

Actualité dans le traitement des tumeurs neuroendocrines digestives : la radiothérapie interne vectorisée par LUTATHERA

SÉMINAIRE ONCOMEL DU MARDI 26 MARS 2019
Actualités en cancérologie digestive et prise en charge en 2019

D^r ELISABETH DERUYTER-PIERRE
MÉDECIN NUCLÉAIRE

HOPITAL PRIVE LA LOUVIÈRE, GIE NORDTEP, LILLE,
GIE TEP DE L'UNION, ROUBAIX,
POLYCLINIQUE DU VAL DE SAMBRE, MAUBEUGE



Tumeurs neuroendocrines

- Rares: 1% des cancers digestifs
- incidence annuelle : 2 à 5 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes
- âge de survenue entre 40 et 60 ans.
- Tumeurs capables de produire des facteurs communs aux cellules nerveuses et endocrines et qui se développent à partir de cellules productrices d'hormones notamment dans le système digestif et le poumon.
- Les tumeurs neuroendocrines du grêle, situées dans la région iléo caecale représentent la première cause de cancer de l'intestin grêle.
- 40 à 50% TNE métastatiques au diagnostic: ganglionnaire, hépatique, péritonéale, osseuse
- Survie globale : 50% à 5 ans pour les TNE bien différenciées contre 4,5% à 5%ans pour les TNE peu différenciées

Classifications des tumeurs neuroendocrines : tumeurs épithéliales présentant une différenciation neuroendocrine.

- Caractéristiques histologiques: **Bien différenciées, présentant des Récepteurs de la somatostatine/ peu différenciées**

- **Grade G1,G2,G3**

G1 (neuroendocrine tumeur)	Ki 67 \leq 2%
G2 (neuroendocrine tumeur)	Ki 67: 3 – 20%
G3 (neuroendocrine carcinoma)	Ki 67 > 20%

- Localisations

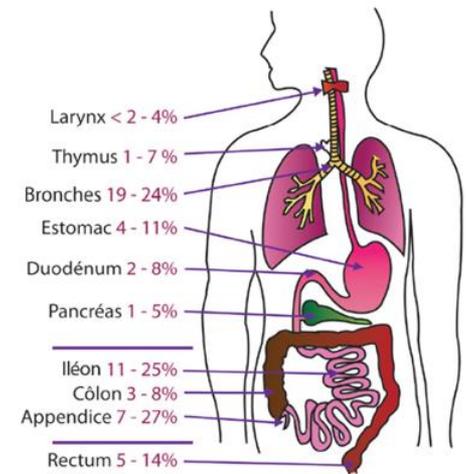
Les tumeurs neuro endocrines dérivent de l'endoderme:

♦ *L'intestin antérieur (foregut):*

thymus, larynx, bronches,
estomac, duodénum, pancréas, jéjunum proximal

♦ *L'intestin moyen(midgut):* jéjunum distal, iléon,
appendice, jonction iléo-caecale, colon droit

♦ *L'intestin postérieur(hindgut):* reste du colon, rectum



- Non fonctionnelles/fonctionnelles, sécrétantes: sérotonine (carcinoïde), insuline, glucagon... : flush; diarrhées; douleurs; hypo hyperglycémie;

- Sporadiques/ Génétique <5%

Traitements des tumeurs neuroendocrines

- CHIRURGIE : traitement de première intention. Seule option thérapeutique curative pour les tumeurs neuroendocrines du grêle. Risque de récurrence élevé à 5 ans d'environ 50% malgré la résection complète à un stade localisé ou oligo métastatique.
- Tumeur non progressive et non fonctionnelle (60 à 80% des cas : surveillance/analogues)
- Tumeur progressive, fonctionnelle:
 - ANALOGUES RETARD DE LA SOMATOSTATINE
 - INHIBITEURS DE PROTEINE KINASE (thérapies ciblées)
 - AFINITOR évérolimus ,
 - SUTENT sunitinib (TNE duodéno pancréatique)
 - CHIMIOThERAPIE: dacarbazine (DETICENE) ou témozolomide (TEMODAL)
 - CHIMIO EMBOLISATION des métastases hépatiques
 - Radiothérapie interne vectorisée : LUTATHERAPIE (coût: 4 cures à 16000 Euros +4 transports à 1800 Euros et Hospitalisation de 48 à 72 heures)

Radiothérapie interne vectorisée

RADIOELEMENT

CHELATEUR

PEPTIDE SE FIXANT
SUR LA TUMEUR

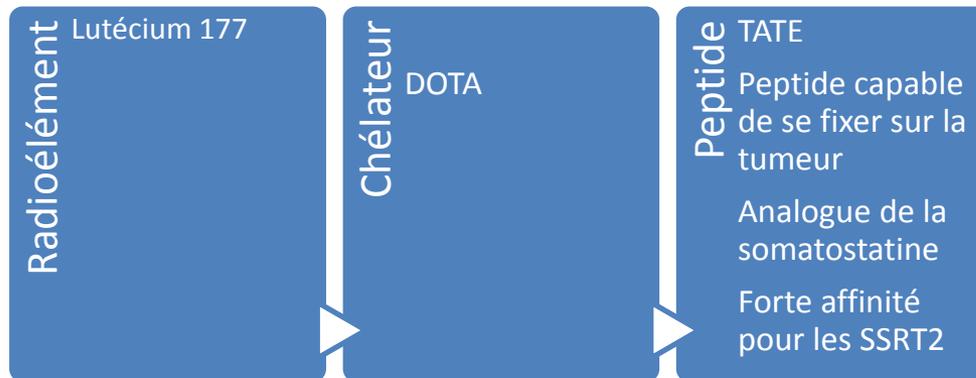
- 131 Iode, 131 MIBG, Zevalin (Yttrium 90), Quadramet (Samarium 153), Xofigo (radium 223), PSMA 177 Lu
- 177 Lu-oxodotréotide: Lutathéra
- Objectif: réponse thérapeutique en limitant la toxicité par une irradiation sélective in situ des cellules tumorales, avec un effet limité sur les cellules voisines saines.

LUTATHERA: ¹⁷⁷ Lu-oxodotréotide

Radioélément: Lutécium 177 demi-vie 6,7 jours

Thérapeutique	Emission rayonnement β	E max 0,497 Mev, E moy 0,130 Mev	Parcours max 2,2 mm P moy 0,67 mm	Diamètre optimal du volume irradié 2 mm
Imagerie scintigraphique	Emission rayonnement γ	17%	208 et 113 keV	Radioprotection

+ oxodotréotide : DOTATATE



Irradiation ciblée des cellules tumorales: 80% des tumeurs neuro endocrines expriment des récepteurs de la somatostatine

21 centres en France

CHRU LILLE ROGER SALENGRO

- 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
- CHU de Poitiers



Mes remerciements aux Docteurs Georges LION et Amandine BERON,
médecins nucléaires du CHRU de Lille, Hôpital Roger Salengro.

INDICATIONS

**Autorisation de Mise sur le Marché 26 septembre 2017
commission de transparence HAS 11 juillet 2018**

Autorisation Temporaire d'Utilisation nominatives depuis le 26 /11/2013 puis ATU de cohorte (intestin moyen) débutée le 23/04/ 2015

AMM le 26 septembre 2017 LUTATHERA 370 MBq/mL

- tumeurs neuroendocrine gastro-entéro-pancréatiques (TNE-GEP)
- inopérables ou métastatiques,
- progressives, (critères RECIST)
- bien différenciées (G1 et G2)
- exprimant des récepteurs de somatostatine (octréoscan ou TEP analogues somatostatine)
- chez les adultes.

Validation RCP RENATEN

HAS Commission de transparence 11 juillet 2018:

efficacité et tolérance démontrées dans l'essai clinique de phase III NETTER – 1

SERVICE MEDICAL RENDU IMPORTANT : pour les tumeurs neuroendocrine intestinales, ASMR III

SERVICE MEDICAL RENDU INSUFFISANT POUR JUSTIFIER D'UNE PRISE EN CHARGE PAR LA SOLIDARITE NATIONALE

: pour les tumeurs neuro endocrines non intestinales

Algorithme du Thésaurus National de Cancérologie Digestive pour le traitement des TNE métastatiques bien différenciées (G1, G2), progressives, non résécables de l'appareil digestif

TNE NON INTESTINALES AMM et non pris en charge par la solidarité nationale

TNE duodéno-pancréatique

1^{ère} ligne

- Analogues de la somatostatine
- Chimiothérapie de référence notamment dans le but d'une réduction tumorale permettant une chirurgie secondaire
- 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

TNE pancréatique: AMM et non pris en charge par la solidarité nationale
protocole OCCLURANDOM (Lutathéra versus sunitinib : sument)

TNE non pancréatique
Pour TNE iléale, après résection de la tumeur primitive

Référence

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

Options

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

TNE INTESTINALES AMM + remboursement

TNE intestinales

LUTATHERA :

2^{ème} intention, après progression de la maladie avec octréotide.

1^{ère} intention (RCP RENATEN) : Pour les tumeurs d'emblée progressives ou avec une masse tumorale hépatique importante (>50%).

LUTATHERA pourrait être préféré à l'évérolimus:

- Expression homogène des récepteurs de la somatostatine
- Tolérance: l'évérolimus semble plus défavorable.
- Mais pas de donnée comparative Everolimus/Lutathéra

Phase III étude NETTER-I

229 patients TNE bien différenciées , métastatiques, de l'intestin moyen (midgut)

116 patients

**Lutathéra + octréotide
30 mg**

Taux de survie sans progression à 20 mois
65,2%

Taux de réponse complète et partielle
18%

Décès **14**

Neutropénie grade 3 ou 4
1%
Thrombocytopénie **2%**
Lymphopénie **9%**

113 patients

Octréotide 60 mg /28 jours

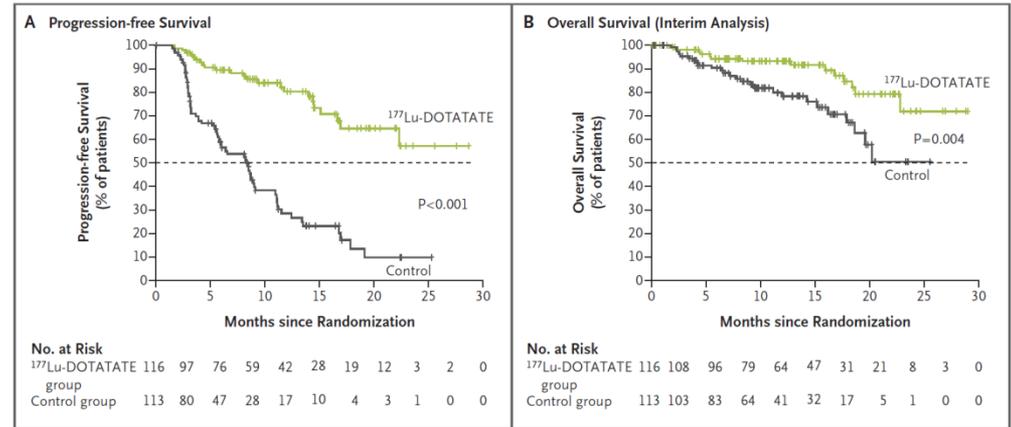
Taux de survie sans progression à 20 mois
10,8%

Taux de réponse complète et partielle
3%

Décès **26**

Neutropénie,
thrombocytopénie,
lymphopénie
0%

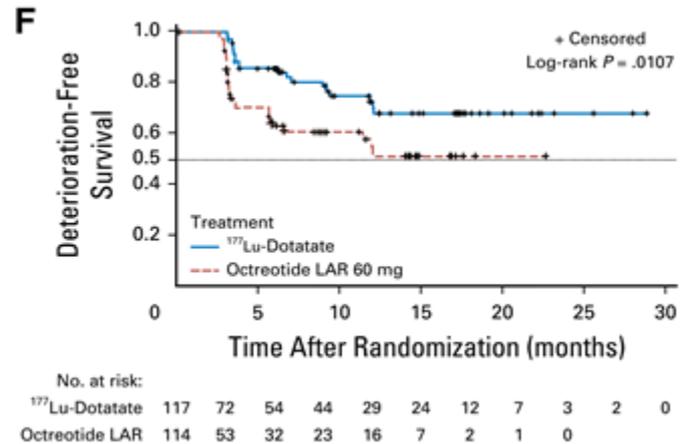
Médiane de progression avant inclusion 11.4 mois



LUTATHERA:

- **Bénéfice significatif sur la durée de survie sans progression**
- **et meilleur taux de réponse**
- **Survie globale: analyse finale janvier 2021 (5ans après inclusion dernier patient)**
- **2025: suivi long terme**

Phase III étude NETTER-I



Durée d'une bonne Qualité de vie allongée pour ^{177}Lu -Dotatate avec un bénéfice significatif sur :

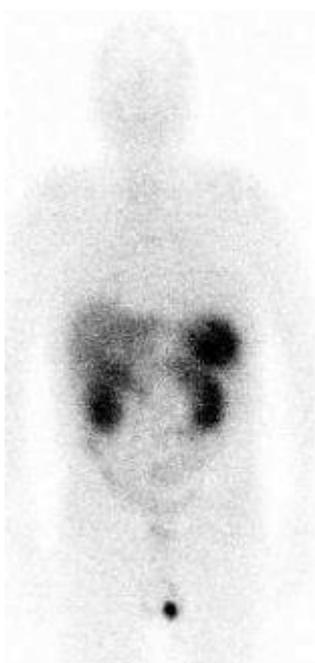
- l'état de santé global: TTD (Time to QoL deterioration) 28,8 mois/6,1 mois
- les fonctions physiques
- l'asthénie
- les douleurs
- la diarrhée

Parcours du patient avant la Lutathérapie

- Vérifier l'absence de contre indications:
 - Bon état général (OMS < 2) ,
 - Cl créatinine > 50 ml/mn,
 - Bilirubine < 3xN,
 - NFS normale,
 - Bonne fonction cardiaque=FEVG > 50% Capable de supporter 2L liquide hyperosmotique en 6h, Echographie cardiaque : sécrétion de sérotonine susceptible d'altérer les valves du cœur droit (cœur carcinoïde): CI insuffisance cardiaque III ou IV
 - absence de grossesse
- Analogues de la somatostatine à libération prolongée:
 - Arrêt 30 jours avant Lutathérapie
 - S-1 à J-1 relai par injections d'analogues de la somatostatine à courte durée d'action
 - J+1: analogues somatostatine LP
 - et S+3 à 4 semaines
- Scintigraphie à l'octréoscan positive ou TEP analogues somatostatine
- Validation RCP RENATEN

Imagerie nucléaire: l'octréoscan examen diagnostique de 1^{ère} intention

Octréoscan



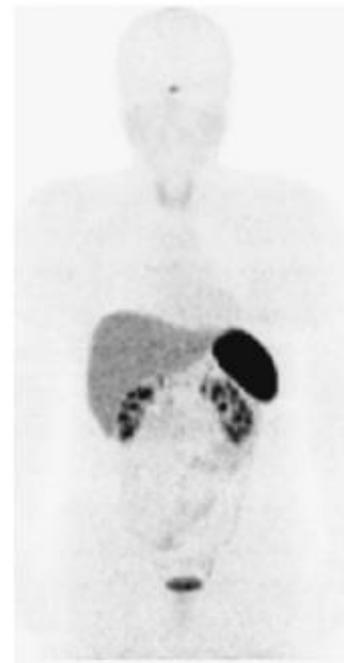
Ga68 DOTATOC



Ga 68 DOTATATE



Ga 68 DOTANOC



Scintigraphie à l'octréoscan positive (grade \geq 2 Krenning)

the scale for the Krenning score is as follows: 0 = no abnormality, 1 = faint uptake in the tumor; 2 = clear uptake in the tumor but less than in the liver; 3 = uptake greater in the tumor than in the liver; 4 = uptake much greater in the tumor than in the liver

Ou TEP analogues de la somatostatine pathologique

Pharmacocinétique du LUTATHERA

- Biodisponibilité rapide
- Elimination rapide de la circulation sanguine dans les 4 heures : cellules tumorales, Reins, Foie, Rate
- 60%éliminé dans les urines en 24h sous forme inchangée
- Organes les plus irradiés: Rate, Reins, paroi de la vessie, Foie, cellules ostéogéniques
- Variabilité de la dose reçue par les cellules tumorales : 10 -340 Gy
- Variabilité de la dose reçue aux reins: seuil=23-27Gy

LUTATHERA : Nécessité d'une néphroprotection

- Fixation des analogues de la somatostatine par les cellules tubulaires rénales.



- Radiotoxicité rénale du LUTATHERA nécessitant une néphroprotection
- Injection d'une solution d'acides aminés contenant Lysine et Arginine avant la lutathérapie diminue de 40% la fixation rénale

PROTOCOLE

Traitement en secteur radioprotégé

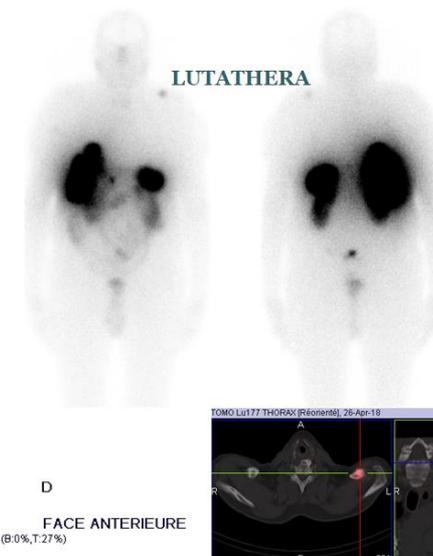
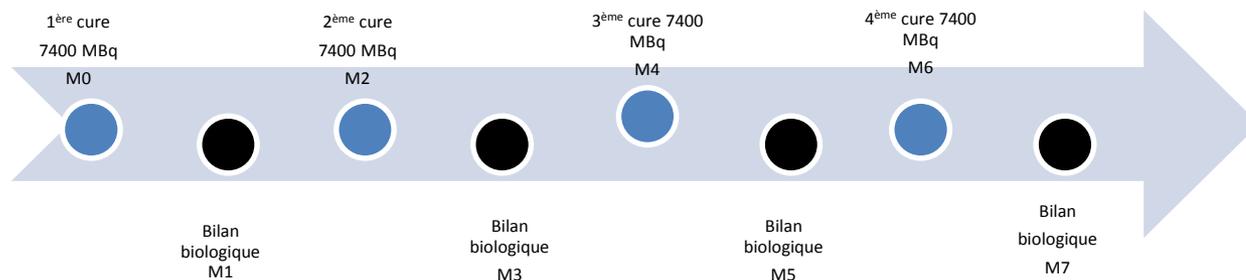
4 CURES : 1 tous les 2 mois – Hospitalisation 48 h à 72 h

Prémédication anti-émétique

Perfusion acides aminés sur 4heures

30min après perfusion IV lente 20 à 30 min de Lutathéra

Surveillance hémodynamique, clinique (crise carcinoïde, vomissements, surcharge volumique..)



D
FACE ANTERIEURE
(B:0%,T:27%)

Patient traité au CHRU Lille

Scintigraphie thérapeutique
4 à 24 h après injection

ANALYSES BIOLOGIQUES M-1; J0 ; M+1 puis les 3 mois qui suivent la dernière cure, puis tous les 6 mois (effets indésirables retardés)

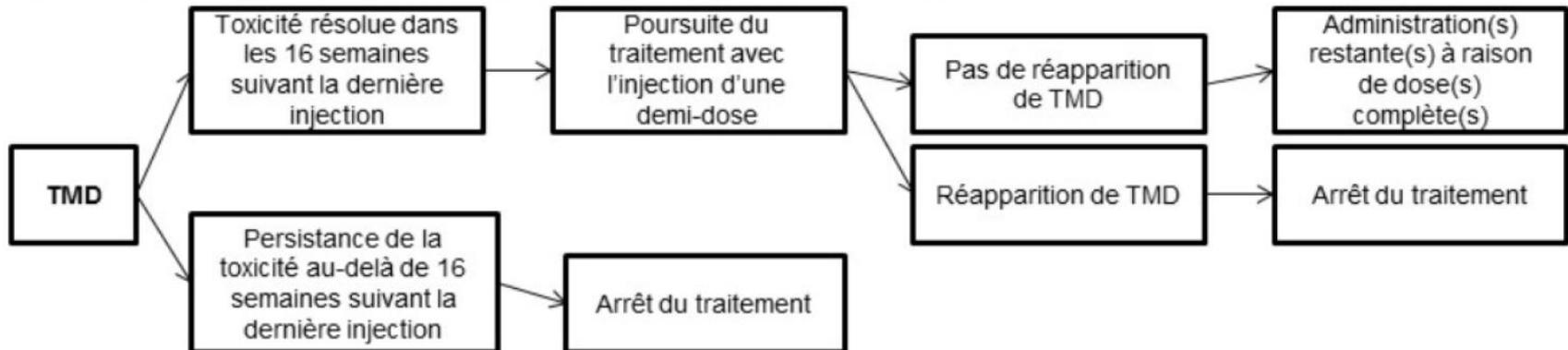
- ALAT, ASAT, albuminémie, bilirubinémie et taux de prothrombine,
- Clairance de la créatinine,
- NFS, Plaquettes

test de grossesse : 7 jours précédant l'administration de LUTATHERA et le jour même.

Toxicité

- Effets indésirables pendant le traitement:
 - Lors de la perfusion d'acides aminés (protection rénale): nausées 25%, vomissements 10%, HTA
 - Lors de la perfusion de Lutathéra: AUCUN (risque d'extravasation si voie veineuse précaire)
 - Les jours qui suivent la cure: douleurs abdominales 10%-20%; asthénie 40%; diarrhée 29% alopecie transitoire(10%); crise carcinoide <1%
- Toxicité retardée (apparaît au fur et à mesure des cures)
 - Hématologiques :thrombopénie 10-30% **Plq<75000** (tox sup à G1) **GB<2000 Hb<8** (tox sup à G2)
 - Rénale 0,3% : parfois apparition très retardée **Cl<40ml/min**
 - Hépatique: rare cytolysse **ASAT>500UI/l ALAT>300UI/l; Norme*20; bilirubine 3*N Alb<30;TP<70**
 - Hémopathie rare: syndrome myélodysplasique 1,5% leucémie aigue 0,7%
- Toxicité dépend de l'âge, clairance rénale limite, forte masse tumorale, lignes thérapeutiques antérieures, comorbidités

Figure 1: Schéma d'indications pour les modifications de doses



TMD: Toxicité modifiant la dose

Mesures de radioprotection

- Ce médicament contenant un radionucléide, avec un rayonnement gamma de 208 et 113 KeV (moins irradiant que l'Iode 131: 365 KeV), des mesures doivent être recommandées aux patients afin de limiter autant que possible l'exposition des tiers aux radiations ionisantes.
- Notamment, le patient doit éviter les contacts rapprochés et prolongés avec des tiers **durant toute la semaine qui suit l'administration de LUTATHERA**. En raison de leur grande sensibilité à la radioactivité, il est vivement conseillé de limiter les contacts avec les enfants de moins de 10 ans et les femmes enceintes.
- Le patient doit être encouragé à boire et à uriner toutes les heures le jour du traitement et le lendemain. Le patient doit être incité à aller à la selle tous les jours et à utiliser un laxatif si besoin.

Association de Patients porteurs de Tumeurs Endocrines Diverses

- Vidéo sur le site APTED : la radiothérapie interne Vectorisée par le Lutathéra expliquée aux patients