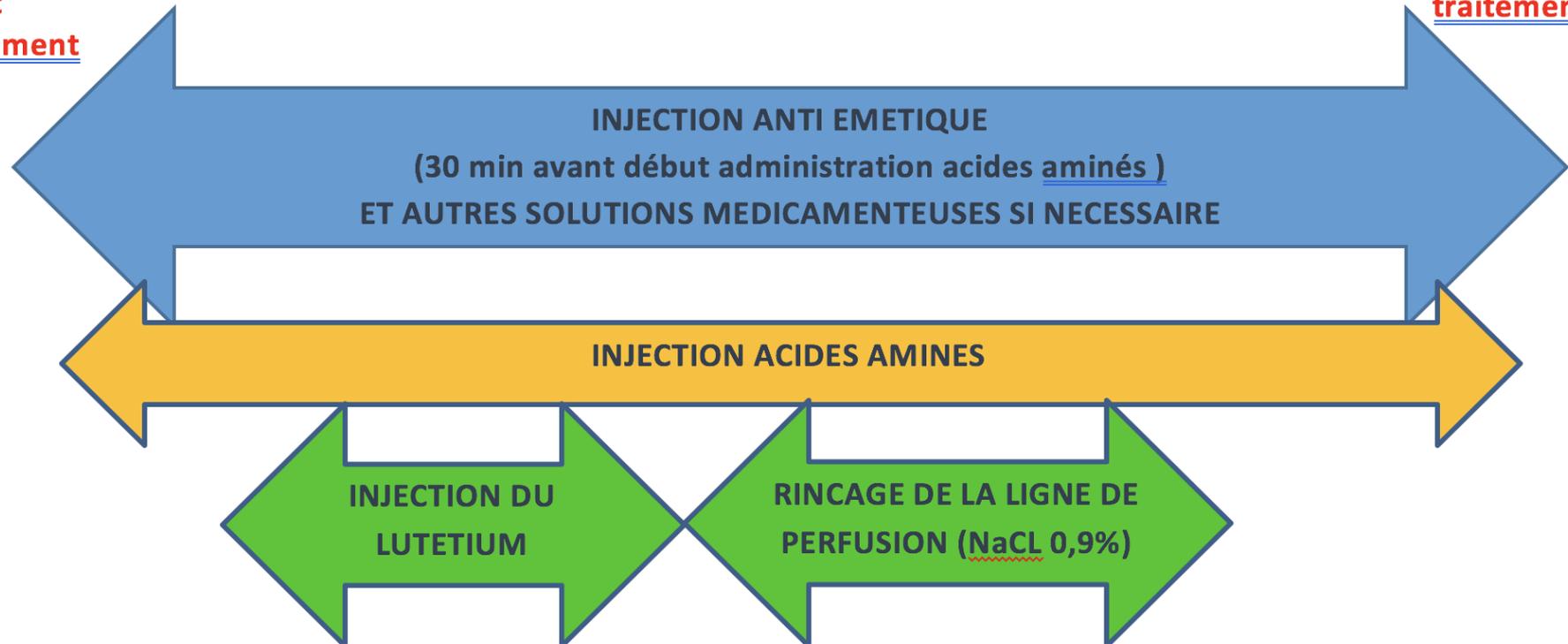


Les 3 phases du traitement

SYNTHESE DES PHASES D'ADMINISTRATION DU TRAITEMENT

Début
traitement

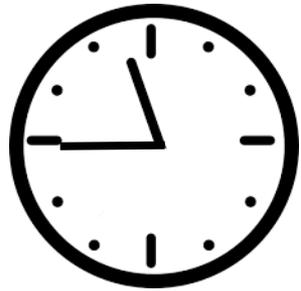
Fin
traitement



Lutathérapie: exemple pratique 1 cure = 1 journée



Etape 1: Petit déjeuner léger; Prise habituelle des médicaments;
Pose de 2 voies d'abord veineux par l'infirmière
Prémédication anti émétique



Etape 2: **Perfusion des acides aminés** (2L en 4 à 6h minimum)
pour protéger les reins de la toxicité potentielle II radioactivité
Surveillance nausées et tension artérielle toutes les 10 mn
Diminution vitesse perfusion et anti nauséeux si besoin



Etape 3: Après 1h d'acides aminés (au moins 250 ml)
Perfusion LUTATHERA par l'équipe de médecine nucléaire
(durée 20-30mn) Vérification bon fonctionnement perfusion
Pas d'effet secondaire immédiat



Etape 4: Poursuite de la perfusion d'acides aminés pendant au moins 4h. *Surveillance clinique simple. ECG à la fin de la perfusion.*
Surveillance 1 nuit puis retour à domicile

Exemple Lutathérapie (CHU Bordeaux): une chambre protégée (plombée)



Exemple Lutathérapie (CHU Bordeaux): une chambre protégée (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: 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)

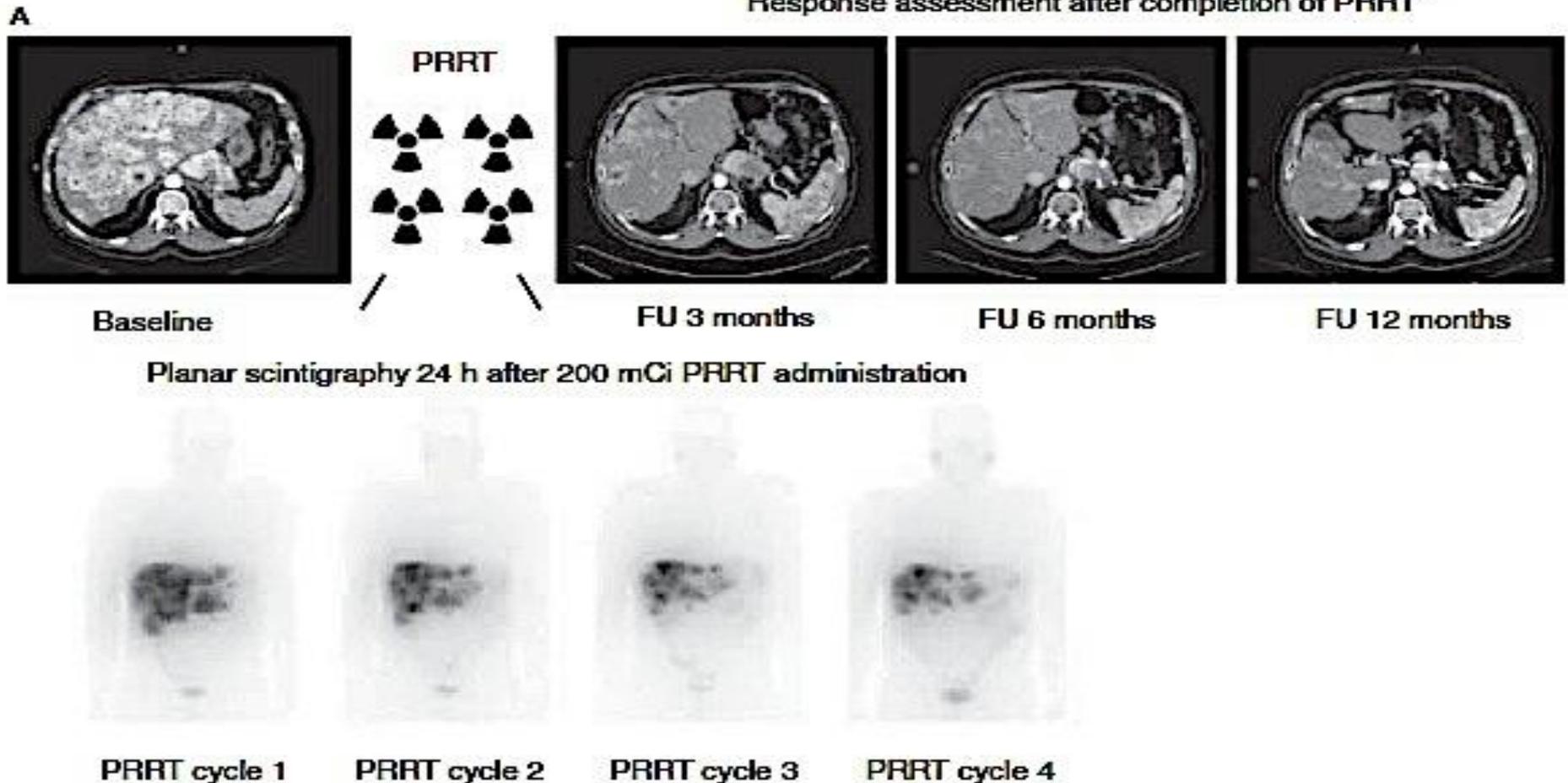
Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors

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



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)

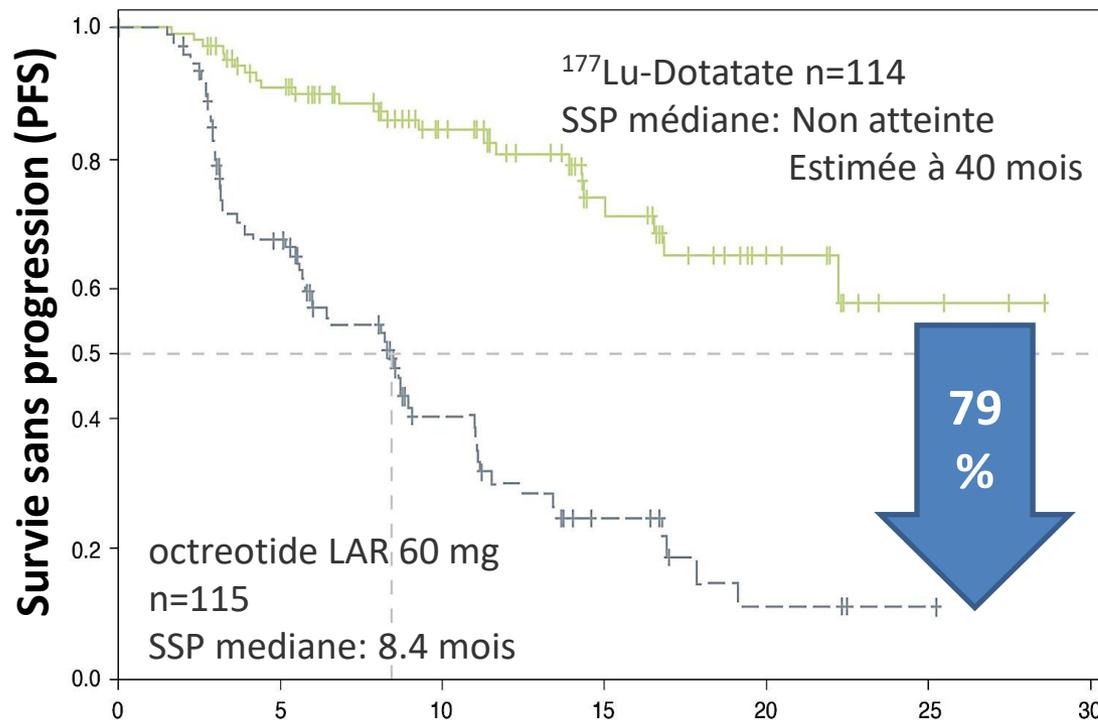
n = 115

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



Lutathérapie:

➤ 79% risque progression

➤ Mortalité

➤ PFS et OS

66% stabilisation

18% réponse partielle

Qualité de vie ? Toxicité ? Syndr sécrétoire ?

Résultats obtenus grâce aux équipes médicales et paramédicales, à l'industrie pharmaceutique et aux patients ...

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

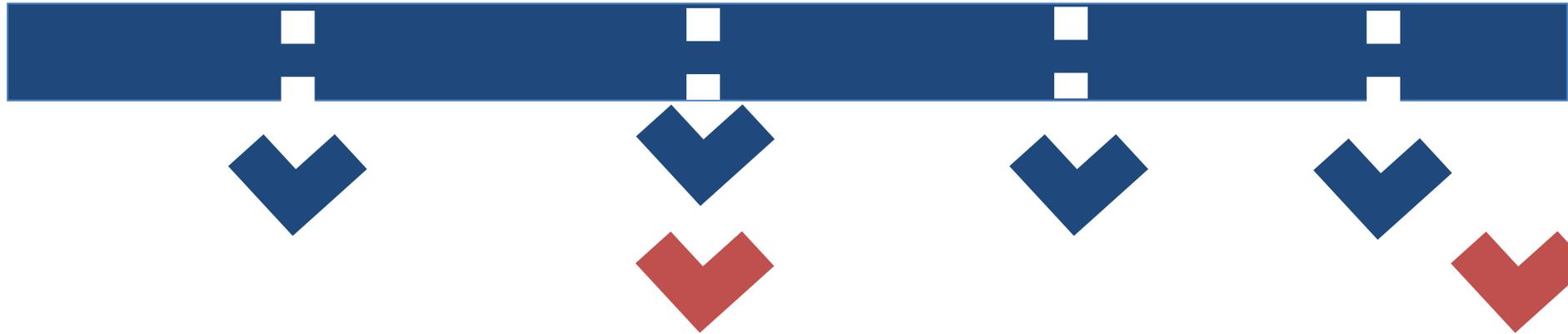
Surveillance intercure LUTATHERA

1^{ère} cure

2^{ème} cure

3^{ème} cure

4^{ème} cure

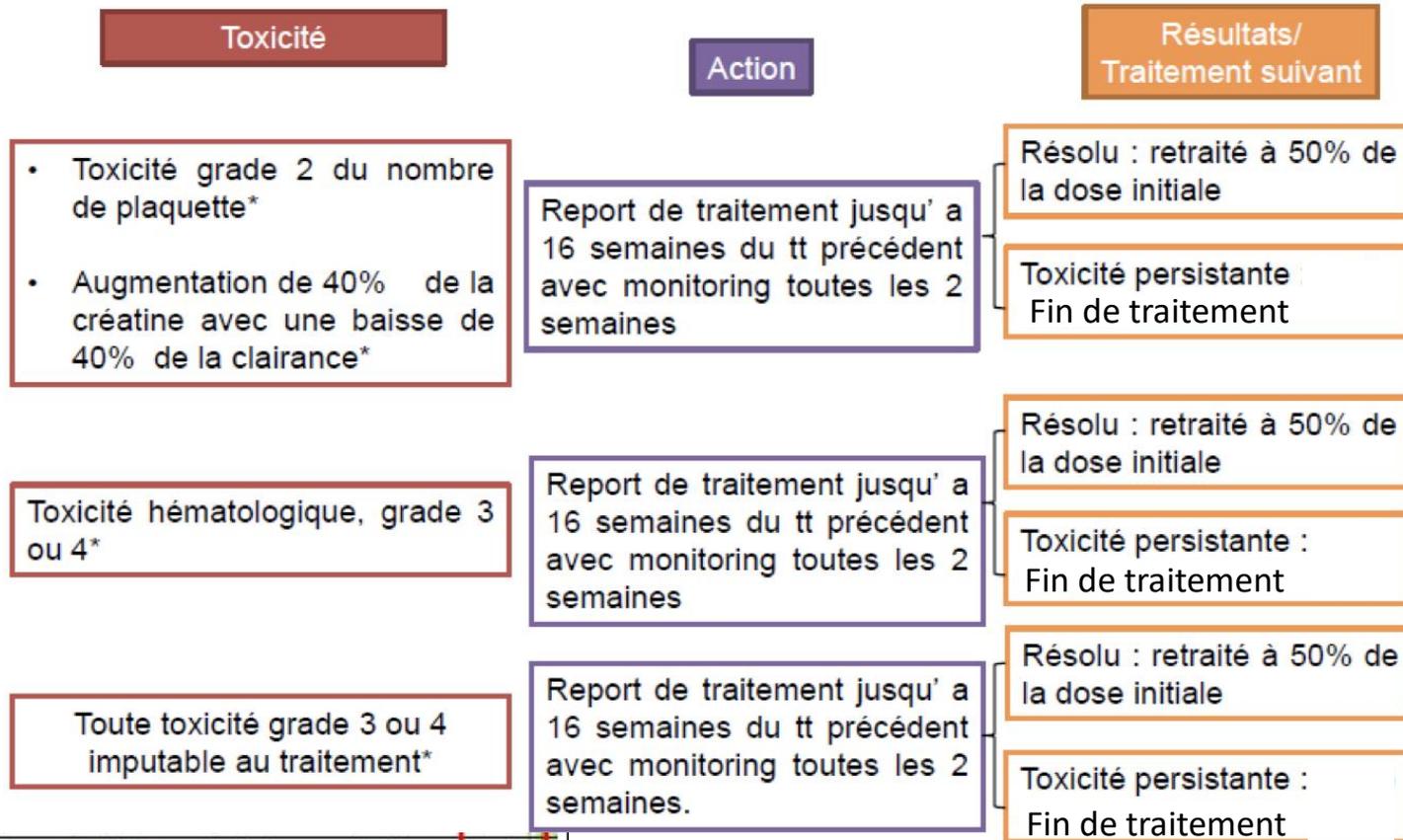


1 bilan morphologique par scanner ou IRM
entre la 2^e et la 3^e cure + 3 à 6 mois après la 4^{ème} cure



- 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

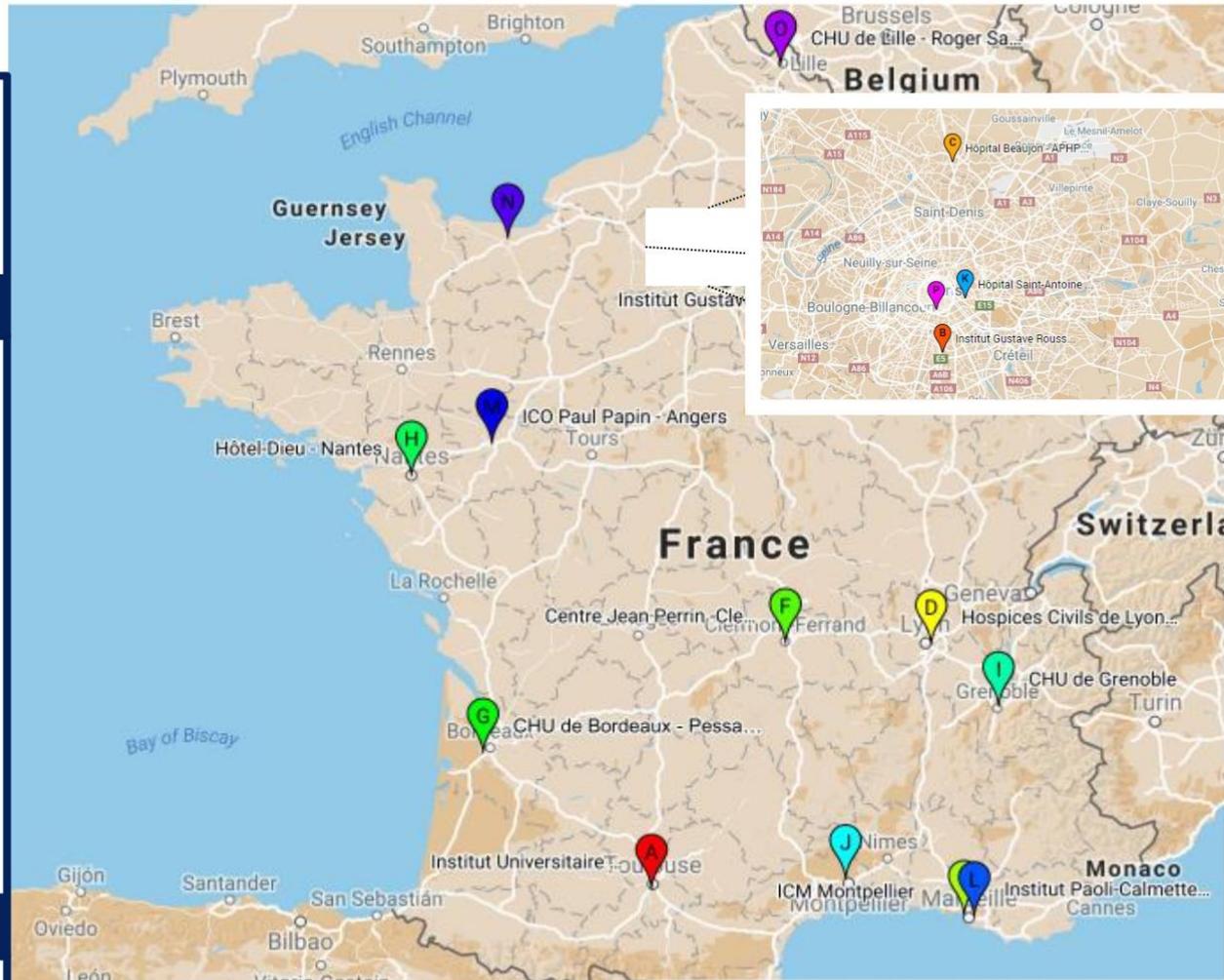
Lutathérapie: où se faire traiter

Centres ayant traité au moins un patient

- Institut Universitaire du Canc...
- Institut Gustave Roussy - Vill...
- Hôpital Beaujon - APHP, Clichy
- Hospices Civils de Lyon. **2014-15**

- Centre Jean Perrin - Clermont...
- Hôpital de la Timone - Marsei...
- CHU de Bordeaux - Pessac
- Hôtel-Dieu - Nantes
- CHU de Grenoble
- ICM Montpellier
- Hôpital Saint-Antoine - APHP...
- Institut Paoli-Calmettes
- ICO Paul Papin - Angers
- Centre Francois Baclesse - C. **2016**

- CHU de Lille - Roger Salengro
- Hôpital Cochin **2017**



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 ?



Merci de votre attention

Avez - vous des questions ?